

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 松 田 輝

論 文 題 目

ATP decreases mechanical sensitivity of muscle thin-fiber afferents in rats

(ATP はラットの筋細径求心性神経の機械的感受性を低下させる)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

石田 浩司



委員

名古屋大学教授

勝野 雅央



委員

名古屋大学教授

平 田 仁



指導教授

名古屋大学教授

山中 貴久



論文審査の結果の要旨





SDラットの長指伸筋-総腓骨神経標本を用いた *in vitro* での C 線維の単一神経記録と行動実験から筋痛覚における ATP の影響を評価した。C 線維の単一神経記録の結果、ATP 100 μ M、1 mM 投与で、機械閾値は有意に上昇した。放電数は ATP 1 mM 投与でのみ有意に減少した。また、ATP アンタゴニストの PPADS と suramin で ATP による機械閾値の有意な上昇が抑制された。行動実験の結果、筋の逃避反応は、いずれの濃度の ATP (0.01, 0.1, 1, 10 mM) も明白な痛み関連の行動を誘発しなかった。この結果、ラットの筋 C 線維の単一神経記録から、ATP は機械的感受性を低下させることを明らかにした。しかし、行動実験では同様の結果を観察することができなかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. ATP は細胞基質に mM 濃度含んでいる。細胞の損傷時、圧迫時、収縮時に ATP が放出される。各論文によって ATP の測定方法の違いからそれぞれの放出される濃度を比較することはできないが、ルシフェリン-ルシフェラーゼ反応の測定値の換算で約 0.3~0.4 mM の ATP がラットの筋の圧迫により、細胞外に放出されるとの報告がある。つまり、今回の実験で使用した濃度の ATP と同程度が細胞から放出されると想定される。
2. 今回は、*in vitro* で実験を行ったので、呼吸循環系への影響については検討していないが、本研究の結果は、筋収縮による昇圧反射は放出される ATP により弱くなっていることが予想される。しかし、以前の報告では、筋の収縮で放出された ATP は動脈圧を増加させるということである。これらの報告では本実験とは異なる種が使われており、また、薬物の投与部位から皮膚が除外されていないなど、検討を要する点がある。
3. 化学刺激（例えば、ブラジキニンは、B1, B2受容体）、熱刺激（例えば、43°C 以上では、TRPV1受容体）は、それぞれ決まった受容体が知られている。しかし、痛みの機械刺激に反応する受容体はわかっていない。私たちのグループで、ATP による熱刺激の変化は調べられたので、今回、機械刺激に対する変化を調べた。
4. 筋を圧迫することによって ATP が放出するので、マッサージの効果と関係あるかもしれないが、実際の生理学的意味は今後の課題である。
5. 無髄線維の C-fiber には、P2X₃（モノマー受容体）が発現している。痛みを伝える有髄線維の A δ -fiber には、P2X₂、P2X_{2/3}（ヘテロマー受容体）が発現している。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	松田 輝
試験担当者	主査	石田 潤 	勝野 雅夫 	辛田 仁 
	指導教授	山中 亨 		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 筋における組織でのATPの放出量と使用した濃度の関係性について 2. ATPによる筋細径線維受容器の機械閾値上昇と呼吸循環反応の関連性について 3. ATPによる閾値変化の選択性について 4. ATPによる機械閾値上昇の生理学的意味について 5. C-fiberのP2X受容体について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経性調節学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	松田 輝
学 力 審 査 担 当 者	主 査	石田浩司 	勝野雅夫 	平田 仁 
	指導教授	山中 亨 		

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。