

原 著

脊髄切断後の運動神経細胞に惹起される
ノルアドレナリン増感に関する研究

角谷 仁司

日本医科大学麻酔科学教室

Induction of noradrenergic supersensitivity following
cordotomy in neonatal rat spinal motoneurons

Hitoshi Kadotani

Department of Anesthesiology, Nippon Medical School

Abstract

Patients with spinal cord lesions frequently show autonomic hyperreflexia. The mechanism of autonomic hyperreflexia has been thought to be an acute general autonomic overactivity in response to cutaneous or visceral stimuli, but it remains uncertain. Several kinds of experiments suggest that amplified spinal sympathetic reflexes in the decentralized cord are attributable to the denervation supersensitivity of denervated neurons, which is a well-known phenomenon in denervated muscle fibers. In the present study, changes in the supersensitivity of motoneurons after cordotomy were studied in the spinal cord of neonatal rats.

Responses to bath-applied noradrenaline (NA) were recorded from a ventral root of the isolated spinal cord of 6-day-old rats. In normal spinal cords, NA induced depolarization in motoneurons dose-dependently. α 1-antagonist prazosin (3 μ M) inhibited the depolarization induced by NA, and α 2-antagonist rauwolscine (1 μ M) potentiated it. In one group of rats, cordotomy was performed 4 days after birth by complete transection of the spinal cord at vertebrate 8th-10th thoracic level, and NA response was examined two days later (when they were 6 days old). In cordotomized rats, NA-induced depolarization was increased with respect to both amplitude and duration. α 1- as well as α 2-antagonists inhibited the NA response in the spinalized rats. Especially, both antagonists shortened the duration of NA response as compared to normal level. It is concluded that the denervation supersensitivity to NA appears 2 days after cordotomy in the spinal motoneurons of neonatal rats and that the supersensitivity to NA is attributable to the upregulation of both α 1 - and α 2-adrenoceptors on the motoneurons, indicating that a new type of α 2-adrenoceptor function appears. (J Nippon Med Sch 1999 ; 66 : 21 - 27)

Key words : α -adrenoceptor, denervation supersensitivity neonatal rat, cordotomy

緒 言

種々の末梢感覚受容器からの感覚情報は脊髄で中継され、上位中枢の視床、大脳皮質などに伝えられる。

特に、痛み、温度などは、脊髄後角においてシナプスを介した後、上位中枢に伝えられる。一般に脊髄後角は、上位中枢からの脊髄内下行性抑制系を活性化することなどにより、シナプス伝達を抑制し、末梢感覚情報の関門として働いていると考えられている。実際に、麻薬性鎮痛薬であるモルヒネは、低濃度では上位中枢に作用することで下行性抑制系を活性化し、脊髄後角でのシナプス伝達を抑制し、鎮痛作用を発現すると考

えられている^{1,2}。この様な下行性抑制系としてノルアドレナリン(noradrenaline; NA)作動性線維やセロトニン(5-hydroxytryptamine; 5HT)作動性線維の二種が知られており、脊髄における情報処理に大きく関与していると言われている³。

臨床上、脊髄損傷の患者において自律神経反射や圧受容体反射の亢進が知られており⁴、この亢進の機構として除神経増感現象の関与が考えられている。その根拠として、末梢の神経筋接合部において、支配神経を切断し除神経の状態にすると伝達物質であるアセチルコリンに対する受容体合成のアップレギュレーションにより、いわゆる除神経性過敏(denervation supersensitivity)が生じることである⁵。Krumら⁶は高位脊髄損傷後慢性期の患者に $\alpha 1$ アドレナリン受容体拮抗薬であるプラゾシン(prazosin)を投与したところ自律神経反射の異常や圧受容体反射の亢進が抑制されたと報告している。すなわち、ノルアドレナリンに対する感受性が亢進しているためと考えられている。Maitraら⁷は、ハロペリドールを用いてドーパミン受容体を長期間ブロックするとドーパミンに対して除神経性過敏が生じることを報告している。また、ラットにおいても、下行性抑制系を化学的に破壊すると脊髄でのノルアドレナリンやセロトニンに対する感受性が亢進すると報告されている^{8,12}。

本実験では脊髄損傷患者における自律神経反射の異常亢進発現機構解明のためのモデルとして、新生ラットの脊髄切断後にノルアドレナリンに対する運動ニューロンの除神経性過敏が生じるかどうかをまず検討した。そして、その後、除神経性過敏の発現機構についての薬理的検討を加えた。

研究材料および方法

(1) 摘出脊髄標本

本研究における実験動物の取り扱い「日本医科大学動物実験指針」にしたがった。生後6日齢のウイスター系ラットをエーテル麻酔下で断頭後、腰部脊髄を前根および後根付きで摘出した。摘出後、直ちに記録用実験槽内に脊髄を固定し、人工脳脊髄液(artificial cerebro-spinal fluid; ACSF)を約4 ml/minの流速で室温にて灌流した。人工脳脊髄液は95% O₂+5% CO₂の混合ガスで飽和し、pH 7.3-7.4に維持した。人工脳脊髄液の組成はNaCl 138.6 mM, KCl 3.35 mM, CaCl₂ 2.5 mM, MgCl₂ 1.0 mM, NaHCO₃ 21.0 mM, glucose 10 mMである。第4、または第5腰髄の後根およびそれに対応する前根に吸引電極をそれぞれ装着した。後根を

60秒周期で40V、持続100 μ 秒の矩形波で刺激し、発生する反射電位、および薬物の運動ニューロンに対する反応を前根から記録した。標本作製後、45分から60分間ACSFを灌流し、反射電位が安定した後、実験を開始した。ただし、本研究においては反射電位は解析の対象としなかった。

(2) 脊髄切断動物

生後4日齢のラットをエーテル麻酔下に第8-10胸髄の高さで脊髄切断術(cordotomy)を行い、切断部位より上位の脊髄と下位の脊髄が接触しないように間隙にジェルスポンジを挿入した。その後、創を縫合し、麻酔から覚醒後、母親ラットの飼育ケージに戻した。術後2日目(生後6日齢)にエーテル麻酔下に断頭し、対照群と同様に摘出脊髄標本作製した。その際、脊髄が第8-10胸髄の高さで完全離断していることを確認した。

(3) 薬物の適用とデータ解析

薬物の投与は、人工脳脊髄液に薬物を溶解し灌流適用した。使用した薬品は以下の通りである。グルタミン酸、ノルアドレナリン、プラゾシン(以上Sigma Chemical社)、ロオルシン(Funakoshi Chemical社)。グルタミン酸(1 mM)は1分間、ノルアドレナリン(1, 3, 10, 30, 100 μ M)は5分間灌流適用した。 α 受容体のサブタイプを検討するためにノルアドレナリンの適用15分前から $\alpha 1$ アドレナリン受容体拮抗薬(プラゾシン3 μ M)、あるいは $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬(ロオルシン1 μ M)を灌流し、標本を前処置した。ところで、本実験に用いた吸引電極による記録法は、細胞外記録であるために反射電位の大きさは絶対値ではなく、また前根と吸引電極との密着性の違いにより標本毎に反応高にばらつきが出る可能性がある。そこで、同一標本で得られた基準薬による反応高と被検薬によるその比で標本毎の反応の程度を比較した。すなわち、基準薬として1 mMグルタミン酸による脱分極の大きさを100%とし、ノルアドレナリンによる脱分極の大きさを、それに対する比で表した。結果の値は平均値 \pm 標準誤差で表し、分散分析の後、多重比較検定としてFisherのprotected least significant difference (PLSD)を行い、危険率5%以下で有意差ありとした。

結果

1. グルタミン酸(glutamate)による運動ニューロンの脱分極

Fig. 1に1 mMグルタミン酸の灌流適用によって無処置動物(A)および脊髄切断動物(B)の運動ニュー

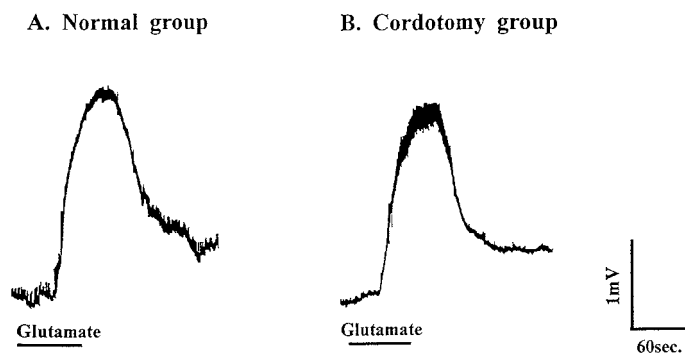


Fig. 1 Depolarization induced by the bath application of glutamate (1 mM, 1 min).

Table 1 Amplitudes and duration of depolarization induced by glutamate (1 mM, 1 min.)

	Normal group = (n = 8)	Cordotomy group (n = 8)
depolarization (mV)	1.90 ± 0.23	1.88 ± 0.26
duration (min)	2.74 ± 0.14	2.78 ± 0.19

The amplitudes and durations were not significantly different between the normal rat and the cordotomized rat. Data were expressed as mean ± SEM (n = 8)

ロンに生じた脱分極の記録例をそれぞれ示した .Table 1 にこのグルタミン酸による脱分極の大きさを脱分極の最大振幅と持続時間の 2 つのパラメーターで示した . 最大振幅と持続時間ともに無処置動物 , 脊髄切断動物において有意な差はみられなかった . また , データは示していないが , 3 mM のグルタミン酸による脱分極では最大振幅と持続時間ともに 1 mM で得られた反応以上に増大していた . さらに , 無処置動物 , 脊髄切断動物における 3 mM のグルタミン酸による反応の最大振幅と持続時間はともに有意な差はみられなかった . 以上より , 脊髄切断はグルタミン酸による運動ニューロンの脱分極には , まったく影響を与えないと結論された . そこで , 方法の項で前述したように 1 mM グルタミン酸による運動ニューロンの最大脱分極高を基準値 (100%) とし , 以後ノルアドレナリン (noradrenaline : NA) による反応を比較した .

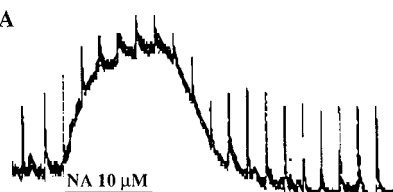
2 . ノルアドレナリンによる無処置動物の運動ニューロンの脱分極

Fig. 2 Aa に 10 μ M ノルアドレナリンにより無処置動物の運動ニューロンに生じた脱分極の記録例を示した . ノルアドレナリンによる脱分極は Fig. 3 (白抜きカラム) に示すように 1 μ M から 30 μ M まで容量依存性に振幅が増大した . ノルアドレナリンによる運動

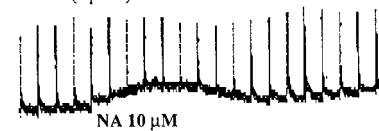
Normal group

A. Effect of α_1 adrenoceptor antagonist

a. NA

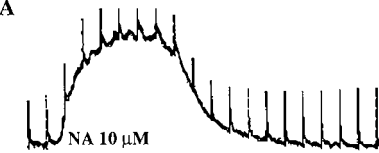


b. prazosin(3 μ M)+NA



B. Effect of α_2 adrenoceptor antagonist

a. NA



b. rauwolscine(1 μ M)+NA

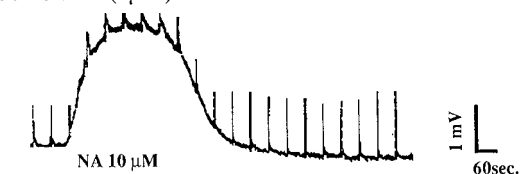


Fig. 2 Depolarization induced by NA (10 μ M, 5 min) in normal rats. The depolarization was inhibited by prazosin, whereas it was potentiated by rauwolscine.

ニューロンにおこる脱分極は , Fig. 2 Ab に示すように α_1 アドレナリン受容体拮抗薬であるプラゾシン 3 μ M の前処置でほぼ完全に消失した . しかし , Fig. 2 B に示すように α_2 アドレナリン受容体拮抗薬であるロオルシン 1 μ M の前処置では脱分極は抑制されることはなく , むしろ有意に増強された . Fig. 3 にノルアドレナリンによる脱分極の振幅に対する拮抗薬の効果を示す . これらの結果から無処置動物の運動ニューロンでのノルアドレナリンによりおこる脱分極は , 主に α_1

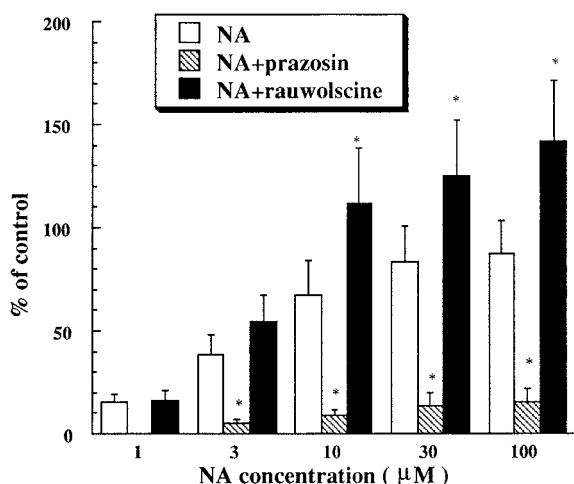


Fig. 3 The dose dependent change of depolarization induced by NA in normal rats. The response to NA was inhibited by prazosin, whereas it was potentiated by rauwolscine. Data were expressed as a percent of the depolarization induced by glutamate (1 mM) and presented as mean \pm SEM (NA : n=8, NA+prazosin : n=4, NA+rauwolscine : n=4). * ; $p < 0.05$ vs NA.

アドレナリン受容体を介して発現すると結論された。

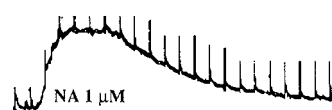
3. 脊髄切断後のノルアドレナリンによる運動ニューロンの脱分極

Fig. 4 Aa に $1 \mu\text{M}$ ノルアドレナリンによる脊髄切断 2 日後の運動ニューロンに生じた脱分極の記録例を示す。Fig. 5 (白抜きカラム) に示すように、すでにノルアドレナリン $1 \mu\text{M}$ でコントロールのグルタミン酸と同程度の脱分極を引き起こし、 $1 \mu\text{M}$ から $100 \mu\text{M}$ までの用量を用いたところ、 $1 \mu\text{M}$ とその他の濃度における脱分極高とは有意差が認められなかった。また、ここではデータを示していないが、無処置動物では反応しない $0.3 \mu\text{M}$ のノルアドレナリンにより脊髄切断後の運動ニューロンはコントロールの約 50% の脱分極高を示した。すなわち、脊髄切断後に運動ニューロンはノルアドレナリンに対し除神経性過敏を示したと結論された (考察参照)。脊髄切断動物では $1 \mu\text{M}$ のノルアドレナリンに対する反応につき、以下の薬理的検討を行った。Fig. 4 A の記録例に示すようにプラゾシンの前処置により、脊髄切断後の運動ニューロンにおこる $1 \mu\text{M}$ ノルアドレナリンによる脱分極は著しく抑制された。また、Fig. 5 に示すように各濃度のノルアドレナリンによる反応も同様に抑制された。しかしながら、プラゾシン処置後に残存する脱分極高は無処置動物よりも脊髄切断動物の方が大きい傾向を示した。無処置動物とは異なり、口オルシンを前処置する

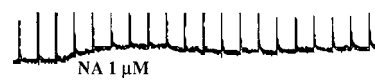
Cordotomy group

A. Effect of α_1 adrenoceptor antagonist

a. NA

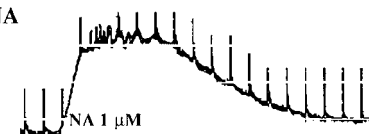


b. prazosin(3μM)+NA



B. Effect of α_2 adrenoceptor antagonist

a. NA



b. rauwolscine(1μM)+NA

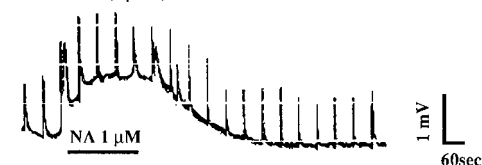


Fig. 4 Depolarization induced by NA ($10 \mu\text{M}$, 5 min) in cordotomized rats. The depolarization was inhibited by both prazosin and rauwolscine.

と、 $1 \mu\text{M}$ ノルアドレナリンによる脱分極は抑制された (Fig. 4 B)。しかし、この脱分極高の抑制は Fig. 5 に示すように $1 \mu\text{M}$, $3 \mu\text{M}$ の低濃度のノルアドレナリンの適用で認められたが、 $10 \mu\text{M}$ 以上の濃度の適用では見られなかった。このことは、脊髄切断動物の運動ニューロンのノルアドレナリンによる脱分極の振幅は、 $3 \mu\text{M}$ 以下の濃度では α_1 アドレナリン受容体を介した反応と α_2 アドレナリン受容体を介した反応が相加的に出現していることを示している。一方、 $10 \mu\text{M}$ 以上の濃度のノルアドレナリンの適用では α_2 アドレナリン受容体を介した反応の寄与も考えられるが、 α_1 アドレナリン受容体を介した脱分極が非常に大きいため、それだけでアドレナリン受容体を介した反応が飽和していると解釈される。

4. ノルアドレナリンによる運動ニューロンの脱分極持続時間の脊髄切断後の変化

脊髄切断後のノルアドレナリンによる脱分極は振幅の増大だけでなく、Fig. 4 の記録例に見られるように脱分極持続時間も明らかに無処置動物 (Fig. 2) より延長していた。Table 2 に $1 \mu\text{M}$, $10 \mu\text{M}$ ノルアドレナリン

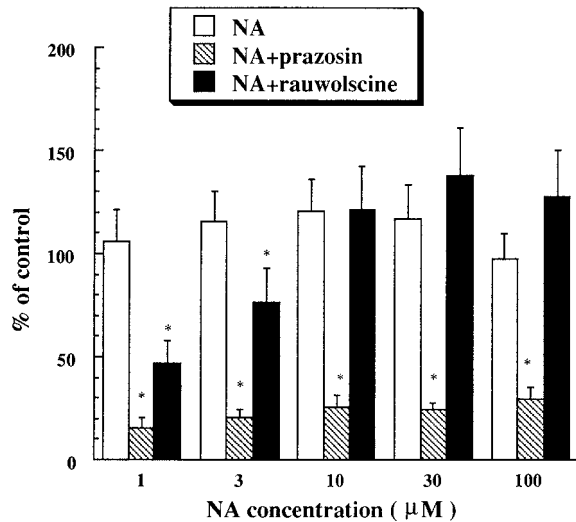


Fig. 5 The dose dependent effect of depolarization induced by NA in cordotomized rats. The depolarization induced was larger in the cordotomy group than that in the normal rats of fig. 3. The depolarization in cordotomy group was inhibited by both prazosin and rauwolscine. Data were expressed as a percent of the depolarization induced by glutamate (1 mM) and presented as mean \pm SEM (NA : n=8, NA + prazosin : n=4, NA + rauwolscine : n=4). * ; p < 0.05 vs NA.

ンによる脱分極の持続時間を示す。1 μ M, および 10 μ M のノルアドレナリン適用による脱分極の持続時間は脊髄切断動物の方が無処置動物に比べ約 2 倍に延長した。無処置動物, 脊髄切断動物ともにプラゾシン前処置によりノルアドレナリンによる脱分極が抑制されたのと同様に, 持続時間も有意に短縮した。一方, ロオルシン前処置により 1 μ M, および 10 μ M のノルアドレナリン適用による脱分極の持続時間は無処置動物においては影響を受けなかったのに対して, 脊髄切断動物においてはロオルシンによりノルアドレナリンの脱分極の持続時間が明らかに短縮した。以上から, 脊髄切断によるノルアドレナリンによる脱分極の反応時間の延長は, 主に α_2 アドレナリン受容体が関与していると考えられた。

考 察

脊髄切断後のラットにおいては無処置動物より低濃度のノルアドレナリンで脱分極が生じ, その振幅, 持続時間もともに無処置動物より大きいこと, すなわち, 脊髄切断後に下位にある脊髄運動ニューロンにおいてノルアドレナリンに対し除神経性過敏が発現することが明らかになった。また, データは示さなかったが,

Table 2 Durations of depolarization induced by NA

	Normal (min)	Cordotomy (min)
NA 1 μ M	9.73 \pm 0.23	17.23 \pm 0.23
rauwolscine + NA 1 μ M	9.60 \pm 0.22	10.45 \pm 0.15
prazosin + NA 1 μ M		16.23 \pm 0.37
NA 10 μ M	11.44 \pm 0.31	18.35 \pm 0.40
rauwolscine + NA 10 μ M	11.70 \pm 0.21	13.30 \pm 0.27
prazosin + NA 10 μ M	10.68 \pm 0.28	13.95 \pm 0.30

The durations were significantly increased in cordotomy group. Pretreatment with rauwolscine made durations decrease in cordotomy group. Data were expressed as mean \pm SEM (NA : n=8, NA + prazosin : n=4, NA + rauwolscine : n=4). * ; p < 0.05 vs NA.

人工脳脊髄液中の Ca イオンを除去してもノルアドレナリンによる脱分極の除神経性過敏は検出された。以上から, 脊髄切断後の下位にある脊髄運動ニューロンの除神経後の過敏は脊髄運動ニューロン上のノルアドレナリン受容体に直接起こった現象であり, 介在ニューロンを介したものではないと結論される。しかし, 同じ脊髄運動ニューロン上の 1 mM グルタミン酸適用による脱分極では除神経性過敏が見られなかった。また, データは示していないが無処置動物においても脊髄切断動物においても 3 mM グルタミン酸による脱分極が, 1 mM のそれより大きな脱分極を生じることを観察した。グルタミン酸に対する除神経過敏が起こらないのは, 脊髄切断により下行性のノルアドレナリン神経の入力が運動ニューロン上で消失するのに対し, グルタミン酸を伝達物質とする一次感覚線維からの入力は運動ニューロン上では無傷であることによると考えられる。すなわち, 運動ニューロン上のすべての受容体に除神経性過敏が生じるのではなく, 除神経された結果, 作用する伝達物質が消失した受容体だけに生ずると考えられる。ノルアドレナリンと同様, 下行性のみ由来するセロトニンに対する脱分極応答も脊髄切断により除神経性過敏が生じること(データは示していない)はこの考えを支持している。

無処置動物ではプラゾシンを前処置すると, ノルアドレナリンによる脱分極がほぼ完全に拮抗されたことから, それが従来から知られているように α_1 アドレナリン受容体を介して発現することは明らかである^{13, 14}。また, 無処置動物ではロオルシンにより, ノルアドレナリンによる脱分極はまったく拮抗されず, 逆にロオルシンで前処置すると脱分極が増強された。つまり, 無処置動物ではノルアドレナリン適用により α_2 アドレナリン受容体を介した応答が α_1 アドレナリン受容

体を介した脱分極に拮抗的に働くと解釈される (Fig. 3). このことは, Kendig ら¹⁵ による幼若ラットにおいて $\alpha 2$ アドレナリン受容体が抑制的な作用を持つという報告, Tanabe ら^{13, 14} による成熟ラットにおける脊髄前角の $\alpha 1$ アドレナリン受容体が脊髄反射に促進的に作用し, $\alpha 2$ アドレナリン受容体が抑制的に作用している報告, Hirayama ら¹⁶ による脊髄前角では $\alpha 1$ アドレナリン受容体がスパイク発火率に促進的に作用し, $\alpha 2$ アドレナリン受容体が抑制的に作用しているという報告などと一致している.

一方, 前述のごとく人工脳脊髄液中の Ca イオンを除去してもノルアドレナリンに対する除神経性過敏が検出されたので, 除神経性過敏が直接脊髄運動ニューロン上で生じているのは明らかである. 低濃度のノルアドレナリンでの脱分極の振幅はプラゾシンでも, ロオルシンでも, とともに抑制されたので, $\alpha 1$ アドレナリン受容体と $\alpha 2$ アドレナリン受容体がともに除神経過敏に寄与していると考えられる. つまり, $\alpha 1$ アドレナリン受容体, $\alpha 2$ アドレナリン受容体のアップレギュレーションがともに除神経過敏に関与していると考えられる. 一方, 高濃度のノルアドレナリンの適用ではプラゾシン前処置後では脱分極の振幅が抑制されるが, ロオルシン前処置後では抑制されなかった. このことから, 一見して $\alpha 2$ アドレナリン受容体が除神経過敏に関与していないように考えられるが, 低濃度のノルアドレナリンの適用では $\alpha 1$ アドレナリン受容体と $\alpha 2$ アドレナリン受容体がともにアップレギュレーションされ除神経過敏に寄与していること, またプラゾシン前処置で残る脱分極の成分が無処置動物と比べて大きいことなどから, 高濃度のノルアドレナリンの適用では $\alpha 1$ アドレナリン受容体を介した脱分極が最大限発現するために $\alpha 2$ アドレナリン受容体が除神経過敏に関与していないように見えると考えられる. つまり, ロオルシン前処置後の脱分極高の抑制が見かけ上見えないのであって, $\alpha 2$ アドレナリン受容体も増感していると考えるのが妥当であろう. 脱分極の持続時間経過に対するロオルシンの作用から持続時間の延長が $\alpha 2$ アドレナリン受容体のアップレギュレーションにより生じていることが示された (Table 2). 以上から脊髄切断動物の脊髄運動ニューロンにおけるノルアドレナリンによる脱分極応答の除神経過敏は, $\alpha 1$ アドレナリン受容体と $\alpha 2$ アドレナリン受容体のアップレギュレーションによると結論された.

無処置動物で抑制的に働いていると解釈される $\alpha 2$ アドレナリン受容体が, 脊髄切断動物において興奮性に働くのは驚きである. 脊髄切断動物の $\alpha 2$ アドレナ

リン受容体と無処置動物の $\alpha 2$ アドレナリン受容体には, ロオルシン感受性の興奮性と抑制性の異なる二種の受容機構が関係していると考えた方が良いように思われる. 神経筋接合部においても除神経性過敏は, 最初のシナプス後膜に存在する受容体と同一ではなく, 新たに幼弱型のアセチルコリン受容体のアップレギュレーションで生じることが知られている¹⁷. このことは除神経により正常に存在する受容体以外の受容体が出現する可能性を支持する.

本研究では新生ラットの遊離摘出脊髄標本を用い, 脊髄切断後に運動ニューロンにノルアドレナリンに対する除神経性過敏が発現することを薬理的に検討した. 本研究の実験系が緒言で述べた脊髄損傷後の患者における自律神経反射の異常亢進のモデルとして用いられるためには, この標本で自律神経系での増感を検索することが必要である.

結 論

脊髄切断後, 下位にある脊髄運動ニューロンでのノルアドレナリンによる脱分極が除神経性過敏を生じた. そして, この除神経性過敏は $\alpha 1$ アドレナリン受容体と $\alpha 2$ アドレナリン受容体のアップレギュレーションによると結論された.

稿を終えるにあたり, 本研究にご協力頂きました日本医科大学薬理学教室教授宮田雄平教授ならびに教室員各位に厚く御礼申し上げます. また, 本研究の機会を与えてくださいました日本医科大学麻酔科学教室小川 龍主任教授に深謝致します.

なお, 本論文の一部は第 43 回日本麻酔学会総会 (1996 年 3 月) および第 69 回日本薬理学会 (1996 年 3 月) において発表した.

文 献

1. Ness TJ, Gebhart GF: Deferential effects of morphine and clonidine on visceral and cutaneous spinal nociceptive transmission in the rat. *J Neurophysiology* 1989; 62: 220-230.
2. Kuraishi Y, Harada Y, Aratani S, Satoh M, Takagi H: Separate involvement of the spinal noradrenergic and serotonergic systems in morphine analgesia: The differences in mechanical and thermal analgesic tests. *Brain Res* 1983; 273: 245-252.
3. 横田敏勝: 臨床医のための痛みのメカニズム・第一版, 1990; pp 37-48, 南江堂, 東京.
4. Kaz J, Benumof J, Kadis L: *Anesthesia and uncommon disease*. Third edition, 1990; pp 575-576, W. B Saunders Company, Philadelphia.

- 5 . Fambrough DM : Control of acetylcholine receptors in skeletal muscle. *Physiol Rev* 1979 ; 59 : 165 227.
- 6 . Krum H, Louis WJ, Brown DJ, Howes GH : A study of the alpha-1 adrenoceptor blocker prazosin in the prophylactic management of autonomic dysreflexia in high spinal cord injury patients. *Clin Autonomic Res* 1992 ; 2 : 83 88.
- 7 . Maitra KK, Seth P, Mohanakumar KP, Ganguly DK : Supersensitivity of spinal dopaminergic receptors in rat after chronic haloperidol. *Brain Res Bull* 1991 ; 28 : 133 135.
- 8 . Nagano N, Ono H, Ozawa M, Fukuda H : Sensitivity of spinal reflexes to TRH and 5-HT in 5,6-dihydroxytryptamine-treated rats. *Eur J Pharmacol* 1987 ; 139 : 315 321.
- 9 . Nagano N, Ono H, Ozawa M, Fukuda H : The spinal reflex of chronic spinal rats is supersensitive to 5-HTP but not to TRH or 5-HT agonists. *Eur J Pharmacol* 1988 ; 149 : 337 344.
- 10 . Ono H, Miyamoto M, Kobayasi M, Fukuda H : 5-hydroxytryptamine agonistic action of methysergide and the absence of supersensitivity to 5-HT agonists in spinal flexor reflexes in rats. *Neuropharmacology* 1987 ; 26 : 1371 1375.
- 11 . Hirayama T, Ono H, Fukuda H : Functional supersensitivity of a 1-adrenergic system in spinal ventral horn is due to absence of an uptake system and not to post-synaptic change. *Brain Res* 1991 ; 539 : 320 323.
- 12 . Jones DJ, Alcantara OF, Ademe RM : Supersensitivity of the noradrenergic system in the spinal cord following intracisternal injection of 6-hydroxydopamine. *Neuropharmacology* 1984 ; 23 : 431 438.
- 13 . Tanabe M, Ono H, Fukuda H : Spinal α -adrenoceptor-mediated modulation of spinal reflexes in rats. *Jap J Pharmacol* 1987 ; 43(Suppl) : 60.
- 14 . Tanabe M, Ono H, Fukuda H : Spinal α 1-and α 2 adrenoceptors mediate facilitation and inhibition of spinal motor transmission, respectively. *Jap J Pharmacol* 1990 ; 54 : 69 77.
- 15 . Kendig JJ, Sovola MKT, Woodley SJ, Maze M : α 2-adrenoceptors inhibit a nociceptive response in neonatal rat spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1991 ; 192 : 293 300.
- 16 . Hirayama T, Ono H, Fukuda H : Effects of adrenergic agents on ventral horn cells in rat spinal cord slices. *Biomedical Res* 1988 ; 9 : 343 351.
- 17 . Witzemann V, Brenner HR, Sckmann B : Neural factors regulate AChR subunit mRNAs at rat neuromuscular synapses. *J Cell Biol* 1991 ; 114 : 125 141.

(受付 : 1998 年 8 月 13 日)

(受理 : 1998 年 10 月 14 日)
