

鹿児島大学歯学部紀要

Annals of Kagoshima University Dental School

Volume 8

1987

—目 次—

情報伝達と細胞膜磷脂質の代謝.....	西川 殷 維	1
Candida albicans の生物学と病原性	新見 昌 一・徳 永 美和子	13
Pain	水枝谷 渉	29

鹿 齒 紀

Ann. Kagoshima Dent.

鹿児島大学歯学部紀要投稿規定

1. 本誌は歯科医学の研究や教育に関して特定のテーマに基づき、総説あるいは啓蒙的・解説的な論文を主体に掲載する。本学部の教官は下記の規定に従い、誰でも投稿することが出来る。投稿論文の採否は、編集委員会で決定する。
 2. 本誌は年1回発行する。
 3. 論文の掲載は受理の順とする。ただし編集委員会より特に依頼した原稿については、別に委員会が定める。
 4. 掲載料は無料とし、別刷50部を贈呈する。
 5. 和文原稿はA4版(21*29cm)の400字詰め原稿用紙を用いて書き、英文原稿は10ピッチ、ダブルスペースでタイプする。別にコピーを一部つける。
 6. 表紙(原稿第一枚目)には、1)表題、2)著者名、3)所属、4)欄外見出し(和文25字以内)、5)図表の数、6)原稿の枚数、7)別刷請求部数(朱書)、8)編集者への希望などを書く。
 7. 英文抄録(Abstract)の表紙には、1)タイトル、2)著者名、3)所属、4)Key words(5 words以内)、5)抄録本文はA4版タイプ用紙で250字以内とする。
 8. 和文中の外国文字はタイプとし、和綴りにするときは片かなとする。イタリック指定をしたいところは、アンダーラインを引きその下にイタリックと書く。動物名などは原則として片かなを用いる。単位及び単位記号は、国際単位系による。
 9. 図表及び写真の説明は英文で書く。本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定する。
 10. 項目分けは、I, II……さらにA, B……さらに1, 2……さらにa, b……というように分ける。
 11. 文献表の作り方
 - 1) 本文中に文献を引用するときは文中の該当する箇所または著者名の右肩に引用の順に従って、番号を付ける。3人以上連名の場合は、“ら”または“et al.”を用いる。
例1: 前田ら³⁾によれば……
例2: Hodgkin & Huxley¹⁾によれば……
 - 2) 末尾文献表は引用の順に整理し、本文中の番号と照合する。著者名は、et al. と略さず全員を掲げる。
 - 3) 雑誌は著者名: 表題, 雑誌名, 巻, 頁(始-終), 西暦年号の順に記す。
例1: 3) 前田敏宏, 渡辺 武, 水野 介, 大友信也: B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体, 細胞工学1, 39-42, 1982
例2: 1) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F.: The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. (Lond.) 116, 473-496, 1952
 - 4) 単行本は著者名, 書名, 版数, 編者名, 章名, 引用頁, 発行所, その所在地の順に記す。論文集などの場合は雑誌に準じるが, 著者名: 章名, 書名, 版数, 編者名, 引用頁, 発行所, 所在地, 西暦年号の順に記す。
例1: 金子章道: 視覚; 感覚と神経系(岩波講座現代生物化学8), 初版, 伊藤正男編, 38-57, 岩波書店, 東京, 1974
例2: McElligott, J. G.: Chap 13, Long-term spontaneous activity of individual cerebellar neurons in the awake and unrestrained cat. In: Brain Unit Activity during Behavior, 1st Ed., M. I. Phillips, Ed. 197-223, Charles C. Thomas, Springfield, 1973
 - 5) 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献及びその引用頁を明らかにし, “より引用”と明記する。
 - 6) 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従い, 決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧(1969, 日本医学図書館協会編, 学術出版会)またはIndex Medicusによる。これらにないものについては, 国際標準化機構の取り決めISO R4(ドクメンテーションハンドブック, 1967, 文部省, 大学学術局編, 東京電気大学出版局, 39-42頁参照)に従う。
12. その他
集会などの内容紹介, 海外だより, ニュース, 討論, 意見, 書評, 随筆など歯科医学または歯科医学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎する。全て図表, 写真などを含めて400字詰原稿用紙5枚以内にまとめる。但し, 採否は編集委員会が決定する。

編集委員

浦 郷 篤 史 川 越 昌 宜
自 見 忠 大工原 恭

(50音順)

情報伝達と細胞膜磷脂質の代謝

西川 殷 維

鹿児島大学歯学部薬理学教室

I. はじめに

細胞表面で感知した情報を細胞内に伝達する物質として、最初、Sutherlandら(1958年)によりサイクリックAMP(cAMP)が発見され、セカンドメッセンジャーとしての概念が提唱された¹⁾。続いてサイクリックGMP(cGMP)もセカンドメッセンジャーとして機能することが認められた²⁾。これらのサイクリックヌクレオチドは、細胞内に存在する各種の機能蛋白(酵素蛋白を含む)を磷酸化する²⁾ことにより、それに対応した細胞現象を惹起させ、種々の生理現象を誘引する。一方、Ca²⁺イオンもセカンドメッセンジャーとして機能蛋白を磷酸化³⁾したり、上記サイクリックヌクレオチドの生成・分解[adenylcyclaseの活性化(cAMP合成促進)、phosphodiesteraseの活性化と抑制の両作用(Ca²⁺の濃度による;cAMP,cGMPの分解促進と抑制)]にも関与していることが示されている。

各種ホルモンや化学伝達物質、オータコイド、或る種のアミノ酸、糖、ペプチド等は細胞膜表面に存在する特異的な受容体に結合し、その情報を細胞内部に伝達する⁴⁻⁷⁾。刺激を感知した組織細胞の多くは、共通の現象として細胞膜内面側に存在する磷脂質の一つであるイノシトール磷脂質(inositol phosphatides; IPs)の代謝回転が亢進する。このIPsの含量は少なく、細胞膜を構成する全磷脂質の5-8%程度である⁸⁾。受容体の活性化に伴って、IPsの代謝回転の亢進が生ずることを最初に発見したのはHokin & Hokin⁹⁾(1953年)であった。彼らはハト膵臓切片をアセチルコリンで刺激すると、放射性無機磷酸がフォスファチジルイノシトール(PI)やフォスファチジン酸(PA)に多量に取り込まれることを見出した。しかし、当時、この現象の生理的、生化学的な重要性は不明であった。

1975年Mitchell¹⁰⁾は、PI代謝回転の亢進とCa²⁺の細胞内流入との間に強い相関性のあることを見出し、

“PIの代謝亢進が膜に存在するCa²⁺ゲートを開口し、Ca²⁺流入を促進させる”という仮説を提唱した。彼のこの仮説を契機として多くの研究者が注目し、精力的な研究が進められ、各種ホルモン固有の作用、伝達物質遊離促進作用のみならず、細胞分化、細胞増殖、癌化促進といった生命現象も、このIPs代謝回転の亢進と深く関連性のあることが判明してきた。そこで本稿では、情報伝達における各種磷脂質の役割について簡単に紹介する。

II. 受容体の活性化と磷脂質の代謝経路

各種細胞表面の受容体に刺激物質が作用した場合の細胞現象と、磷脂質代謝回転が亢進した場合の経路の概略⁹⁻²⁸⁾をそれぞれ表1及び図1に示す。

A. イノシトール1, 4, 5-三磷酸(IP₃), イノシトール1, 3, 4, 5-四磷酸(IP₄)及びイノシトール1, 2-サイクリック体の生成と役割

磷脂質は細胞膜を構成する主要な脂質で、コレステロールや糖脂質とともに膜の約50%を占め、残りの50%が蛋白質である。磷脂質は脂質膜二重層を形成し、物質の透過性、膜蛋白質の機能に関連した膜流動性を調節して、膜輸送、受容体の結合性、酵素活性等の刺激興奮を含む細胞機能に重要な役割を演じている。膜を形成している磷脂質の多くはフォスファチジルコリン(PC)、フォスファチジルエタノールアミン(PE)、スフィンゴミエリン(SM)及びフォスファチジルセリン(PS)である。形質膜の内側には少量の三種類のIPs(PI, PI 4-phosphate及びPI 4, 5-diphosphate)が存在する。各々は膜中に存在する磷酸化酵素(kinase)や脱磷酸化酵素(phosphatase)により相互に変換している。受容体が上述の各種刺激物質(表1参照)により活性化されると、膜内に存在するフォスフォリパーゼC(PLC)が、膜内に存在するG蛋白質(GTP

表1 磷脂質の代謝回転亢進作用と各種細胞現象

刺激物質	組織	細胞現象 (作用)
アドレナリン (ノルアドレナリンも含む)	耳下腺	K ⁺ 放出
	顎下腺	K ⁺ , 蛋白放出
	回腸縦走筋	収縮
	輸精管	収縮
	虹彩括約筋	収縮
	脂肪組織	遊離脂肪酸生成 酸素消費量増加
	松果体	分泌促進
	肝臓	グリコーゲン 分解 (phosphorylase 活性化)
	血管	収縮, 脱感作
	脳	活性化
アセチルコリン	副腎髄質	分泌促進
	耳下腺	K ⁺ 放出
	膵臓	分泌促進
	虹彩	収縮
	回腸	収縮
	輸精管	収縮
	下垂体後葉	GH 遊離
	シナプトソーム	脱分極 (noradrenaline 遊離)
	涙腺	分泌促進
	唾液腺	分泌促進
セロトニン	消化管	分泌促進
	消化管	分泌促進
ヒスタミン	消化管	分泌促進
	腸管	収縮
バソプレシン	肝臓	グリコーゲン分解 (phosphorylase 活性化)
トロンピン	血小板	脱顆粒, 凝集
血小板活性化因子(PAF)	血小板	脱顆粒, 凝集
コラーゲン	血小板	脱顆粒, 凝集
ADP	血小板	脱顆粒, 凝集
トロンボキサン A ₂	血小板	脱顆粒, 凝集
Ca ²⁺	筋原細胞	細胞融合
光線	光細胞	光の感受
レクチン	リンパ球	活性化
アンギオテンシン	肝臓	グリコーゲン分解 (phosphorylase 活性化)
グルコース	膵臓	分泌促進
	副腎髄質	分泌促進
ブラディキニン	血管内皮細胞	分泌促進
サブスタンスP	耳下腺	分泌促進
サイトロピン(TRH)	GH ₃ 細胞	プロラクチン遊離

刺激物質	組織	細胞現象 (作用)
化学遊走因子 (fMLP)	マクロファージ	脱顆粒, 活性酸素生成
	好中球	脱顆粒, 活性酸素生成
パンクレオザイミン	膵臓	分泌促進
	腸管	収縮
ボンベシン	膵臓	分泌促進
ザイモーザン	マクロファージ	脱顆粒, 活性酸素生成
コンカナバリン A	肥満細胞	ヒスタミン遊離
抗原 (抗原抗体反応)	肥満細胞	ヒスタミン遊離
抗原 (抗原抗体反応)	好塩基球	ヒスタミン遊離
上皮細胞増殖因子 (EGF)	A431細胞	増殖, tyrosine kinase 活性化
	線維芽細胞	増殖
血小板由来細胞増殖因子 (PDGF)	線維芽細胞	増殖
神経成長因子 (NGF)	神経節	神経成長
ACTH	副腎皮質	分泌促進

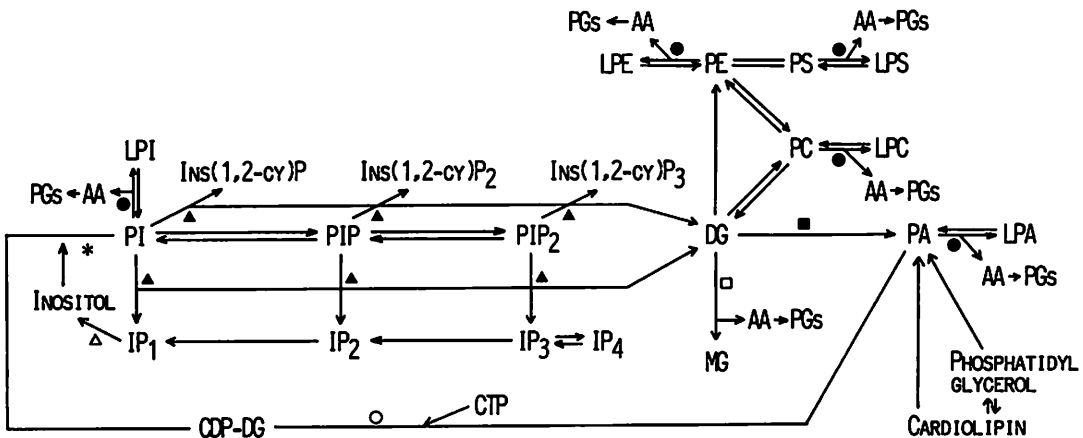


Fig. 1. Metabolic pathways of inositol phospholipids and their derivatives in cell activation. Symbols denote: ▲: phospholipase C, ●: phospholipase A₂, ■: diacylglycerol kinase, □: diacylglycerol lipase, ○: cytidine triphosphate phosphatidate transferase, *: cytidine diphosphate diacylglycerol inositol transferase, △: inositol monophosphate phosphatase. Abbreviations: PI: phosphatidylinositol, PIP: PI - monophosphate, PIP₂: PI - diphosphate, IP₃: inositol trisphosphate, IP₂: inositol bisphosphate, IP: inositol monophosphate, Ins (1, 2 - cy) P: inositol 1, 2 - cyclic monophosphate, Ins(1, 2 - cy) P₂: inositol 1, 2 - cyclic diphosphate, Ins (1, 2 - cy) P₃: inositol, 1, 2 - cyclic triphosphate, IP₄: inositol tetrakisphosphate, DG: diacylglycerol, MG: monoacylglycerol, AA: arachidonic acid, PGs: prostaglandins, PA: phosphatidic acid, PE: phosphatidylethanolamine, PS: phosphatidylserine, PC: phosphatidylcholine, LPI: lyso - PI, LPA: lyso - PA, LPE: lyso - PE, LPS: lyso - PS, LPC: lyso - PC.

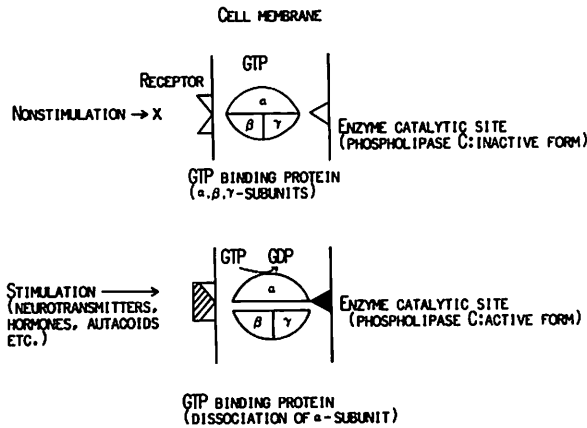


Fig. 2. Hypothetical interaction of GTP binding protein and phospholipase C.

と特異的に結合する蛋白質)の共存下で活性化され¹¹⁾, それぞれイノシトール1-リン酸 (IP₁), イノシトール1, 4-二リン酸 (IP₂) 及びイノシトール1, 4, 5-三リン酸 (IP₃) とジアシルグリセロール (DG) に代謝される。

このPLCの加水分解作用は受容体活性化後速やかに惹起され, 特にPI 4, 5-diphosphateを基質とした場合は数秒以内である。PI, PI 4-phosphateも同様に加水分解されるが, PI 4, 5-diphosphateの場合程速やかではない。G蛋白質は多量体(三量体の場合が多い)でGTPとの親和性が大きく, GTPを水解し活性化型G蛋白質として作用する。G蛋白質によるPLC活性化機構の仮想を図2に示す。PLCの活性化により生成したIP₃は細胞内Ca²⁺貯蔵部位(マイクロソーム等)よりCa²⁺を放出し, 細胞内遊離Ca²⁺濃度を上昇させる作用や, 細胞外のCa²⁺を細胞内に流入させる作用も有することが認められ, Berridgeら^{12,13)}により“IP₃は細胞内のCa²⁺濃度を増加させるメッセンジャーとして作用している”という仮説が提出された。このようにして細胞内に上昇したCa²⁺イオンは, カルモデュリンやトロポニンC等の細胞内Ca²⁺結合性蛋白質と共同して, その細胞特異の機能蛋白や酵素反応を活性化(または不活性化)し, 種々の生理作用を示すというものである。

イノシトールの三位が酵素IP₃-3-kinaseの作用¹⁴⁾により, さらにリン酸化されたイノシトール1, 3, 4, 5-四リン酸 (IP₄)も, 細胞外からのCa²⁺の流入に一部関与する¹⁵⁾ことが報告されているが, 細胞内Ca²⁺プールからの遊離作用はないとされている。このことは, 神経細胞内にIP₄を注入しても膜電位に変化が生じないこと

からも確認されている。

Dawsonら¹⁶⁾は磷脂質代謝の研究過程で, PLCがPIの二位の水酸基のリン酸原子に作用した場合は, イノシトール1, 2-サイクリック体が生じ, PIの遊離の水酸基に作用した時は上述のIP₁が生じると報告している。同様の研究が進められ, PI 4-phosphate, PI 4, 5-diphosphateからは, それぞれ, イノシトール1, 2-サイクリック4-二リン酸, イノシトール1, 2-サイクリック4, 5-三リン酸が生成することが確認された¹⁷⁾。各種サイクリック体の構造式を図3に示す。

イノシトール1, 2-サイクリックリン酸の生理的意義に関する研究は少ないが, 血小板を用いた実験で, サボニン処理し, 膜の透過性を亢進させた場合は, イノシトール1, 2-サイクリック4, 5-三リン酸は, 予め取込ませておいたCa²⁺の遊離促進作用を有することが見出された¹⁸⁾。カプトガニ光受容器を用いた実験で, イノシトール1, 2-サイクリック4, 5-三リン酸は, 脱分極を生じさせる¹⁸⁾ことが報告されている。このようにPLCが活性化された場合, サイクリック体も生成することが報告されており, 今後更に研究が進められ, 情報伝達機構に於けるサイクリック体の役割も解明されると期待される。

B. DGの生成と役割及びPIの再利用

PLCの活性化により生成したDGは, DGキナーゼにより速やかにPAに代謝され, 更にシチジンジホスフェート-DG (CDP-DG)を経由し, IP₁の分解 (inositol monophosphate phosphatateの作用による)により生じたイノシトールと結合し, PIが産生され再

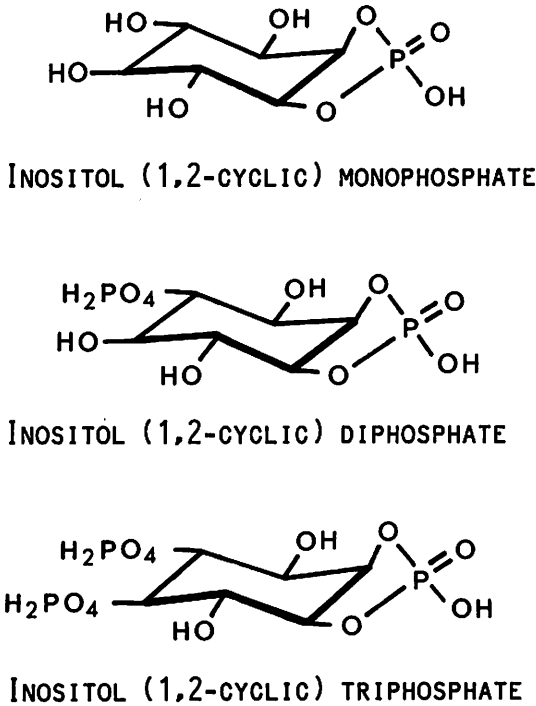


Fig. 3. Chemical structures of inositol 1, 2 - cyclic phosphates.

利用される (図1 参照)。 Inositol monophosphate phosphatase の不活性化が生じた場合は、イノシトールの生成が抑制され PI の再利用が妨げられる¹⁹⁾。特に脳部位では血液脳関門が存在するため、PI の供給は主にその部位に於ける de novo 再合成に頼っている。そのため本酵素を不活性化するリチウム (Li⁺) は、膜内の PI プールを減少させ、外来刺激による反応性が低下する²⁰⁾。この機序を期待して、現在リチウム塩が臨床的に躁鬱病の治療 (情報伝達を抑制するため) に使用されている。

DG の生理的な意義については、西塚らの研究グループにより積極的に解析されている。DG は protein kinase C (PKC) の活性化因子として働き、各種蛋白質を磷酸化することが示された。詳細は西塚ら²¹⁻²³⁾による総説を参照されたい。PKC は DG により活性化されるが、この際 Ca²⁺ 及び PS が共存した場合は、相乗的に活性化される。従って受容体刺激により活性化された PLC は、細胞内遊離 Ca²⁺ 濃度を増加させる DG も同時に生成し、細胞によってはどちらかが優勢に、また他の細胞ではこの両者が相俟って作用を増強していることも考えられる。外来刺激によって生成する各種のセカンドメッセンジャーとこれらに關係する機能蛋白を 図4 に示す。

このような PKC の活性化現象は不飽和脂肪酸を含有する DG に特異的であり、飽和脂肪酸を含む DG やトリグリセライド、モノグリセライド、遊離脂肪酸単独

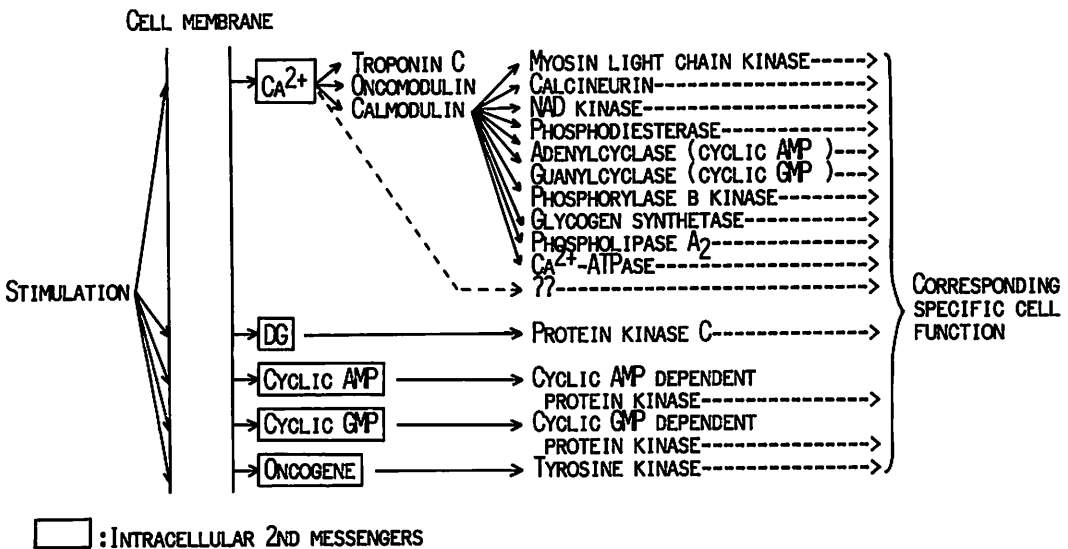


Fig. 4. Formation of several intracellular messenger systems by several extracellular stimulations.

Table 2. The role of protein kinase C in several cell functions

Adrenal cortex	Steroidogenesis
Neutrophils	Superoxide generation
Neutrophils	Hexose transport
Smooth muscle	Contraction
Platelets	Serotonin release
Platelets	Lysosomal enzyme release
Basophils	Histamine release
Neutrophils	Lysosomal enzyme release
Mast cells	Histamine release
Pituitary cells	Growth hormone release
Pituitary cells	Luteinizing hormone release
Pituitary cells	Thyrotropin release
Pituitary cells	Prolactin release
Ileal nerve	Acetylcholine release
Uterus nerve	Acetylcholine release
PC-12 cells	Dopamine release
Caudate nucleus	Acetylcholine release
Adrenal medulla	Catecholamine release
Adrenal cortex	Aldosterone release
Pancreatic islets	Insulin release
Insulinoma cells	Insulin release
Pancreatic acini	Amylase release
Parotid gland	Protein secretion

やコレステロール、中性脂質では無効である。PKCの活性化に必要な磷脂質はPSであり、PEでは極めて活性化作用は弱く、PCでは、まったく活性化は認められない²⁹⁾。一方、DGと同作用を有するホルボールブチレート(PDB)やホルボールジアセテート(PDA)(DGはDG kinaseやDG lipaseにより分解を受けやすいが、ホルボールエステル類はこれら酵素により分解されない)をAplysia(アメフラシ)に適用すると、従来のCa²⁺チャンネルとは異なる効果の強い新しいタイプのCa²⁺チャンネルが膜表面に出来る³⁰⁾という報告や、ラット脳海馬の錘体細胞に適用した場合は、活動電位発生後に生じる二つの過分極電流の内、遅いコンポーネントを抑制し、膜を脱分極させる³¹⁾という報告がある。また、同標本を用いた実験で、クロライド電流を消失させることにより脱分極を生じる³²⁾ことも認められている。更に、アセチルコリン含有神経細胞にPDBを適用すると、アセチルコリン遊離の生じることが確認されている³³⁾。

このようにPKCはイノシトール磷脂質の代謝回転と密接に共役して唾液腺、血管・腸管・輸精管の平滑筋、大脳、中脳、小脳、海馬等のシナプトソーム、血小板、

肥満細胞、肝臓、膵臓、脂肪組織、神経節、副腎髄質、皮質細胞等の組織で、多岐にわたる生理作用を発揮している可能性があり、今後の研究成果が待たれる。PKCの関連した各種細胞現象を表2に示す(表1に示した細胞現象と一部重複する)。

C. PAの役割

上述した如く、細胞内Ca²⁺プールよりCa²⁺の動員を惹起される主役を演じるものは、IP₃と考えられるが、細胞外からのCa²⁺流入がIP₃の消失より遅れて生ずることが報告されており、Ca²⁺流入の主役を演じているとは考え難い。PAの蓄積は、時間的にCa²⁺流入増加と一致しており、事実、PAはCa²⁺と結合しヘキサゴナール相を形成しCa²⁺-イオノフォアとしてCa²⁺を包み込んだ型(非イオンの)で細胞外のCa²⁺を細胞内に流入させる³⁴⁾ことが示唆されている。この仮説を支持する研究者も多い。

D. Phospholipase A₂(PLA₂)の役割

PIの代謝回転の亢進に伴い、アラキドン酸が著名に遊離される²⁴⁾ことが観察されている。アラキドン酸は

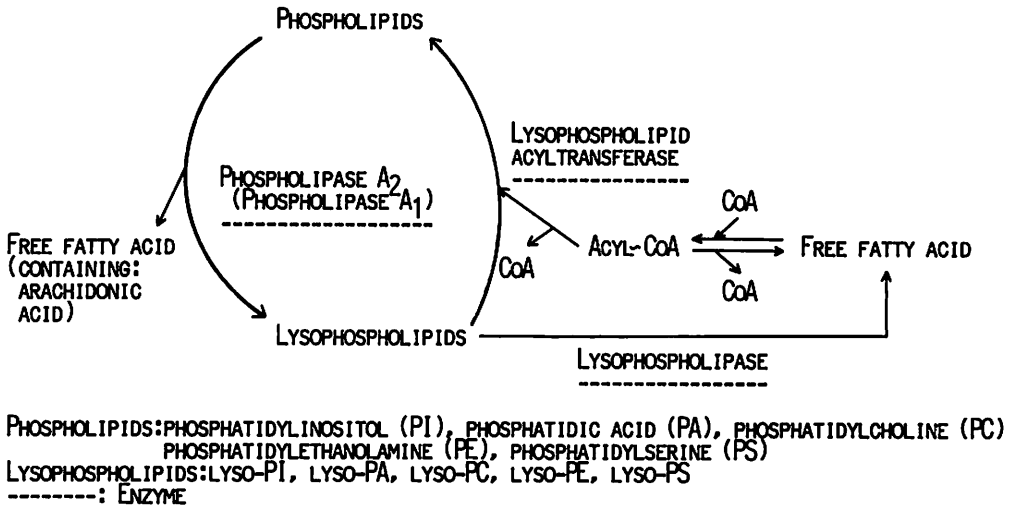


Fig. 5. Acylation and deacylation of phospholipids.

いわゆるアラキドン酸カスケードを介し生理活性の強いプロスタグランジン (PGs) やロイコトリエン (LTs) へと代謝され特有の生理作用を発揮する。その際の律速段階の酵素は PLA₂ type 酵素であると考えられており、phospholipids より対応する lysophospholipids を生成する。その際にアラキドン酸が遊離する (図1参照)。PLA₂は Ca²⁺により活性化される可溶性由来の酵素であり、膜面分にも移行する。受容体の活性化によりまず最初に PI 代謝回転が促進し、IP₃及び DG ができ、これら生成物の作用により、細胞内の Ca²⁺濃度が増加し、この増加した Ca²⁺により PLA₂の活性化が生じ、PI のなかに包含していたアラキドン酸が PI から直接、または、PA を経由してリゾフォスファチジン酸 (LPA) を生成する際に遊離するものと考えられる²⁵⁾。このようにアラキドン酸は PI 由来と考えられるが、これ意外に PC, PL, PE に直接 PLA₂が作用することにより、またアシル化、脱アシル化の相互反応により、各種磷脂質からもアラキドン酸が生成される (図5)。アラキドン酸遊離に関しては現在、二つの経路が提唱されており、上述の経路の他、DG より DG リパーゼの作用により DG の一位の脂肪酸を放出しモノアシルグリセロール (MG) を生成する経路がある。その際アラキドン酸が遊離する²⁶⁾とする説である。しかしながら、Chau ら²⁷⁾は血小板を実験材料とし、DG lipase の阻害剤 (RHC 8027) を使用してもアラキドン酸遊離を阻害しなかったことから、この経路は疑問であるとしている。Chus らの根拠に加え、DG lipase が Ca²⁺非要求性の酵素であるにもかかわらず、アラキ

ドン酸遊離は Ca²⁺の存在が必須である (上述したように、PLA₂作用活性化の発現には、Ca²⁺が必須である) ことから否定的であると考えられる。いずれにせよ、アラキドン酸遊離経路の解明は、早急になされるべき研究課題であろう。

PLA₂の阻害剤により刺激情報伝達が抑制されることは、多くの細胞で認められている^{35,36)}。現在、炎症時に使用されている非ステロイド性の抗炎症薬であるアスピリン、ディクロフェナックナトリウム、メフェナム酸、インドメサシン等もアラキドン酸代謝に関与するシクロオキシゲナーゼの抑制作用に加え、PLA₂活性も抑制することにより、PGs 合成が抑制される³⁷⁾ことが報告されている。近年では、副腎皮質ホルモンの抗炎症作用、PGs やトロンボキサン (TXs) 等の生成抑制作用も PLA₂活性を阻害 (リポコルチン等の本酵素活性阻害物質の生成を促進) することにより、発揮されると考えられている^{38,39)}。

磷脂質の代謝回転の亢進により生じたアラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼ或いはリポキシゲナーゼ等の酵素により PGs, TXs, LTs, リポキシシン (LXs) 等が生合成される。アラキドン酸カスケードを介する代謝産物は、現在 100 種類程度知られており、それらの多くは、各種の細胞や組織で多種多様の生理、生化学的变化を惹起する。これら一連の化合物は、cAMP や cGMP 等のセカンドメッセンジャーの生成を促進または抑制する場合もあり、各種細胞の機能制御、異種細胞間の情報伝達を制御したり、筋収縮、伝達物質遊離、ホルモン遊離、血小板凝集、血管収縮、血管透過

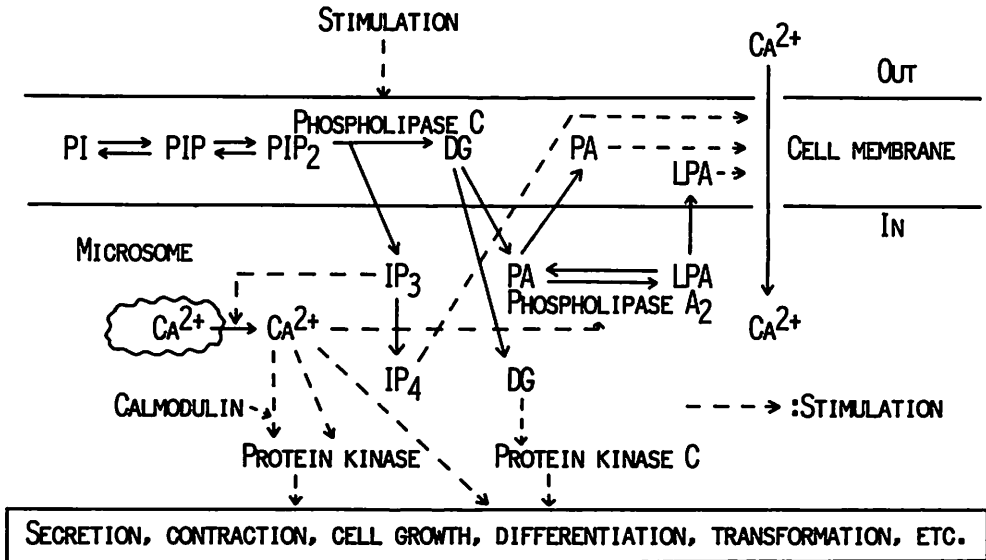


Fig. 6. Increase in turnover of phosphoinositides and hypothetical model for cell activation. For abbreviations see the legend to Fig. 1.

性亢進、発熱等にも関与している。これら一連の化合物は、局所ホルモンまたはオータコイドと呼ばれ、その部位における情報伝達を担うものとして非常に重要である²⁸⁾が、本稿では割愛する。

E. LPA の役割

PLA₂の作用により生成したLPAは、PAよりも各種生理作用（神経化学伝達物質やホルモンの遊離作用、筋収縮作用、血小板凝集作用）は極めて強く、また、Ca²⁺-イオノフォアとしての作用も、PAよりも強いことが報告されている⁴⁰⁾。LPAもPAと同様、Ca²⁺とヘキサゴナル相を形成し、細胞外のCa²⁺を細胞内に流入させる主役を担うものとされている。著者ら⁴¹⁾も、LPAは、Na⁺ pumpの本態である膜(Na⁺+K⁺)-ATPase活性を抑制すること認めており、LPAが膜脱分極を惹起させ、情報伝達の一役を担っている可能性のあることを提唱している。

これまで述べてきた外来刺激により増加した各種磷脂質が果す役割の概略（特に、PLC, PLA₂, IP₃, IP₄, DG, PA, LPAの役割を中心に描いた）を図6に示す。

次にPI代謝回轉の亢進と細胞増殖、発癌遺伝子に対する作用についても極く簡単に紹介したい。

F. 細胞増殖因子による情報伝達機構

細胞増殖因子は、細胞周期のG₀期からG₁期に移行さ

せる“competence 因子”とS期に移行させる“progression 因子”に大別され、後者の因子の作用機構については、チロシンキナーゼ活性を持つことが報告されているがその作用機作については明確でない。前者の因子の一つである血小板由来細胞増殖因子(PDGF)、表皮細胞増殖因子(FGF)は、Swiss 3T3線維芽細胞において、IPsの代謝回轉を促進し、DG産成を増加してPKCの活性化を惹起させる⁴²⁾ことが報告されている。PDGFやFGFは細胞内のCa²⁺濃度を増加することも認められている。しかしながら、本因子の一つであるインシュリン単独では、PI代謝回轉亢進作用やCa²⁺動員作用はなく、PKCを同時に活性化すれば、細胞増殖(DNA合成促進)が増強される⁴³⁾ことが報告されている。

G. 癌遺伝子の発現とIPsの代謝回轉

BALB/c-3T3線維芽細胞にPDGFやFGFを適用し、IPsの代謝回轉が促進すると、癌遺伝子の一つであるc-myc遺伝子の発現を促進(c-myc遺伝子の生成に直接関与するDNA合成系を刺激)し、インシュリンが存在した場合は、相乗的な促進効果が見られた⁴⁴⁾としている。C-myc遺伝子を直接細胞の核内へ適用すると、逆にPDGFを適用した場合と同様の発癌性を現す⁴⁵⁾ことが報告されている。ヒトリンパ球でも、12-O-テトラデカノイルホルポールエステル(TPA)を

作用させると c-myc 遺伝子の発現が増加する⁴⁶⁾ことが明らかにされている。このように PI の代謝回転の促進と、c-myc 遺伝子の生成とは密接な関係にあり、特に癌細胞増殖周期の G₀期から G₁期への移行に重要な役割を演じていることが示されている。この発癌促進作用は、IPs の代謝亢進で生成された DG が PKC を活性化作用に加え、IP₃ の作用により増加した Ca²⁺ による protein kinase の活性化により、惹起されるとされている。

細胞の癌化過程に発癌プロモータが促進的に作用することが知られており、細胞内で生成した DG が発癌プロモータとして作用する可能性は一応考えられる。しかし、DG は DG kinase や DG lipase 等の生体内の分解酵素により極めて速やかに分解されることから、その危険性は極めて少ないと思われる。しかし、殆ど分解酵素の作用を受けず、DG と同様、PKC を活性化する PDB, TPA, メセレイン等は、発癌性の強力なプロモータとして癌細胞増殖作用に悪影響を与えるのである⁴⁷⁾。しかし、生体には受容体の感受性を低下させる作用 (down regulation) が働き、癌化を阻止する作用のある⁴⁸⁾ことも認められている。受容体の感受性の変化に関し、図 4 に示した各種セカンドメッセンジャー間の相互影響を検討した報告も最近ではしばしば見られるが、本稿では省略する。

Rous 肉腫ウイルス (RSV) でトランスフォームしたニワトリ線維芽細胞において、IPs の代謝回転が促進し、逆に、src 遺伝子産物 (RSV の癌遺伝子産物) の適用により、PI の代謝回転の促進する⁴⁹⁾ことが報告されている。一方、トリ肉腫ウイルス (UR2 遺伝子) でトランスフォームした細胞では、本遺伝子によりコードされる蛋白質 (ros 蛋白) が PKC 活性を持つことに加え、IPs の代謝回転、特に IP₃ の産生と、非常によく相関している⁵⁰⁾ことが示されている。このように、少なくとも、或る種の遺伝子産物が PI の代謝回転に直接的または間接的に関与している可能性が十分考えられる。しかしながら、発癌プロモータや癌遺伝子産物物質が細胞増殖因子の受容体伝達機構をどのように修飾して、異常な細胞増殖を惹起させるかについては現在不明な点も多く、細胞の癌化機構を分子レベルで理解する上には、今後に残された課題も多い。

III. おわりに

情報伝達と磷脂質代謝との関連性について、各研究者の個々のデータの記載を省略した形態で、その概略を極めて簡単に紹介するに留めた。この分野の研究は

非常に多く、引用文献や使用薬物名の列挙も極力少なくし、反対意見を述べた論文や少数の研究者による IPs 代謝回転の意義の説明も省略した^{51,52)}。また、各種の細胞現象を共通の現象 (種差や各種組織の間に少しの差異があり、全てに共通した現象とはいいい難いが) として紹介したいこともあり、どの細胞で行われた実験であるか、ということも本文中では出来るだけ割愛した。しかしながら、現在多くの研究者により、種々の組織で、広く認められているもののみ取り上げたつもりである (表 1 参照)。少しでも興味を持って載ければ幸甚である。

筋収縮における Ca²⁺ の役割については江橋等の研究によりある程度解明された感があるが、神経化学伝達物質やホルモンの遊離機構、細胞増殖、癌化機構における Ca²⁺ や protein kinase の役割については、多くの研究者により積極的に進められ、かなりの研究結果が得られているようであるが、まだ十分に分子レベルで解明されたとはいいい難い。IPs 代謝回転亢進の意義解明に続いて、これら作用機序の詳細も近い将来解明されると期待される。研究は日進月歩で進んでいる。稿を終えるにあたり、終始御助言と御鞭撻を戴いた歯科薬理学教室の清水信一郎教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Sutherland, E. W. & Rall, T. W.: The relation of adenosine 3', 5'-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Rev.* 12, 265-299, 1960
- 2) Ashman, D. F., Lipton, R., Melicow, M. M. & Price, T. D.: Isolation of adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3', 5'-monophosphate from rat urine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 11, 330-334, 1963
- 3) Williamson, J. R., Cooper, R. H. & Hoek, J. B.: Role of calcium in the hormonal regulation of liver metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 639, 243-295, 1981
- 4) Kinjo, T., Nishikawa, T. & Tsujimoto, A.: Role of the autonomic nervous system in regulating salivary mucin secretion by the canine submandibular gland *in vivo*. *Archs. oral Biol.* 28, 97-98, 1983
- 5) Nishikawa, T., Morita, K., Kinjo, K. & Tsujimoto, A.: Stimulation of catecholamine

- release from isolated adrenal glands by some amino acids. *Jap. J. Pharmacol.* 32, 291-297, 1982
- 6) Tsujimoto, A., Morita, K., Nishikawa, T. & Yamada, S.: Cyclic nucleotide elevation preceding catecholamine release in isolated dog adrenals. *Arch. intern. Pharmacodyn.* 245, 262-270, 1980
 - 7) Creba, J. A., Downes, C. P., Hawkins, P. T., Brewster, G., Michell, R. H. & Kirk, C. J.: Rapid breakdown of phosphatidylinositol 4-phosphate and phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate in rat hepatocytes stimulated by vasopressin and other Ca^{2+} -mobilizing hormones. *Biochem. J.* 212, 733-743, 1983
 - 8) Choen, P. & Derksen, A.: Comparison of phospholipid and fatty acid composition of human erythrocytes and platelets. *Brit. J. Haemat.* 17, 359-371, 1969
 - 9) Hokin, M. R. & Hokin, L. E.: Enzyme secretion and the incorporation of ^{32}P into phospholipids of pancreas slices. *J. Biol. Chem.* 203, 967-977, 1953
 - 10) Michell, R. H.: Inositol phospholipids and cell surface receptor function. *Biochim. Biophys. Acta* 415, 81-147, 1975
 - 11) Cockcroft, S. & Talor, J. A.: Fluoroaluminates mimic GTP γ S in activating the polyphosphoinositide phosphodiesterase of hepatocyte membranes: Role for the guanine nucleotide binding protein, G_p in signal transduction. *Biochem. J.* 241, 409-414, 1987
 - 12) Berridge, M. J.: Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. *Biochem. J.* 220, 345-360, 1984
 - 13) Prentiki, M., Biden, T. J., Janjic, D., Irvine, R. F., Berridge, M. J. & Wollheim, C. B.: Rapid mobilization of Ca^{2+} from rat insulinoma microsomes by inositol 1, 4, 5-trisphosphate. *Nature (Lond.)* 309, 562-564, 1984
 - 14) Irvine, R. F., Letcher, A. J., Heslop, J. P. & Berridge, M. J.: The inositol tris/tetrakisphosphate pathway—demonstration Ins (1, 4, 5) P_3 -kinase activity in animal tissues. *Nature (Lond.)* 320, 631-634, 1986
 - 15) Irvine, R. F. & Moor, R. M.: Micro-injection of inositol 1, 3, 4, 5-tetrakisphosphate activates sea urchin eggs by a mechanism dependent on external Ca^{2+} . *Biochem. J.* 240, 917-920, 1986
 - 16) Dawson, R. M. C., Freinkel, N., Jungalwala, F. B. & Clarke, N.: The enzyme formation of myoinositol 1:2-cyclic phosphate from phosphatidylinositol. *Biochem. J.* 122, 601-607, 1971
 - 17) Connolly, T. M., Wilson, D. B., Bross, T. E. & Majerus, P. W.: Isolation and characterization of the inositol cyclic phosphate products of phosphoinositide cleavage by phospholipase C. *Metabolism in cell-free extracts.* *J. Biol. Chem.* 261, 122-126, 1986
 - 18) Wilson, D. B., Connolly, T. M., Bross, T. E., Majerus, P. W., Sherman W. R., Tyler, A. N., Rubin, L. J. & Brown, J. E.: Isolation and characterization of the inositol cyclic phosphate products of polyphosphoinositide cleavage by phospholipase C. *Physiological effects in permeabilized platelets and Limulus photoreceptor cells.* *J. Biol. Chem.* 260, 13496-13501, 1985
 - 19) Downes, C. P. & Stone, M. A.: Lithium-induced reduction in intracellular inositol supply in cholinergically stimulated parotid gland. *Biochem. J.* 234, 199-204, 1986
 - 20) Ackermann, K. E., Gish, B. G., Honchar, M. P. & Sherman, W. R.: Evidence that inositol 1-phosphate in brain of lithium-treated rats results mainly from metabolism. *Biochem. J.* 242, 517-524, 1987
 - 21) Hirasawa, K. & Nishizuka, Y.: Phosphatidylinositol turnover in receptor mechanism and signal transduction. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 25, 147-170, 1985
 - 22) Nishizuka, Y.: The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor promotion. *Nature (Lond.)* 308, 693-698, 1984
 - 23) Nishizuka, Y.: Studies and perspectives of protein kinase C. *Science* 233, 305-312, 1986
 - 24) Neufeld, E. J. & Majerus, P. W.: Arachidonate release and phosphatidic acid turnover in

- stimulated human platelets. *J. Biol. Chem.* 258, 2461-2467, 1983
- 25) Lapetina, E. G., Billah, M. M. & Cuatrecasas, P.: Lysophosphatidic acid potentiates the thrombin-induced production of arachidonate metabolites in platelets. *J. Biol. Chem.* 256, 11984-11987, 1981
- 26) Prescott, S. M. & Majerus, P. W.: Characterization of 1, 2-diacylglycerol hydrolysis in human platelets. *J. Biol. Chem.* 258, 764-769, 1983
- 27) Chau, L. Y. & Tai, H. H.: Diglyceride/monoglyceride lipases pathway is not essential for arachidonate release in thrombin-activated human platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 113, 241-247, 1983
- 28) Moncada, S., Flower, R. J. & Vane, J. R.: Chap 28, Prostaglandins, prostacyclin, thromboxane A₂, and leukotrienes., In; *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th Ed., A. G. Gilman, L. S. Goodman, T. W. Rall & F. Murad, Eds. 660-673, Macmillan Pub. Comp., New York/Toronto/London, 1985
- 29) Kishimoto, A., Takai, Y., Mori, T., Kikkawa, U. & Nishizuka, Y.: Activation of calcium and phospholipid-dependent protein kinase by diacylglycerol, its possible relation to phosphatidylinositol turnover. *J. Biol. Chem.* 255, 2273-2276, 1980
- 30) DeRiemer, S. A., Strong, J. A., Albert, K. A., Greengard, P. & Kaczmarek, L. K.: Enhancement of calcium current in *Aplysia* neurones by phorbol ester and protein kinase C. *Nature (Lond.)* 313, 313-316, 1985
- 31) Malenka, R. C., Madison, D. V. & Nicoll, R. A.: Potentiation of synaptic transmission in the hippocampus by phorbol esters. *Nature (Lond.)* 321, 175-177, 1986
- 32) Madison, D. V., Malenka, R. C. & Nicoll, R. A.: Phorbol esters block a voltage-sensitive chloride current in hippocampal pyramidal cells. *Nature (Lond.)* 321, 695-697, 1986
- 33) Shapira, R., Silberberg, S. D., Ginsburg, S. & Rahamimoff, R.: Activation of protein kinase C augments evoked transmitter release. *Nature (Lond.)* 325, 58-60, 1987
- 34) Tyson, C. A., Zande, H. V. & Green, D. E.: Phospholipids as ionophores. *J. Biol. Chem.* 251, 1326-1332, 1976
- 35) Marone, G., Kagey-Sobotka, A. & Lichtenstein, L. M.: Possible role of phospholipase A₂ in triggering histamine secretion from human basophils *in vitro*. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 20, 231-239, 1981
- 36) Frye, R. A. & Holz, R. W.: Phospholipase A₂ inhibitors block catecholamine secretion and calcium uptake in cultured bovine adrenal medullary cells. *Mol. Pharmacol.* 23, 547-550, 1983
- 37) Franson, R. C., Eisen, D., Jesse, R. L. & Lanni, C.: Inhibition of highly purified mammalian phospholipase A₂ by non-steroidal anti-inflammatory agents. *Biochem. J.* 186, 633-636, 1980
- 38) Hirata, F., Schiffmann, E., Venkatasubramanian, K., Salomon, D. & Axelrod, J.: A phospholipase A₂ inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 77, 2533-2536, 1980
- 39) Wallner, B. P., Mattaliano, R. J., Hession, C., Cate, R. L., Tizard, R., Sinclair, L. K., Foeller, C., Chow, E. P., Browning, J. L., Ramachandran, K. L. & Pepinsky, B.: Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A₂ inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature (Lond.)* 320, 77-81, 1986
- 40) Benton, M. A., Gerrard, J. M., Michell, T. & Kindom, S. E.: Are lysophosphatidic acids or phosphatidic acids involved in stimulus activation coupling in platelets? *Blood* 60, 642-649, 1982
- 41) Nishikawa, T., Goto, M. & Shimizu, S.: Effects of phosphatidate and lysophosphatidate on synaptic membrane ATPase activity. *Jap. J. Pharmacol. (suppl.)* 36, 107p, 1984
- 42) Berridge, M. J., Heslop, J. P., Irvine, R. F. & Brown, K. D.: Inositoltrisphosphate formation and calcium mobilization in Swiss 3T3 cells in response to platelet derived growth factor.

- Biochem. J. 222, 195-201, 1984
- 43) Tsuda, T., Kaibuchi, K., Kawahara, Y., Fukuzaki, H. & Takai, Y.: Induction of protein kinase C activation and Ca^{2+} mobilization by fibroblast growth factor in Swiss 3T3 cells. FEBS Lett. 191, 205-210, 1985
- 44) Kelly, K., Cochran, B. H., Stiles, C. D. & Leder, P.: Cell-specific regulation of the c-myc gene by lymphocyte mitogens and platelet-derived growth factor. Cell 35, 603-610, 1983
- 45) Kacmarek, L., Hyland, J. K., Watt, R., Rosenberg, M. & Baserga, R.: Microinjected c-myc as a competence factor. Science 228, 1313-1315, 1985
- 46) Reed, J. C., Nowell, P. C. & Hoover, R. G.: Regulation of c-myc mRNA levels in normal human lymphocytes by modulators of cell proliferation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82, 4221-4224, 1985
- 47) Fujiki, H., Tanaka, Y., Miyake, R., Kikkawa, U., Nishizuka, Y. & Sugimura, T.: Activation of calcium-activated phospholipid-dependent protein kinase (protein kinase C) by new classes of tumor promoters: teleocidin and debromoaplysiatoxin. Biochem. Biophys. Res. Commun. 120, 339-343, 1984
- 48) Wolfman, A. & Macara, I. G.: Elevated levels of diacylglycerol and decreased phorbol ester sensitivity in ras-transformed fibroblasts. Nature (Lond.) 325, 359-361, 1987
- 49) Durkin, J. P. & Whitfield, J. F.: The mitogenic activity of pp60^{v-src}, the oncogenic protein product of the src gene of avian sarcoma virus, is independent of external serum growth factors. Biochem. Biophys. Res. Commun. 123, 411-417, 1984
- 50) Macra, I. G., Marinetti, G. V. & Balduzzi, P. C.: Transforming protein of avian sarcoma virus UR2 is associated with phosphatidylinositol kinase activity: Possible role in tumorigenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81, 2728-2732, 1984
- 51) Cockcroft, S., Bennett, J. P. & Gomperts, B. D.: Stimulation-secretion coupling in rabbit neutrophils is not mediated by phosphatidylinositol breakdown. Nature (Lond.) 288, 275-277, 1980
- 52) Nishikawa, T., Goto, M. & Shimizu, S.: Inhibitory action of phosphatidylinositol on synaptosomal $(\text{Na}^{+} + \text{K}^{+})$ -ATPase activity. Biochem. Biophys. Res. Commun. 126, 893-900, 1985

*Candida albicans*の生物学と病原性

新見 昌一・徳永 美知子

鹿児島大学歯学部 口腔細菌学講座

Recent developments in the biology and pathogenicity of *Candida albicans*

Masakazu Niimi and Michiko Tokunaga

Department of Microbiology, Kagoshima University,
Dental School, Kagoshima 890, Japan

Abstract

The imperfect, dimorphic fungus *Candida albicans* is a widespread commensal of human and other animals recovered from oral cavity, alimentary tracts and vagina, and is clinically isolated as an opportunistic pathogen. The incidence of both superficial and systemic candidiasis has been increased markedly over the last few decades. Some reasons for this are due to iatrogenic factors such as long-term-uses of broad-spectrum antibiotics, immunosuppressive agents and indwelling catheters to compromised hosts.

In an attempt to survey some developments and future trends of the basic researches of this medically important fungus, this review endeavors to summarize recent papers dealing with the basic problems and subjects described below. Those are as follows: 1) taxonomy and nomenclature; 2) dimorphism including environmental factors to promote morphological transition, physiological and biochemical changes during the transition, and a glucose effect of the fungus; 3) adherence and fungal toxins or toxic metabolites presumably associated with pathogenicity; 4) host defense mechanisms; and 5) basic problems of antifungal agents and chemotherapy.

Key words

C. albicans, taxonomy, dimorphism, opportunistic infection, antifungal agents

- I. はじめに
- II. 分類学上の位置づけ
- III. 二形性 (Dimorphism)
 - A. 物理・化学的環境因子
 - B. 形態変換に伴う細胞の生理・生化学的变化
 - 1. 細胞壁
 - 2. 細胞膜
 - 3. 核酸およびタンパク質
 - 4. calmodurin
 - 5. cAMP
- 付 記
- IV. 病原性
 - A. 感染における菌側の要因
 - 1. 付 着
 - 2. 毒 素
 - 3. 酵 素
 - B. 宿主の感染防御機構
 - 1. 非特異的防御機構
 - 2. 特異的防御機構
- V. 抗真菌性化学療法剤
 - A. amphotericin B
 - B. 5 - fluorocytosine
 - C. イミダゾール系抗真菌剤
- VI. おわりに

I. はじめに

日和見真菌 *Candida albicans* は常在菌叢の一員として健康人の口腔, 気道, 腸管および腔などに存在しているが時に発症することがある。歯科領域においては日常の診療中に驚口瘡 thrush や義歯性口内炎 denture stomatitis などの浅在性カンジダ症に遭遇することはめずらしくない。一方, 近年治療法の著しい進歩により, 白血病やその他の悪性腫瘍あるいは糖尿病に罹患し感染抵抗力が極めて低下した宿主 (compromised host; 易感染宿主または減抵抗性宿主) に, 抗生物質や副腎皮質ホルモン剤, 抗腫瘍剤または免疫抑制剤の大量投与, 留置カテーテルの長期使用によって, グラム陰性菌, ウイルス, 真菌, 原虫などあらゆるタイプの日和見病原体による感染症 (opportunistic infection) が顕在化してきた。気管支, 肺, 食道, 髄膜などに起こる続発性の深在性カンジダ症や重篤なカンジダ血症はその例である。信州大学の1975年から1984年までの剖検例中, 13%の高率で真菌感染症が検出され, その半数がカンジダ症で最も多く, ついでアスペルギルス症, クリプトコッカス症であったと報告している。さ

らにその背景にある基礎疾患として上述の疾患を挙げている¹⁾。

このようにカンジダ症の発症頻度が十数年前に比べ著しい増加の傾向にあり, 今日その対策が医学上極めて重要な課題となっている。これまで日和見真菌 *C. albicans* に関する基礎的研究に多大の努力がなされてきた²⁾が未解明の部分が多く, カンジダ症の発症機序も未だ不明である。この総説では *C. albicans* の医学的に重要な細胞生物学, 特に *Candida* 属の分類学上の位置づけと *C. albicans* の形態変換 (二形性), 病原性発現に関与する菌側の要因と宿主の感染防御機構についてこれまでに明らかになった知見と今後の問題点を概説し, 最後に抗真菌性化学療法の現状について触れることにする。なお, カンジダおよび病原真菌の詳細については優れた参考書 (例えば3, 4) があるので参照されたい。

II. 分類学上の位置づけ

真菌は有性生殖の様式によって藻菌類, 子囊菌類, 担子菌類に分けられ, 有性生殖を行なわないかまだみ

つかっていないものは不完全菌類に分類されている。そのため不完全菌類には便宜上種々雑多な菌が含まれ、必ずしも真の近縁種の集合とは言い難い。同一菌種内においても類縁性に異論のある菌種が多数存在している。Candida 属菌も不完全菌類に属し分類学上の取り扱いに多くの疑問が生じている。臨床材料から分離される Candida 属菌は *C. albicans* が大半を占め、その他に *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, 稀に *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. stellatoidea* がある。

最近上梓された権威ある酵母分類学の書“The yeasts, a taxonomic study”第3版において新しい分類体系が提唱され、Candida 属菌についてもいくつかの変更が行なわれた⁵⁾。その中で最も大きな変化は *C. stellatoidea* が *C. albicans* に併合されたことと、*Torulopsis* 属が廃止されて Candida 属に移されたことである。*C. stellatoidea* は種々の生物学的性状が *C. albicans* と極めて類似し、DNA の相同性も高いので *C. albicans* に吸収された訳である。しかし病原性の面から比較すると明らかに相違が見られ、両者の統合の是非が問われている。また *Torulopsis* 属 (特に *T. glabrata* は病的材料から頻繁に分離される日和見真菌の一種) は菌糸形成を示さないという点で Candida 属菌と区別されていたが、形態的な相違だけで分けるのは意味がないという理由から *Torulopsis* 属が消えたのである (*T. glabrata* は *C. glabrata* に変更)。この点に関しても医真菌学者の間で強硬な反論が起こっている⁶⁾。

従来真菌は主に形態的な特徴と生物学的性状を分類の基礎にしていたが、最近 DNA 相同性や新しい遺伝子解析の方法論が取り入れられ、また医学上重要な不完全菌類の中にも有性生殖の過程がみいだされることによって、分類学的な移動がおこるのは当然である。しかし一方で病原性の相違などが置き去りにになっている感があり、それらの性状が分類学的基準に加味されるところまで医真菌学者が研究を押し進めなければならないという指摘がなされている⁷⁾。

III. 二形性 (Dimorphism)

一般に真菌は球形または楕円形の細胞形態をとるか、あるいは糸状に長く伸びた菌糸形のいずれかの発育様式を示し、それぞれを酵母菌および糸状菌と呼んでいる。真菌の中にはそれらのいずれの形態 (酵母形・菌糸形) にも変わり得るものがあり、この性質を二形性 (dimorphism) と呼び、このような形態変換をする真菌を二形性真菌 (dimorphic fungi) と総称している。病原真菌の中には二形性の性質を示すものが多く、*C.*

albicans もその一つである。

C. albicans の二形性は以前から多くの研究者の関心を集めてきた⁸⁻¹⁰⁾。第一の理由は病原性発現との関係からである。*C. albicans* は常在菌としてヒトの体内に存在している時は酵母形を示すが、菌が組織内へ侵入し増殖して感染病巣を形成する部位には酵母形に混って多数の菌糸形細胞が認められることや、動物に *C. albicans* の酵母形菌を接種すると組織内で速やかに菌糸を形成して感染が成立するので、菌糸形発育と病原性との関連性が強く疑われてきた。しかし反論もまた多数あり、これまでのところ二形性と病原性の因果関係を明確にする証拠は得られていない。第二は二形性が真核細胞の分化、形態形成の最も単純なモデルとして有用であるという点にある。*C. albicans* の形態変換は *in vitro* においても容易に発現するので、そのメカニズムをしらべることにより高等細胞の分化や形態形成の調節機構についての糸口が得られるかもしれないという期待があるからである。

A. 物理・化学的環境因子

C. albicans が酵母形から菌糸形に転換する初期の段階を発芽管形成 (germ tube formation, germination) と呼ぶ (図1)。血清中で1~2時間内に germ tube を形成することが分かって以来、現在までに *in vitro* において二形性変換に影響する多数の物理・化学的環境因子がしらべられてきた (文献4の表7-1参照)。この現象は Candida 属菌の中では *C. albicans* (と *C. stellatoidea*) にみられ、他の菌種は germ tube を形成しないので、厚膜孢子形成能とともに菌種の迅速同定の一助になっている。

様々な環境因子の中で特に温度と炭素源や窒素源などの栄養素が *C. albicans* の形態変換を誘導する重要な因子である。35℃以下では酵母形、37℃では菌糸形発育をする。栄養因子としては血清の他に *N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc) やプロリンなどが菌糸形発育を促進し、システインなどのSH化合物は抑制的に作用する。特定の培養条件下では pH によって形態変換を制御でき、37℃において pH4.5 で酵母形、pH6.5 では菌糸形発育をする。従って両形態間の生化学的変化をしらべる際に温度の影響を除去することが出来る。なお、静止期の細胞は対数増殖期の細胞に比較して germ tube の形成が良いが、対数期の細胞を飢餓の状態にいたり血清を添加すると germ tube 形成率が上がる。また、 5×10^6 cells/ml 以上の細胞密度で germ tube 形成を始めると菌糸形発育の最適条件下においても形成

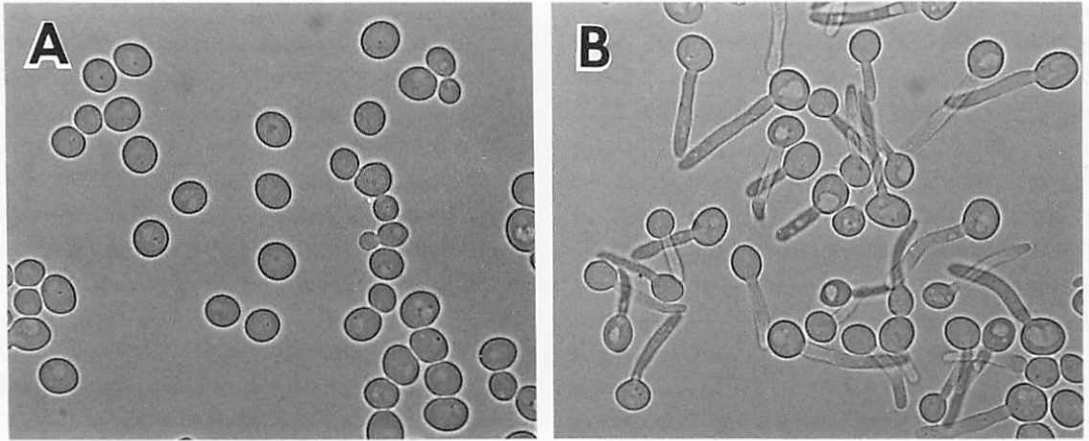


Fig. 1. Morphology of *C. albicans* cells. (A) Yeast form cells in 18-h culture in Sabouraud's broth supplemented with 0.5% (w:v) yeast extract at 37°C. $\times 400$. (B) Germ tube-forming cells after 3-h incubation of yeast cells in proline phosphate buffer medium at 37°C. $\times 400$.

頻度が低下する。このように *C. albicans* 細胞の生理的状態も二形性変換に影響する。

B. 形態変換に伴う細胞の生理・生化学的变化

1. 細胞壁

C. albicans の細胞壁の主要構成成分はグルカン、マンナン・タンパク、キチンである。形態変換によって最終的にはこれらの細胞壁構成成分の合成が盛んになるので、従来から酵母形細胞と菌糸形細胞の細胞壁成分の比較や germ tube を形成する際の壁成分の変化が知られてきた。これまでの研究を総合すると、両形間の細胞壁に質的な相違はみられないが構成成分の量的な差があるという報告が多い。特にキチンに関連した変化が興味深い。菌糸形細胞が酵母形細胞の3倍のキチンを含有すること¹¹⁾、菌糸形細胞の方が GlcNAc (キチンの前駆物質) の取り込み能が高く、その大部分が細胞壁のアルカリ不溶画分 (おそらくキチンポリマー) に存在すること¹²⁾、グルコースからキチン合成に至る経路の最初の key enzyme である glucosaminephosphate isomerase (glutamine-forming) (別名, glutamine-fructose-6-phosphate aminotransferase) と最終段階に働くキチン合成酵素 chitin synthase がいずれも菌糸形細胞で高い比活性を示すこと¹²⁻¹⁴⁾ が明らかにされ、キチン合成が形態変換に密接に関連していることが示唆されている。図2にキチン合成経路を示した。

2. 細胞膜

形態変換と細胞膜脂質組成の変動に関しても興味深い報告が多数ある。例えば、germ tube 形成の初期にホスファチジルコリンとホスファチジルエタノールアミンが増加し、ホスファチジルイノシトール/ホスファチジルセリンが著しく減少する。またリン脂質アシル鎖の脂肪酸の不飽和度が増し、特にホスファチジルコリンにおいてオレイン酸 ($C_{18:1}$) の減少とリノール酸 ($C_{18:2}$) の増加が顕著になり、時間の経過とともに再び元のレベルに戻るとい¹⁵⁾。

またステロールとの関連について、ポリエン抗生物質 (エルゴステロールに結合して膜傷害を起こす抗真菌剤) に耐性の変異株はエルゴステロールが著しく減少し、その前駆物質の 14α -メチルステロールが蓄積する。しかも親株が菌糸形発育をする環境下において、この変異株は菌糸形発育を示さない。その revertant (親株に復帰した株) はポリエン感受性、エルゴステロール量および菌糸形発育能を同時に回復している。さらにイミダゾール系抗真菌剤 clotrimazole (エルゴステロール合成阻害剤) を親株に作用させると、変異株にみられた変化と類似の現象が再現され、 14α -メチルステロールの蓄積と菌糸形発育の欠如を生じたとい¹⁶⁾。

これらの報告例から細胞膜脂質の変化と *C. albicans* の形態変換の機構には密接な関係があることが分かる。真菌細胞膜の流動性や安定性はリン脂質の脂肪酸残基の長さや不飽和度によって影響され、エルゴステロールによっても調節されている。従ってこれらの膜構成

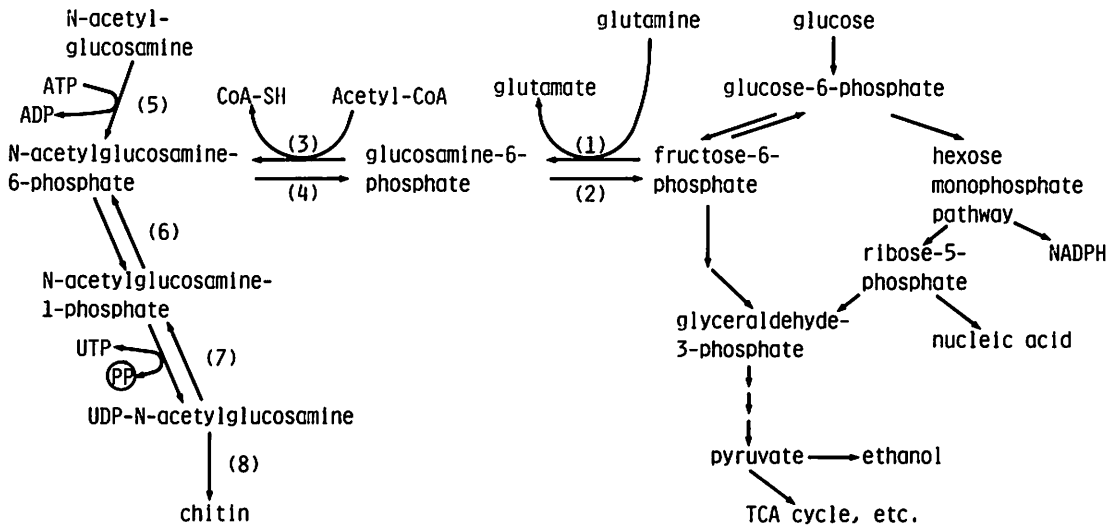


Fig. 2. Biosynthetic pathway of chitin from glucose in *C. albicans*, also showing points of input of *N*-acetylglucosamine and glutamine and related metabolic pathways. The enzymes involved in the pathways are: (1) glucosaminephosphate isomerase (glutamine-forming) (2) glucosamine-phosphate isomerase, (3) glucosamine-phosphate acetyltransferase, (4) *N*-acetylglucosamine-6-phosphate deacetylase, (5) *N*-acetyl-D-glucosamine kinase, (6) acetylglucosamine phosphomutase, (7) UDPacetylglucosamine pyrophosphorylase and (8) chitin synthase. (Quoted from ref. 9.)

成分が変化することによって膜の透過性や膜結合酵素（例えば前述のキチン合成酵素）の活性が変化し、結果として細胞の形態が変化することが考えられる。さらに詳細な解析が期待される。

3. 核酸およびタンパク質

二形性変換の過程で異なる遺伝子発現が生じているのか、あるいは翻訳後のタンパク質に修飾が加わっているかなどについては最も興味のある問題である。前者については遺伝子産物であるタンパク質の解析が有効である。酵母形、菌糸形のタンパク質をポリアクリルアミドゲル電気泳動法で展開するとそれぞれの形態に特有のタンパク質が出現する¹⁷⁻¹⁹。従って、それぞれの形態の誘導と維持に必要な特異的な遺伝子産物が現われているのかもしれない。しかし中には酵母形と菌糸形を誘導する条件（温度や培地）の違いによって生じるタンパク質が加わっている可能性もある。事実、23℃から37℃の温度シフトによって形態変換とは無関係の熱ショックタンパク質が出現する²⁰。そのような因子を除去する最良策は形態変換の出来ない変異株を control に用いることであろう。変異株を用いた系での解析に

よればそれぞれの形態に特有のタンパク質が得られたという報告がある²¹。その差は非常に僅かでそれらのタンパク質の同定には至っていないが、二形性に異なる遺伝子が発現することが考えられる。

最近、*C. albicans*の菌糸形細胞においてDNA中のシトシンのメチル化の程度が酵母形細胞の1/2であるという報告がなされた²²。一般に真核細胞では遺伝子発現と5-メチルデオキシシチジン (m^5 Cyt)の量は逆比例の関係を保つと言われているので、この結果は菌糸形発育が酵母形発育に比べて遺伝子レベルの活性化（転写活性）の程度が高いことを想像させる。

4. calmodulin

calmodulinは細胞内のCaイオン受容タンパクとして真核細胞に広く分布し、Caイオンによる細胞機能の調節を仲介する。*C. albicans*にもcalmodulin様タンパクが存在することが報告されている²³。子囊菌類の*Ceratomyces ulmi*においては菌糸形発育をCaイオンが促進し、Caイオン chelater の ethylene glycol-bis(β -aminoethyl ether)-*N*, *N*-tetraacetic acid (EGTA) や calmodulin 阻害剤の trifluoperazine が菌糸形発育

を阻止することが分かり²⁴⁾、その後 *C. albicans* においても germ tube 形成が trifluoperazine によって阻害される報告がなされた²⁵⁾。従って、Ca イオン→calmodulin → calmodulin 結合タンパクの活性化が二形性変換に関与する図式が想定される。

5. cAMP

cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) は原核細胞から真核細胞まで広く細胞内に存在し、細胞の調節因子として働くことが分かっているが、その働きは原核細胞と真核細胞では全く異なっている。真菌においては *Saccharomyces* 酵母 (いわゆるパン酵母) の細胞分裂などの調節機構に cAMP が重要な役割を演じ、その作用は動物細胞と同様に cAMP 依存性プロテインキナーゼによるタンパク質のリン酸化を介することが明らかにされている^{26,27)}。一方、細菌では cAMP は cAMP 結合タンパク (真核細胞の cAMP 依存性プロテインキナーゼの regulatory subunit に相当) と複合体を形成して直接遺伝子に作用する。

cAMP の様々な調節機能のうちで真菌の形態変換との関連性については接合菌類の病原真菌 *Mucor* において詳しくしらべられている²⁸⁾。この菌では、1) 酵母形から菌糸形増殖を始める際に細胞内の cAMP 濃度が 1/3~1/4 に低下し、2) 菌糸形増殖を行なう培地に dibutyryl cAMP (膜透過性の cAMP 誘導体) を加えると菌糸形発育が阻止されて酵母形発育すること、3) 細胞内の cAMP 濃度の変動は主に cAMP phosphodiesterase (cAMP 分解酵素) 活性の上昇によることが明らかになっている。また *Mucor* には cAMP 依存性プロテインキナーゼが存在するので、cAMP の作用を介してキナーゼが活性化され、DNA 結合性のヒストンをリン酸化して遺伝子発現の調節を行なう一連の反応が考えられる。

C. albicans の二形性発現の機構に cAMP が関与するか否かについてははっきりしていない。我々は *C. albicans* の細胞内にも cAMP および cGMP が存在することを確かめ、*Mucor* とは逆に germ tube 形成時に cAMP 濃度が上外し (cGMP は不変)、培地中に dibutyryl cAMP を添加すると germ tube 形成が僅かに促進されるという結果を得た²⁹⁾。同様の結果が他の研究者からも報告されているが、関与の可能性を否定する報告もあり未だ結論は得られていない。

以上 *C. albicans* の二形性変換の開始を誘導する環境因子と形態変換に伴って生じる生理、生化学的な変化を紹介した。二形性についてはさまざまなデータが提

示されているが、互いに相反する結果も少なくない。細胞全体が複雑に絡み合った形態変換のしくみを統一的に理解するのは非常に難しい。外部からのシグナルを細胞がどのように「認識」(recognize) し、次にどのような「遺伝情報の活性化」(gene expression) が起こって最終的な形態変換が起きるかという一連の事象 (events) を一つずつ解きほぐし、事実を積み重ねる努力が引き続き必要である。

付 記

二形性とは別に、我々は *C. albicans* の細胞生理と cAMP の挙動について興味深いデータを得たので以下に述べたい。第一は cAMP の細胞内濃度が菌の対数増殖が進むにつれて増加し、静止期に入るとほぼ一定値に落ち着くことである³⁰⁾。培養動物細胞においても cAMP 濃度は対数増殖期に低く、接触阻止 (contact inhibition) がかかって増殖が停止すると高くなることが知られているが、あるいは本質的に同じ現象なのかもしれない。第二はグルコース効果との関係である。グルコースの存在下である種の代謝活性が抑制される現象をグルコース効果またはカタボライト・リプレッションと呼び、原核細胞から真核細胞までさまざまな生物種に認められる (例えば酵母に関する総説³¹⁾)。 *C. albicans* においても炭素源の利用に関してグルコース効果が存在することを我々は確認した^{32,33)}。即ち、培地中にグルコースの他にマンニトールあるいは GlcNAc が共存すると菌はまずグルコースを利用して増殖する。グルコースが枯渇するともう一方の炭素源の利用に必要な異化代謝酵素 (マンニトールに対しては NAD-linked mannitol dehydrogenase, GlcNAc には GlcNAc kinase 図 2 の(5)酵素) が誘導されてその消費が始まり巧妙な代謝調節が行なわれている。この様子はグルコース+マンニトール培地を用いて明瞭に促えることができ、菌は増殖途中で遅滞期を生じる典型的な二相性増殖 (diauxie) を示した (図 3)。

細菌においてはグルコース効果の機構に cAMP の関与が知られており、特に大腸菌のラクトース・オペロンに対する調節機構については詳細な研究がなされている。真菌に見られるグルコース効果に cAMP が関与しているか否かについては数多くの研究がなされてきたが、最近の *Saccharomyces* 酵母の cAMP の利用に関する変異株を用いた研究結果³⁴⁾ から判断すると cAMP の関与はないと考えるのが妥当のようである。我々の行なった実験からも *C. albicans* におけるグルコース効果に cAMP 不関与を思わせる結果を得ている³²⁾。従っ

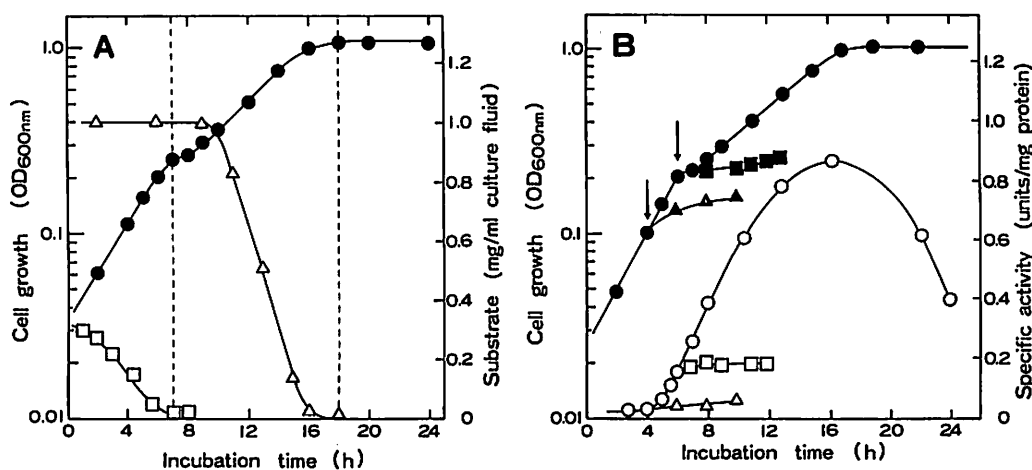


Fig. 3. A. Diauxie and substrate consumption in *C. albicans* cells grown in YNB medium containing 0.03 % (w:v) glucose and 0.1 % (w:v) mannitol. ●, cell growth; □, glucose concentration in the medium; Δ, mannitol concentration in the medium.

B. Diauxie and NAD-linked mannitol dehydrogenase activity in *C. albicans*. Cells were grown in YNB medium containing 0.03 % (w:v) glucose and 0.1 % (w:v) mannitol. Solid symbols, cell growth; open symbols, specific activity of NAD-linked mannitol dehydrogenase. To a portion of the culture was added 4 μg of trichodermin per ml before (Δ, ▲) or at (□, ■) the intermediate pause.

て、見掛け上類似性を示すグルコース効果は各生物種でそれぞれ異なる調節機構が働いているものと思われる。

IV. 病原性

真菌症の発症機序については多角的に研究されているが、依然として不明点が多い。一般に微生物の病原性を規定する因子としては侵襲性や毒素産生性などが考えられる。カンジダ感染においても例外ではなく、これまでに付着性、毒素産生能、酵素やその他の代謝産物の生物活性が知られてきた。同時に、日和見型の真菌感染に対して宿主側の感染防御に関与する因子を明らかにすることも重要である。この項ではこのような宿主-寄生体関係に基づいて感染における菌側の要因と生体の防御機構について述べる。

A. 感染における菌側の要因

1. 付着

口腔、消化管、膣などの粘膜表面に集落を形成したり、血流中の菌が血管壁を通過して組織内に侵入する、あるいは義歯床や心臓の人工弁、留置カテーテルに菌が付着するといったような生体内に起こるさまざまな

現象から判断して、付着が病原性発現に重要であることは明らかである。そのため宿主細胞や非生体材料を用いて *in vivo*, *in vitro* の系で *C. albicans* や *Candida* 属のその他の菌による付着のメカニズムが知られている³⁵⁾。 *in vitro* の実験で付着は温度、培地、菌の増殖時期、菌株、上皮細胞の種類と状態などに大きく影響される。一般に *C. albicans* は他の病原性の弱い *Candida* 属菌に比べ強い付着性を示し、 *C. albicans* の germ tube 形成細胞は yeast 細胞よりも宿主細胞への付着が容易である。

付着に関与する菌側の因子 (adhesin) や宿主細胞の receptor についての解析が試みられているが分子レベルの説明は未だなされていない。adhesin については未解決の部分が多いものの細胞壁マンナン・タンパクが重要視されている。その根拠として培養液中のマンナン・タンパクや菌体細胞壁成分による競合的な付着の阻害、 *Candida* 細胞表面に化学的・酵素的処理を加えると付着能が低下すること、あるいはコンカナバリン A などのレクチンや細胞壁成分に対する抗体によって付着が阻止されるというデータが挙げられる。我々は新しい電子顕微鏡試料作製技術の急速凍結置換法を用いて *C. albicans* 細胞の微細構造を解析し、細胞

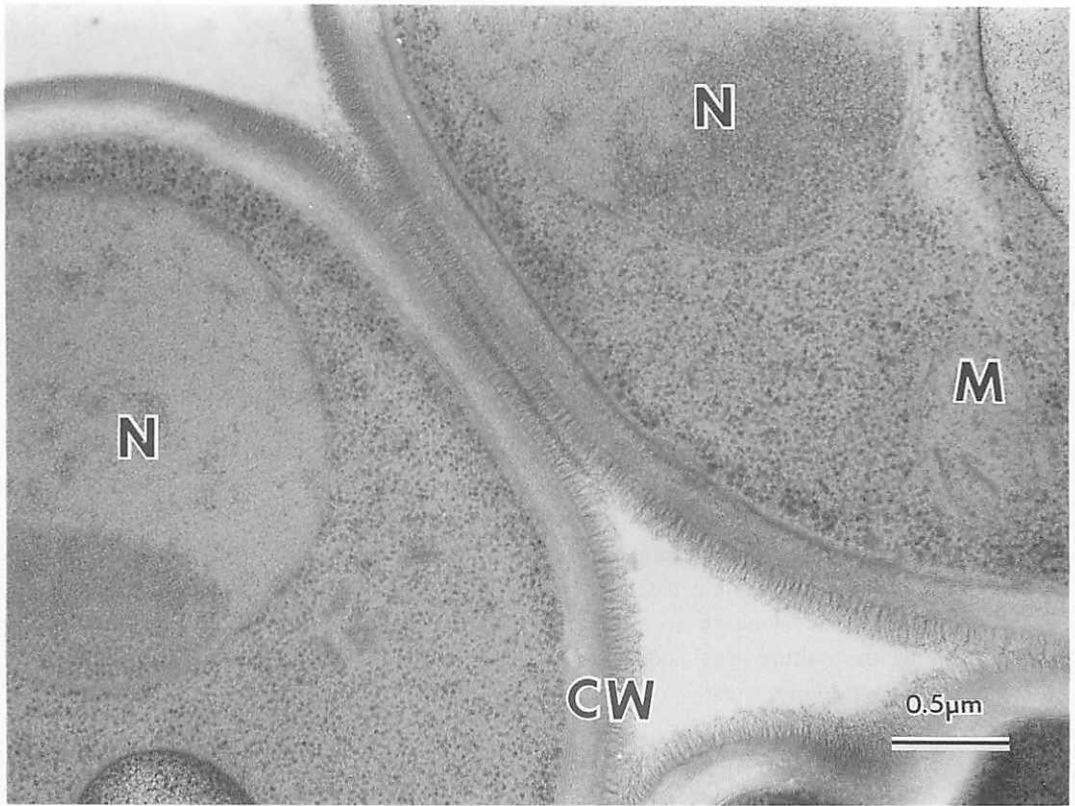


Fig. 4. Transverse section of *C. albicans* cells by freeze-substitution fixation for transmission electron microscopy. Very delicate fibrillar structure covered outer surface of the cell wall (CW). In cytoplasm, abundant ribosomes, mitochondrion (M), nuclei (N) and smooth contour of membranous systems are clearly seen. $\times 40,000$.

壁表層が微細な線維構造で覆われていることを明らかにした³⁶⁾ (図4)。この構造は細胞壁マンナン・タンパクの一部を構成するものと考えられるので付着との関連から非常に興味深い知見といえよう。一方、宿主細胞については L-fucose が最も有力な receptor 決定因子として挙げられるが、その他に GlcNAc や D-mannose を含む glycosides が receptor としての機能を担っているものと思われる。*Candida* 細胞と宿主細胞間の付着に比べ、義歯レジン床や高分子材料への付着についてはまだよく分かっていないが、おそらく非特異的な“polymeric bridging”によるものであろう。

2. 毒素

C. albicans の菌体破碎抽出液をマウスに静脈内注射

すると致死活性を示す。培養濾液中や種々の抽出法によって菌体から得られた分画中に毒性糖タンパクが見いだされ、ウサギに対する発熱活性やマウス致死活性 (LD_{50} 290 ~ 750 $\mu\text{g/g}$ body weight) などさまざまな生物活性および免疫原性などが認められた³⁷⁾。これらの性状はグラム陰性細菌の内毒素に類似の物質と考えられている。これに対して *C. albicans* からマウスに強い致死活性 (LD_{50} 0.3 $\mu\text{g/g}$ body weight) を示す“Canditoxin”が単離され、その本態が分子量約 75000 の単純酸性タンパクの真菌外毒素であるという報告がなされている³⁸⁾。このように *C. albicans* から抽出される高分子物質 (大部分は細胞表層の糖タンパク) が動物に対して発熱やアナフィラキシー型の反応を引き起こし致死的に作用する例が明らかになった。従って深

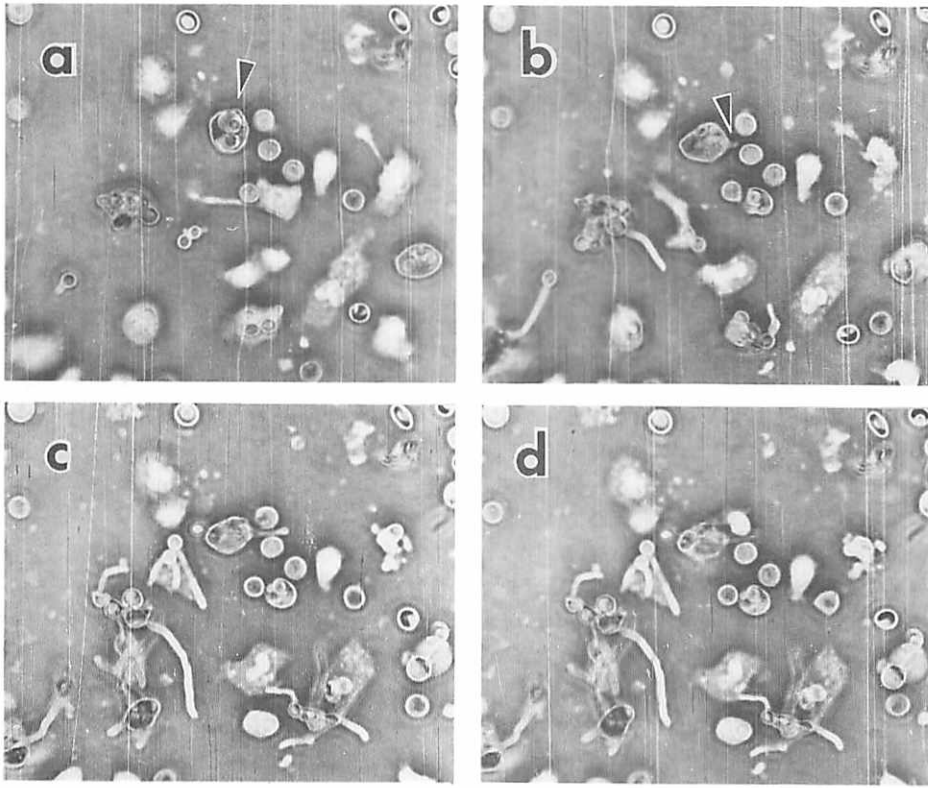


Fig. 5. Time-lapse cinematographs of in vitro phagocytosis of *C. albicans* by human polymorphonuclear leukocytes (PMNs). $\times 200$. (a) Two phagosomes were seen in a PMN (arrow) 44 min after incubation of *C. albicans* yeast cells with PMNs. (b) One of the engulfed yeast cells initiated germ tube formation (arrow) after 113 min incubation. (c) Protrusion of a germ tube-forming cell within the PMN after 168 min incubation, immediately before the PMN destruction. (d) The PMN burst after 170 min incubation.

在性カンジダ症に罹患したヒトにおいても *Candida* 細胞そのものや食菌作用によって細胞から遊離した菌体成分が同様の生体反応を引き起こし、動物に観察されたような症状を呈する可能性があるものと思われる。

3. 酵 素

C. albicans が種々の酵素を分泌することはよく知られている。中でも酸性プロテアーゼは宿主組織の破壊を引き起こすことが想像され、感染との関連が盛んにしらべられている³⁹⁾。*C. albicans* をアルブミン含有培地に培養するとこの酵素の産生が誘導されて菌体外に多量に分泌される。分子量約 44000、至適 pH4.0 でペプスタチンにより特異的に阻害され、カテプシン D 様

のカルボキシプロテアーゼと考えられている⁴⁰⁾。しかし臨床材料から分離された *C. albicans* の中にはプロテアーゼ産生能のみられない株も少なくないので、今のところプロテアーゼ産生を一元的に病原性に結びつけるのは問題があろう。上述のプロテアーゼと同様の性質を有する酵素としてヒト表皮角質を窒素源として培養したときに分泌される keratinolytic proteinase⁴¹⁾ や歯牙象牙質のコラーゲン分解活性を示すプロテアーゼ⁴²⁾ などの存在が明らかになっている。前者は *C. albicans* が皮膚角層内に侵入増殖して表在性カンジダ症を発症するのに関与すると考えられている。プロテアーゼの他に数種ホスホリパーゼが菌体外に分泌されることが確認され、細胞膜に対する為害作用やこの酵素の産

生株と病原性の関連が示唆されている⁴³⁾。今後それぞれの酵素の病因的意義をより厳密に検証する必要がある。

B. 宿主の感染防御機構

真菌感染に対する生体の防御機構は細菌やウイルスの場合と同様に非特異的と特異的な機構に分けられ、それぞれに液性と細胞性の二機能が存在する⁴⁴⁾。従ってここではそのしくみを非特異的と特異的防御の面から考察することにする。

1. 非特異的防御機構

C. albicans の感染に対する宿主の防御機構のうち、非特異的な細胞性の機構として多形核白血球とマクロファージによる食食作用が重要である⁴⁵⁾。食細胞が感染部位へ集合すると非特異的に食菌する。食細胞の集合と菌の取り込みは代替経路または古典経路で活性化された補体 (C3 および C5a) によって増強される。我々は *in vitro* の系で食細胞の食菌能をしらべたことがあるが、一個の多形核白血球が平均 4~5 個の *C. albicans* 細胞を取り込むことを観察した⁴⁶⁾。取り込まれた *C. albicans* 細胞の 1/3~1/2 が食胞内で殺菌され、生き残るものも多い。中には食胞内で germ tube を形成して白血球の細胞膜を突きやぶり殺菌をまねがれるものもあった (図 5)。

食細胞による菌の処理機構には酸素に依存する系としない系が存在する⁴⁷⁾。酸素に依存する殺菌系には H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , OCI^{\cdot} , 1O_2 などの活性酸素分子種が関与する。特にミエロペルオキシゲナーゼ依存の殺菌と OH^{\cdot} による殺菌が重要である。前者はミエロペルオキシゲナーゼ- H_2O_2 -ハロゲンイオン系によって OCI^{\cdot} が生じ、菌のアミノ酸を分解して不安定なクロールアミンを形成する。後者は細胞膜不飽和脂肪酸の過酸化や DNA 鎖の切断を引き起こす。酸素を必要としない系は食細胞の顆粒に含まれる抗菌物質 (Cationic proteins, カテブシン G, ラクトフェリンなど) が食胞内に放出されて殺菌作用を発揮する。

液性、細胞性の免疫能は正常にもかかわらず、食細胞の機能異常によって化膿性球菌や *C. albicans* に易感染性になる例が数多く知られている。Chediak-東症候群 (微小管の重合不全のため走化不能) や慢性肉芽腫症 (Chronic granulomatous disease, CGD; NADPH oxidase の欠損のために酸素依存の殺菌能が欠如) はその例である。

食食系細胞の他にある種のリンパ球 (Natural killer

cell) が *Cryptococcus neoformans* や *Histoplasma capsulatum* などの真菌に対して非特異的に抗菌活性を示し感染防御の一端を担っていることが明らかになっているが、*C. albicans* に対する作用はまだよく分かっていない。

2. 特異的防御機構

非特異的防御機構に加えて、免疫が関与する機構も重要である。マウスを用いた実験によって、生菌ワクチン、 γ 線照射カンジダワクチン、カンジダのリボソーム画分の投与が感染防御効果をもたらすことが報告されている。このような免疫マウスの解析からカンジダ感染に対する特異的防御機構は細胞性免疫が主になり、抗体の存在はある程度感染抵抗性を増すがその役割は小さいと言われている。抗体は補体と共にむしろ食細胞の食食能を促進するオプソニンとして働くことに重要性があるように思われる。

カンジダ症に対する生体の防御機構を理解する上で、慢性粘膜皮膚カンジダ症 (Chronic mucocutaneous candidiasis, CMCC) は貴重な情報を与えてくれる⁴⁸⁾。この疾患は若年者に発症し、粘膜、皮膚、爪に化膿性肉芽腫性炎症病巣を形成して慢性の経過をとる。CMCC に罹患した患者の多くは細胞性免疫の異常を伴っており、液性免疫は正常かむしろ高い。カンジダ抗原による遅延型皮膚反応、リンパ球転換試験、マクロファージ遊走阻止能などに関する細胞性免疫機能の異常に基づいて、この疾患はいくつかのタイプに分けられ、それぞれの病型には特定の T 細胞亜群に障害があることが考えられている。CMCC の治療には新しいイミダゾール系抗真菌剤 ketoconazole の経口投与による臨床検討が行なわれ効果を上げていることを付け加えておく。

我々の体を真菌の感染から防ぐシステムは種々の因子が絡み合っているが、上述のように食食系細胞による非特異的処理と細胞性免疫が重要であることが明らかにされた⁴⁹⁾。ちなみに両者の比重は病原体によって微妙に異なり、*C. albicans* や *Aspergillus fumigatus* などの日和見真菌に対しては多形核白血球やマクロファージが感染防御の主体をなし、これらの防御壁を越えた *Candida* に対してはさらに第二の防御反応として細胞性免疫が成立すると考えるのが妥当のようである。一方、病原性の強い細胞内寄生菌の *Histoplasma capsulatum* や *Sporothrix schenckii* の感染に対しては感作リンパ球と活性化マクロファージが積極的に働くとされている。

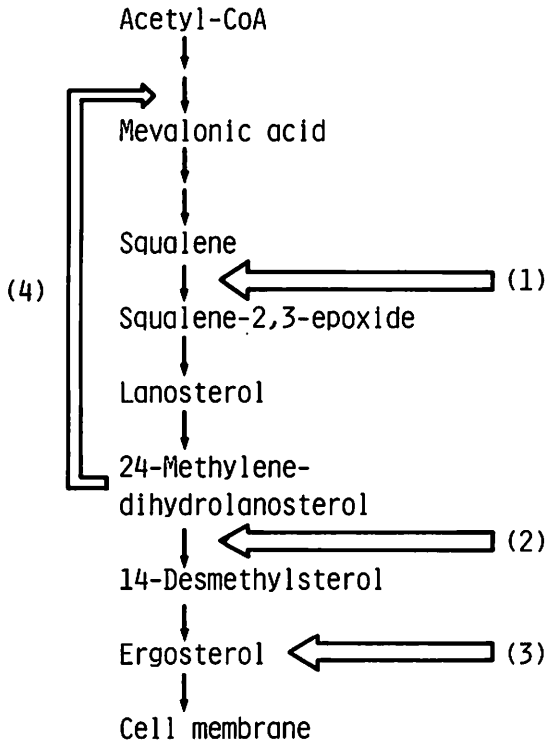


Fig. 6. Ergosterol synthetic pathway of fungi and mode of actions of antifungal drugs, (1) thiocarbamate and allylamine, (2) azoles (imidazoles and triazoles), and (3) polyene antimycotics. Additionally (4), feedback inhibition by accumulated intermediates of sterol biosynthesis occurs.

V. 抗真菌性化学療法剤

現在わが国で市販されている抗真菌剤のうち静脈注射による全身投与が可能な薬剤は amphotericin B, 5-fluorocytosine および miconazole のわずか3剤であり、その他に経口投与の可能な薬剤はいくつかあるが、ほとんどは外用抗真菌剤である。 β -ラクタム抗生物質（細胞壁合成阻害剤）のように大きな効力を発揮している抗細菌性化学療法剤に比べて抗真菌性化学療法剤は著しく立ち遅れていると言わざるをえない。その理由の第一に、真菌が真核細胞であるため宿主に対して為害作用のない選択毒性の高い薬剤が得られにくいことが挙げられる。第二に、従来真菌症の大部分が皮膚や粘膜表層に限局する表在性真菌症であり、主として局所的療法を特徴としてきたからであろう。しかし、はじ

めに述べたように日和見感染型の深在性真菌症が増加の傾向にあるため、より一層優れた抗真菌剤の開発が急務となっている⁵⁰⁾。ここでは上記の3剤の真菌細胞に対する作用機作を述べ、臨床面で生じる問題と新しい試みなどについて簡単に触れる。

A. amphotericin B

amphotericin B などのポリエン抗生物質は真菌細胞膜のエルゴステロールに結合して膜の流動性を失わせ、殺菌的に働く（図6）。動物細胞の細胞膜コレステロールに対しては親和性が低いので選択毒性が得られる。しかし大量投与によって溶血性貧血や腎障害、肝障害などの副作用を伴う危険性がある。そのため amphotericin B の塩酸メチルエステル誘導体を用いたり、リポソームに封入して静脈内に投与するなどの副作用の軽減策が試みられている。このような問題は残っているがこの薬剤は強い殺菌作用をもつので、免疫能の低下した宿主（immunocompromised host）には第一の選択剤である。なお口腔領域では鵝口瘡や義歯性口内炎にみられる *C. albicans* の異常増殖に対して amphotericin B のシロップを口腔内にしばらく停留させたあと嚥下する方法が治療効果を発揮している。

B. 5-fluorocytosine

5-fluorocytosine (FC) は合成のピリミジンアナログであり、酵母様真菌に対してすぐれた選択毒性を有している。この薬剤は cytosine permease によって細胞内に輸送され、次に cytosine deaminase によって脱アミノ化されて 5-fluorouracil (FU) に変わる。さらにいくつかの代謝的変換を受けて生成された 5-fluorodeoxyuridylate (FdUMP) がチミジン酸合成酵素 (thymidylate synthase) を阻害して DNA の合成阻害を起こす（静菌作用、図7）。その他にも FC の代謝物が多量に RNA に取り込まれ、細胞内 RNA の uracil が fluorouracil で置換されて異常な RNA が合成される。FC が動物細胞に対して毒性を示さない理由は cytosine deaminase が動物細胞に全く存在しないかまたはごく僅かしか存在せず、cytosine permease 活性も低いからである。

FC は副作用が少なく強い選択毒性を有している反面、耐性菌の出現頻度が高いという欠点がある⁵¹⁾。臨床から分離される *C. albicans* の 57% が FC 感受性、6% が高度耐性、残りの 37% が中間的耐性を示したという米国の報告がある。最近の遺伝学的研究によると *C. albicans* は通常2倍体 (diploid) であり、中間的耐性株の薬剤

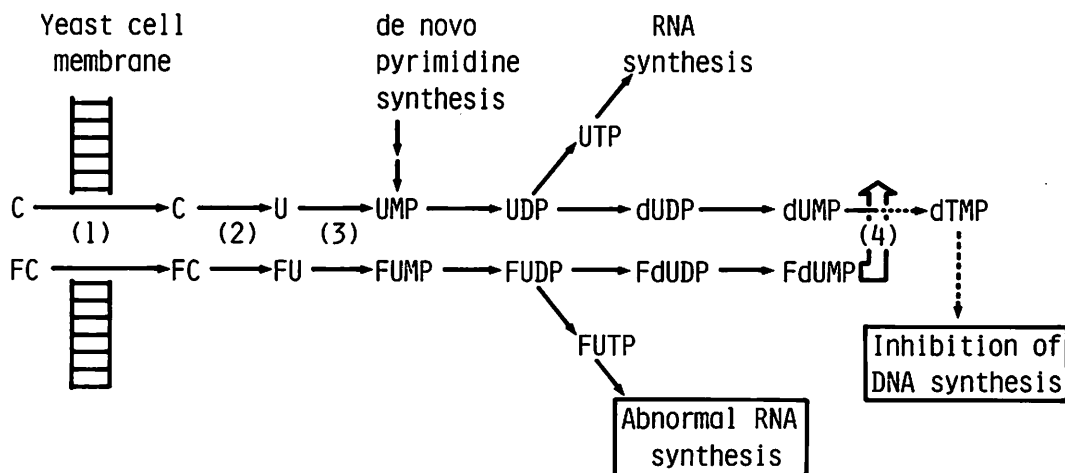


Fig. 7. Metabolism and mode of actions of 5-fluorocytosine in yeast. The normal pathways of *de novo* pyrimidine synthesis, pyrimidine salvage, and thymidylate synthesis are indicated schematically. Several enzymes involved in the pathways are: (1) cytosine permease, (2) cytosine deaminase, (3) uracil phosphoribosyltransferase and (4) thymidylate synthase.

Abbreviations: (F)C, (5-fluoro)cytosine; (F)U, (5-fluoro)uracil; (F)UMP, (5-fluoro)uridylate; (F)UDP, (5-fluoro)uridine diphosphate; (F)UTP, (5-fluoro)uridine triphosphate; (F)dUMP, (5-fluoro)deoxyuridylate; (F)dUDP, (5-fluoro)deoxyuridine diphosphate; dTMP, deoxythymidylate. (Modified from ref. 51.)

耐性遺伝子はヘテロ接合体 (heterozygote) であることが分かった。従ってヘテロ接合体から分離 (mitotic segregation) によってホモ接合体 (homozygote) が生じると高度耐性と薬剤感受性菌が出現する (FCY/fcy → fcy/fcy + FCY/FCY; fcy は劣性の resistant allele)。さらに感受性を決める遺伝子 (FCY) はFUをリン酸化してFUMPに変換するのに働く uracil phosphoribosyltransferase (別名, UMP pyrophosphorylase) の産生を支配する遺伝子であることが分かり、劣性のホモ接合体 (fcy/fcy) はこの酵素が欠如するために高度耐性になることなどが明らかになった。その他にまれではあるが cytosine deaminase 活性の欠如によって耐性を獲得した株も知られている。

C. イミダゾール系抗真菌剤

イミダゾール系抗真菌剤 (miconazole, clotrimazole, econazole など) はこの10年間における抗真菌剤の開発の中心を占めてきた。miconazole 以外はすべて外用抗真菌剤である。この群の抗真菌剤は二形性の項でも触れたが、真菌のステロール合成系に作用し、14 α -demethylase (cytochrome P-450_{14DM} monooxygenase) によって触媒される14 α -メチルステロールのC-14脱メチル化反応を阻害する。その結果、エルゴス

テロールの合成が阻害され、中間体の14 α -メチルステロールが過剰に蓄積して静菌作用を示すことが明らかにされた (図6)。イミダゾール剤は動物細胞のミクロソーム画分中の cytochrome P-450 isozymes にも結合するが、真菌細胞の cytochrome P-450 に比べて親和性はかなり低い。この点がイミダゾール剤が優れた選択毒性を有する理由と考えられる。この薬剤はMIC (最小発育阻止濃度) 以上の高濃度では真菌の細胞膜リン脂質に対して直接的に傷害を与え、その結果膜輸送の障害およびKイオンなど主要な細胞質内成分の漏出を促進して殺菌的に働く。ketoconazole は新しく合成された内服可能な水溶性イミダゾール誘導体である。腸管からの吸収が極めてよく生体内では低濃度で幅広い抗真菌スペクトルをもち副作用が少ないなどの特性を有している。この他にイミダゾール剤と同じ作用機作を示すトリアゾール系抗真菌剤やステロール合成経路の別の部位に作用 (squalene epoxidase 活性を阻害) するチオカルバミン酸およびアリルアミン系抗真菌剤の開発研究が進められている (図6)。

有効な抗真菌剤の開発とは別に、既存の薬剤の作用効果を高めるためにさまざまな工夫がなされている。上述の amphotericin B の例の他に、FC と amphotericin B の併用療法が深在性真菌症の治療にしばしば行

なわれるのはその例である。amphotericin Bが真菌細胞膜の透過性を高め、FCの取り込み促進が起こることがすでに分かっているので、両者の併用によってFC耐性菌の出現とamphotericin Bの副作用が防止され、相刺的な抗菌活性が期待されている。しかし将来は細菌に対する β -ラクタム抗生物質の例を見るまでもなく、真菌の細胞壁合成系を阻害するようなお一層選択毒性の高い作用機作をもつ薬剤の開発が望まれる。

VI. おわりに

分類の項で述べたように *C. albicans* の有性生殖はみつかっていないので、この菌の遺伝学的研究は *Saccharomyces* 酵母などに比較して極めて不利である。しかし最近、細胞壁を除いたスフェロプラストを融合させるいわゆる準有性生殖 (parasexual reproduction) の手法が確立し、また *C. albicans* の遺伝子クローニングなども始められている^{52,53)}。このような遺伝学的手法を *C. albicans* の細胞生理、形態変換、病原因子、薬剤の作用機作および耐性のしくみの解析に応用することによって、この日和見病原体についての基礎知識が飛躍的に深まり、臨床面への貢献につながるものと確信している。

謝辞：稿を終えるにあたり、著者のひとり(新見)は *Candida* の研究テーマを与えて戴き生前に御懇篤なる御指導を戴いた恩師、元鹿児島大学歯学部部長 徳永純一教授に深甚なる謝意を表し、御霊前に本紀要を捧げます。また終始暖かい御指導と御鞭撻を戴きました徳永美知子教授、ならびに常に的確な御助言を戴いた九州大学歯学部細菌学教室中山宏明教授に心から感謝致します。

引用文献

- 金子健彦, 加藤匡志, 崔進, 阿部章彦, 発地雅夫: 最近の剖検例からみた深在性真菌症とその組織病変について, 真菌誌, 28, 241-249, 1987
- Shepherd, M. G., Poulter, R. T. M. & Sullivan, P. A.: *Candida albicans*: biology, genetics, and pathogenicity. Ann. Rev. Microbiol. 39, 579-614, 1985
- Odds, F. C.: *Candida and Candidosis*, Leicester University Press, Leicester, 382pp, 1979
- 山口英世, 宮治誠, 西村和子: 病原真菌学, 南山堂, 東京, 413pp, 1987
- Meyer, S. A., Ahearn, D. G. & Yarrow, D.: Genus 4. *Candida* Berkhout., In; The yeasts, a taxonomic study, 3rd revised and enlarged Ed., N. J. W. Kreger-van Rij, Ed. 585-844, Elsevier, Amsterdam, 1984
- McCinnis, M. R., Ajello, L., Beneke, E. S., Drouhet, E., Goodman, N. L., Halde, C. J., Haley, L. D., Kane, J., Land, G. A., Padhye, A. A., Pincus, D. H., Rinaldi, M. G., Rogers, A. L., Salkin, I. F., Schell, W. A. & Weitzman, I.: Taxonomic and nomenclatural evaluation of the genera *Candida* and *Torulopsis*. J. Clin. Microbiol. 20, 813-814, 1984
- 山口英世: 最近の酵母分類の動向と医真菌学への影響, モダンメディア, 33, 2-13, 1987
- San-Blas, G. & San-Blas, F.: Molecular aspects of fungal dimorphism. CRC Crit. Rev. Microbiol. 11, 101-127, 1984
- Odds, F. C.: Morphogenesis in *Candida albicans*. CRC Crit. Rev. Microbiol. 12, 45-93, 1985
- Cassone, A., Sullivan, P. A. & Shepherd, M. G.: N-acetyl-D-glucosamine-induced morphogenesis in *Candida albicans*. Microbiologica 8, 85-99, 1985
- Chattaway, F. W., Holmes, M. R. & Barlow, A. J. E.: Cell wall composition of the mycelial and blastospore forms of *Candida albicans*. J. Gen. Microbiol. 51, 367-376, 1968
- Braun, P. C. & Calderone, R. A.: Chitin synthesis in *Candida albicans*: Comparison of yeast and hyphal forms. J. Bacteriol. 133, 1472-1477, 1978
- Chiew, Y. Y., Shepherd, M. G. & Sullivan, P. A.: Regulation of chitin synthesis during germ-tube formation in *Candida albicans*. Arch. Microbiol. 125, 97-104, 1980
- Chattaway, F. W., Bishop, R., Holmes, M. R., Odds, F. C. & Barlow, A. J. E.: Enzyme activities associated with carbohydrate synthesis and breakdown in the yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. J. Gen. Microbiol. 75, 97-109, 1973
- 森田達也, 柳沼英哉, 小瀬木幸司, 野沢義則: 二形性真菌 *Candida albicans* の形質膜脂質の変動, 真菌誌, 26, 216-220, 1985
- Shimokawa, O., Kato, Y. & Nakayama, H.: Accumulation of 14-methyl sterols and

- defective hyphal growth in *Candida albicans*. J. Med. Vet. Mycol. 24, 327-336, 1986
- 17) Manning, M. & Mitchell, T. G.: Morphogenesis of *Candida albicans* and cytoplasmic proteins associated with differences in morphology, strain, or temperature. J. Bacteriol. 144, 258-273, 1980
 - 18) Brown, L. A. & Chaffin, W. L.: Differential expression of cytoplasmic proteins during yeast bud and germ tube formation in *Candida albicans*. Can. J. Microbiol. 27, 580-585, 1981
 - 19) Ahrens, J. C., Daneo-Moore, L. & Buckley, H. R.: Differential protein synthesis in *Candida albicans* during blastospore formation at 24.5 °C and during germ tube formation at 37 °C. J. Gen. Microbiol. 129, 1133-1139, 1983
 - 20) Dabrowa, N. & Howard, D. H.: Heat shock and heat stroke proteins observed during germination of the blastoconidia of *Candida albicans*. Infect. Immun. 44, 537-539, 1984
 - 21) Finney, R., Langtimm, C. J. & Soll, D. R.: The programs of protein synthesis accompanying the establishment of alternative phenotypes in *Candida albicans*. Mycopathologia 91, 3-15, 1985
 - 22) Russell, P. J., Welsch, J. A., Rachlin, E. M. & McCloskey, J. A.: Different levels of DNA methylation in yeast and mycelial forms of *Candida albicans*. J. Bacteriol. 169, 4393-4395, 1987
 - 23) Hubbard, M., Bradley, M., Sullivan, P., Shepherd, M. & Forrester, I.: Evidence for the occurrence of calmodulin in the yeasts *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*. FEBS lett. 137, 85-88, 1982
 - 24) Muthukumar, G. & Nickerson, K. W.: Ca (II)-calmodulin regulation of fungal dimorphism in *Ceratocystis ulmi*. J. Bacteriol. 159, 390-392, 1984
 - 25) Gupta Roy, A. & Datta, A.: A calmodulin inhibitor blocks morphogenesis in *Candida albicans*. FEMS Microbiol. Lett. 41, 327-329, 1987
 - 26) Pall, M. L.: Adenosine 3, 5-phosphate in fungi. Microbiol. Rev. 45, 462-480, 1981
 - 27) 宇野 功, 松本邦弘: 細胞分裂および形質発現における cAMP の役割 (特集 酵母の分子遺伝学における最近の進歩), 細胞工学 4, 328-338, 1985
 - 28) Sypherd, P. S., Borgia, P. T. & Paznokas, J. L.: Biochemistry of dimorphism in the fungus *Mucor*. Adv. Microb. Physiol. 18, 67-104, 1978
 - 29) Niimi, M., Niimi, K., Tokunaga, J. & Nakayama, H.: Changes in cyclic nucleotide levels and dimorphic transition in *Candida albicans*. J. Bacteriol. 142, 1010-1014, 1980
 - 30) 新見昌一: *Candida albicans* におけるグルコース効果 その存在, 呼吸および細胞内 cAMP 濃度との関係, 福岡医誌, 75, 356-365, 1984
 - 31) Johnston, M.: A model fungal gene regulatory mechanism: the *GAL* genes of *Saccharomyces cerevisiae*. Microbiol. Rev. 51, 458-476, 1987
 - 32) Niimi, M., Tokunaga, M. & Nakayama, H.: Regulation of mannitol catabolism in *Candida albicans*: evidence for cyclic AMP-independent glucose effect. J. Med. Vet. Mycol. 24, 211-217, 1986
 - 33) Niimi, M., Kamiyama, A., Tokunaga, M. & Nakayama, H.: Evidence for a glucose effect on *N*-acetylglucosamine catabolism in *Candida albicans*. Can. J. Microbiol. 33, 345-347, 1987
 - 34) Matsumoto, K., Uno, I., Toh-e, A., Ishikawa, T. & Oshima, Y.: Cyclic AMP may not be involved in catabolite repression in *Saccharomyces cerevisiae*: evidence from mutants capable of utilizing it as an adenine source. J. Bacteriol. 150, 277-285, 1982
 - 35) Douglas, L. J.: Adhesion of *Candida* species to epithelial surfaces. CRC Crit. Rev. Microbiol. 15, 27-43, 1987
 - 36) Tokunaga, M., Kusamichi, M. & Koike, H.: Ultrastructure of outermost layer of cell wall in *Candida albicans* observed by rapid-freezing technique. J. Electron Microsc. 35, 237-246, 1986
 - 37) Cutler, J. E., Friedman, L. & Milner, K. C.: Biological and chemical characterization of toxic substances from *Candida albicans*. Infect. Immun. 6, 616-627, 1972
 - 38) Iwata, K.: Fungal toxins and their role in the etiopathology of fungal infections., In ;

- Recent advances in medical and veterinary mycology, K. Iwata, Ed. 15-34, University of Tokyo Press, Tokyo, 1977
- 39) Shimizu, K., Kondoh, Y. & Tanaka, K.: Proteinase production and pathogenicity of *Candida albicans* I. Invasion into chorioallantoic membrane by *C. albicans* strains of different proteinase activity. *Microbiol. Immunol.* 31, 1045-1060, 1987
 - 40) Röchel, R., Tegeler, R. & Trost, M.: A comparison of secretory proteinases from different strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia* 20, 233-244, 1982
 - 41) Tsuboi, R., Kurita, Y., Iwahara, K., Hirotani, T., Matsuda, K., Negi, M. & Ogawa, H.: The biological role of keratinolytic proteinase (KPase) and its inhibitor on the growth of *Candida albicans*., In; The biological role of proteinases and their inhibitors in skin, H. Ogawa, G. S. Lazarus & V. K. Hopsu-Havu, Eds. 161-173, University of Tokyo Press, Tokyo, 1986
 - 42) Kaminishi, H., Hagihara, Y., Hayashi, S. & Cho, T.: Isolation and characteristics of collagenolytic enzyme produced by *Candida albicans*. *Infect. Immun.* 53, 312-316, 1986
 - 43) Barrett-Bee, K., Hayes, Y., Wilson, R. G. & Ryley, J. F.: A comparison of phospholipase activity, cellular adherence and pathogenicity of yeasts. *J. Gen. Microbiol.* 131, 1217-1221, 1985
 - 44) Murphy, J. W.: Host defenses against pathogenic fungi. *Clin. Immunol. Newslett.* 7, 17-22, 1986
 - 45) Fromtling, R. A. & Shadomy, H. J.: An overview of macrophage-fungal interactions. *Mycopathol.* 93, 77-93, 1986
 - 46) Tokunaga, M., Tokunaga, J. & Niimi, M.: Leukocyte and macrophage movements under phagocytosis. *Biomed. Res.* 2, Suppl. 13-22, 1981
 - 47) 野沢竜嗣: 食細胞と感染防御システム, *日細菌誌*, 41, 783-795, 1986
 - 48) Kirkpatrick, C. H.: Host factors in defense against fungal infections. *Am. J. Med.* 77 (4D) 1-12, 1984
 - 49) Rogers, T. J. & Balish, E.: Immunity to *Candida albicans*. *Microbiol. Rev.* 44, 660-682, 1980
 - 50) Kerridge, D.: Mode of action of clinically important antifungal drugs. *Adv. Microb. Physiol.* 27, 1-72, 1986
 - 51) Whelan, W. L.: The genetic basis of resistance to 5-fluorocytosine in *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *CRC Crit. Rev. Microbiol.* 15, 45-56, 1987
 - 52) Whelan, W. L.: The genetics of medically important fungi. *CRC Crit. Rev. Microbiol.* 14, 99-170, 1987
 - 53) Riggsby, W. S.: Some recent developments in the molecular biology of medically important *Candida*. *Microbiol. Sci.* 2, 257-263, 1985

Pain

Wataru Mietani

Department of Oral Surgery, Anesthesia Division
Kagoshima University, Dental School
Kagoshima 890, Japan

Abstract

Since the pain is an obscure expression of mental suffering induced by several factors and individual emotional susceptibility, should be analyzed the character and variation of the pain from onset of present suffering according to systematic detection before to do anything of medical or surgical treatment. In this review, the nature of receptors or algesic agents to evoke the pain and the mechanism of conductive relationship of afferent impulses between paleo and neo spinothalamic tracts under pathophysiological and cytochemical standpoint, then theoretical mechanism of analgesia will be discussed for the successful management of pain.

「痛み」は、複数の因子および個体の情緒感受性とによって引き起こされている漠然たる苦悩の表現であるから、いかなる内科的または外科的治療を行うに当たっても、まず現症について発症時からの痛みの性質や変動を系統的な手段に従って分析すべきである。本文ではまず病態生理学的ならびに細胞生理学的な立場から見た「痛み」を惹き起こす受容体および発痛物質の本質について、次に相対峙する脊髄網様系および脊髄視床系における求心性インパルス伝導の相互的役割について述べ、最後に（これらを踏まえた）正しい疼痛管理を目指した理論的な鎮痛機序について現在までの論文を引用して述べる。

Key words

nociceptor, chemoreceptor, opioid-receptor, algesic chemical agent, anticonvulsant

I. Introduction :

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, characteristically serves as a warning sign of onset of disorder or a reflect of pathologic condition in the pain conduction system except normal process in childbirth.

Since the character of pain frequently fluctuates with time progress and emotional susceptibility, a careful analysis of the nature of

pain and point out the real feature or rule out the confused signs by detective work, often lead to find out the hidden disorder related to the present suffering. How the pain began, arised location and the mode of radiation, all of them imply important clues of the disorder.

It is generally presumed that pain is a sensory, realized on cerebral cortex by projected final impulses which were transmitted through the legal channel or the collateral path way of somatic and autonomic nervous systems when evoked on

the pain receptors existing at distal parts of the body or on any part of the pain conduction system.

The receptors for pain has been naturally thought as nociceptive throughout the process of injury or any other disorder, however, the character of pain develops into variously with time progress, it suggests that another affective factor (s) may be accumulated on or close to the receptors in the following process of injury or disorder, then it influences on the receptors as chemoreceptive.

While the pain evoked by any nociception or injury are readily blocked by morphine and other narcotic analgetics, but not by non-narcotic antipyretic analgetics such as aspirin. The above evidences lead to point out that aspirin affects on neither the central nervous system nor the nociceptors, and morphine may be affects on both or either of them, because mental disturbance never happen by aspirin but it usually occurs by morphine, moreover selective analgesia is possible by intrathecal administration of morphine but quite impossible by aspirin in the same method.

Another interesting evidence is an effect of anticonvulsants for the relief of the pain of the trigeminal nerve tic douloureux. In spite of nothig efficacy for another nature of pain, why diphenylhydatoin or carbamazepine has excellent analgetic effect against only trigeminal and glossopharyngeal neuralgia. It has been customarily used without clear mechanism, however the anatomical relationship between trigeminal nerve and crossed artery in the posterior fossa strongly suggested the mechanism of the onset of tic douloureux then, related mechanism of anticonvulsants for the relief of the pain of tic douloureux has become agreeable.

Current managemant of pain thus, theoretical analysis for the pain should be done before any application to be attempted.

II. The Nature of the Pain Receptors and Algesic Chemical Agents

Although the morphological structure of the pain receptor is unknown, there are, currently, two opposing concepts of receptor: (i) pain is a

specific modality like vision or hearing "with its own central and peripheral apparatus", and (ii) pain is produced by intense stimulation of nonspecific receptors since "there are no specific fibers and no specific endings". The latter concept is derived from the work of Sherrington¹⁾, who drew attention to the apparent lack of specificity of the nerve endings or receptors for pain. However, the physiological display of pain is quite suggestive of coexistence of specific endings or receptors close to the nociceptor, because each evidence has individual feature and character of pain and variously fluctuates progressively.

The concept that some chemical products influences on uninjured nerve endings to evoke various of pain was speculated and confirmed by Lim²⁾, who demonstrated artificial pain evoked by either natural or synthetic bradykinin repeatedly without apparent injury to the receptors.

Other chemical agents, among them amines (histamine, 5-HT or serotonin, acetylcholine) and polypeptides (arginyl-bradykinin, lysyl-bradykinin, methionyl-lysyl-bradykinin, substance P, angiotensin, arginyl-vasopressin, lysyl-vasopressin) and prostaglandin (PGE, PGI) have been found to be highly active in producing pain by intra-arterial or intra-peritoneal application.³⁾⁴⁾ Certain chemical agents elevates the susceptibility of nerve fibers or endings specifically, it seems as peculiar receptors for pain has been demonstrated on the nerve endings or close to it and chemical products are a reliable component to evoke the pain.⁵⁾

It does not rule out the classical causal relationship between nociception and pain, but indicates that receptor or axon may be stimulated accidentally and unspecifically as they lie in the path of injury.⁶⁾

Accordingly, there is provided with the possibility to evoke an inexplicable pain at anywhere through the axon even nothing of injury or disorder at visible distal part as certain cranial nerve neuralgia.⁷⁾

From these considerations it might be easily explained that the initial momental sensation of

injury, thermal burn and any other attack is realized likely one of impact frequently lack of pain, however promptly fall into various sensation with pain in proportion to the grade of attack.

Current opinion regarding to the receptor for pain is supported by the above evidences that the intact receptor responds naturally as nociceptive if adequate stimulus has given, but essentially as chemoceptive.

On the site of injury, the peripheral circulation slows down as the result of injury itself or due to the liberation of vasoactive agents such as histamine and serotonin lead to the accumulation of blood corpuscles, then bradykinin and other peptides which favorable to evokes pain are composed from the broken fragments of accumulated corpuscles or released from the lysosomes of leucocytes and other cells.⁸⁾ They are postulated to cause further vasodilatation with increased vascular permeability and finally constitute inflammation.⁹⁾ The paravascular sensory nerves to end in unmyelinated free branching terminals in connective tissue spaces close to the capillaries and venules¹⁰⁾ everywhere throughout the body, thus appear to be the chemoreceptors for pain. Since bradykinin is readily destroyed by kininase in plasma or lymph, if circulation does not improve the pain cannot be far removed from the capillary area.

In early stage of malignant neoplasm usually not indicates pain or any other unpleasant sensations, also even in advanced stage until tissue damage or involved nerve system has become destructive. With the progress of destruction the beneficial relief for the pain are limited to narcotic analgetics or nerve block, and non-narcotic antipyretic analgetics quite ineffective, because they act as to block the synthesis of certain algescic chemicals which affects on the chemoreceptors, so that cannot block the pain after proximal part of receptors has been involved.

The above evidences conclusively suggests that the normal uninjured pain receptor is naturally nociceptive but essentially chemoceptive.

III. The Mechanism of Pain

Pain is a final response of cerebral cortex for afferent impulses which were transmitted through the spinothalamic tract and the paleospinothalamic tract both which arise from dorsal horn in the spinal column as well known as second neurons.¹¹⁾

The spinothalamic tract are composed by neospinothalamic fibers and connected with third neurons at thalamus, and the paleospinothalamic tract are composed by numerous spinoreticular fibers, so that probably connected with final neurons at reticular formation and hypothalamus or limbic system of archicortex. The relationship or the conductive order between the spinothalamic tract and the paleospinothalamic tract is not yet well understood, however it to be thought that the spinothalamic tract always influences on the paleospinothalamic tract dominantly, then emotional reaction and actual existence of pain may be realized on the cerebral cortex.¹²⁾

Nerve fibers have been classified into three groups according to their size as A, B and C. Large A fibers is further classified into α , β , γ , and δ in proportion to their size. Among of them, A- δ is myelinated fiber and approximately 3~6 μ in diameter hold 15~40 m/second of conduction velocity, and smallest C is unmyelinated fiber and approximately 0.5~1 μ in diameter hold 0.5~2.5 m/second of conduction velocity.¹³⁾

Hardy, Wolff and Goodell (in 1952) speculated as different character of pain which (i) momental, sharp and localized impact may be transmitted by large A-delta fibers named quick pain and (ii) continuous, violent would rather unlimited suffering follow to quick pain may be transmitted by small C-fibers so called slow pain, probably cooperate through same afferent path individually with time lag then may finally be realized as an complexed pain on the cerebral cortex.¹⁴⁾¹⁵⁾ Since a part of sympathetic afferent path which composed by C-fibers and arised from nucleus intermediolateralis of spinal column links with same and more upper or lower level of paraver-

tebral sympathetic trunks through gray communicans ramus, though under spinal anesthesia, bilateral sympathetic collateral path from peripheral area via sympathetic ganglions and trunks until not anesthetized level of them where communicated to the dorsal horn of spinal column through white ramus are still intact, therefore reasonably certain unpleasant sensation such as vascular pain may be realized.¹⁶⁾¹⁷⁾

In 1965, a new theory of pain mechanism has been reported by Melzack & Wall.¹⁸⁾ It is one of the self control system for pain held on substantia gelatinosa (SG) and first central transmission cells (T) of dorsal horn based on the difference of conduction velocity between large and small afferent fibers affects on both SG and T as cooperatively, then the impulses to restrictively be controlled together with negative

feedback impulses toward central transmission system like as gate control. The above of "gate control theory" is still evaluated as a basic concept of pain mechanism.

As an electrophysiological study, quite interesting evidence has been reported by Reynolds¹⁹⁾ that highly effect of analgesia was observed in rat by electro focal stimulation of brain, and simialr evidence were demonstrated in cat²⁰⁾ and man²¹⁾ in 1977. Bowshe²²⁾ speculated about those phenomenons that the opioid receptors located on the cytochemical circuit in the substantia gelatinosa of dorsal horn may be occupied by released endorphins through efferent impulses of electro stimulus, then the opioid receptors play a part of postsynaptic or presynaptic inhibition for the nociceptive input neurons.

Endorphins means endogenous substances

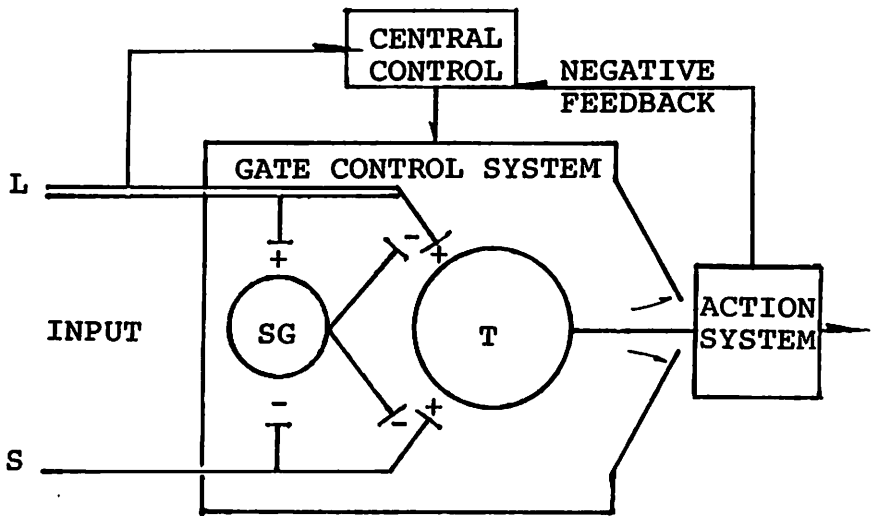


Fig. 1. Schematic diagram of the gate control theory of pain mechanism. L: the large-diameter fibers, S: the small-diameter fibers. The fibers project to the substantia gelatinosa (SG) and first central transmission (T) cells. The inhibitory effect exerted by SG on the afferent fiber terminals is increased by activity in L fibers and decreased by activity in S fibers. The T cells project to the entry cells of the action system. The central control trigger is represented by a line running from the large-fiber system to the central control mechanisms, in turn, project back to the gate control system together negative feedback impulses to the central transmission system.

+ : Excitation, - : Inhibition.

(modified illustration from original of Melzack R. & Wall P.D. 1965)¹⁸⁾

within morphine, it is one of a family of opioid-like polypeptides originally isolated two pentapeptides by Hughes and Kosterlitz in 1975 from the brain of animal.²³⁾

Little before, researchers had concluded that the complex interactions among morphine-like drugs, antagonists, and mixed agonist-antagonists could best be explained by postulating the existence of more than one type of receptor for the opioids and related drugs.²⁴⁾

Endogenous opioid peptides recently, three distinct families have been identified as: the enkephalins, the endorphins, and the dynorphins. Each family is derived from a genetically distinct precursor polypeptide and has a characteristic anatomical distribution. These precursors are now commonly designated as proenkephalin, pro-opiomelanocortin, and prodynorphin. However the detailed mechanism of releasing or inhibitory process of endorphins for the relief of the pain are not well known, probably the reflected efferent impulses play a role of trigger if the afferent input potency beyond the threshold and pain has maintained, because quantitative endorphins in the cerebrospinal fluid has shown increasing tendency in parallel of intensity and duration of pain, and no doubtful clinical evaluation of endorphins for the relief of the pain has been established when applied into spinal subarachnoidal space.²⁵⁾

Pain thus, has not been realized by only afferent component, but certainly placed under arranged situation by own synchronized control mechanism.

IV. The Mechanism of Analgesia

A. Non-Narcotic Analgetics

Non-Narcotic antipyretic analgetics have been established favourable situation for the relief of the pain.

Since analgetic doses of these derivatives do not cause mental disturbances, hypnosis, or changes in modalities of sensation other than pain, their action had been speculated as play on a subcortical site.

The speculation was clearly demonstrated by

Lim²⁾ in 1967 with (1) Cross-perfused splenic method and (2) Central and peripheral cannula method. The demonstration was observed under cooperating in conscious two dogs how the analgesic effect of aspirin display against evoked pain by bradykinin on the vaso-isolated but innervated spleen of a recipient dog R connected by cross perfusion with a donor dog D. Two remarkable evidences were observed that: (a) evoked pain in dog R by bradykinin injection into the splenic artery of dog R is blocked when aspirin or any other non-narcotic antipyretic analgetics is injected into the blood of dog D perfusing the spleen of dog R, but block does not occur when the analgetics injected into the brain circulation via the brachiocephalic artery of dog R. (b) the opposite is true that with the narcotic analgetics blocked bradykinin-evoked pain only when given to dog R intravenously.

The above results indicates a block site of aspirin is not central but peripheral, and narcotics is quite opposite. Speculatively to be thought that morphine and other narcotic analgetics probably block synaptic transmission in the central pathways for pain, and aspirin and other non-narcotic antipyretic analgetics acts peripherally by blocking the generation of impulses at the chemoreceptors for pain.

In 1970, Vane²⁶⁾ and his colleagues discovered a fundamental evidences that aspirin and aspirin-like drugs has an inhibitory effect for an enzyme which synthesizes prostaglandins from the unsaturated fatty acid and arachidonic acid as a physiological precursor of some prostaglandins.

Since prostaglandins are found in inflammatory exudates and produce an inflammatory response on intradermal injection, aspirin and aspirin-like derivatives play a part of blocking the generation of some chemical substance like prostaglandin. Certainly, prostaglandin E₁ (PGE₁) has pain producing effect, however the principal action of PGE₁ is not to produce overt pain but to sensitize the chemoreceptors.²⁷⁾

The experimental evidences of Lim and his comment therefore, might be modified more clearly

as an analgetic effect of aspirin for induced pain by bradykinin play principally on the process of synthesis of some chemical products which to sensitize the chemoreceptor as PGE_1 , because bradykinin is never eliminated by aspirin, but readily destroyed by kininase in plasma, and aspirin never inhibits the susceptibility of nociceptor in an effective dose for the relief of the pain.

B. Narcotic Analgetics

Recent studies of narcotic analgetics has been concentrated on the opioid receptors located on the substantia gelatinosa of the dorsal horn.

The concept of opioid receptors was introduced by some interesting evidences that while

morphine and morphinomimetic substances do not depress proprioceptive pathways in the dorsal horn, they produce an unusually intense, prolonged and segmental analgesia when injected into the spinal subarachnoidal or epidural space of animals and human.²⁸⁾

Possible mechanism or morphological structure of some receptors binding with narcotic analgetics in the spinal cord were investigated by immunohistochemical studies and autoradiographic studies.²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾

Surprisingly, there abundant opiate receptors existed in the substantia gelatinosa of the dorsal horn especially in Rexed's (1952) laminae 1 and 2, and more important that the spinal distribution of the enkephalin terminals were concentrated in

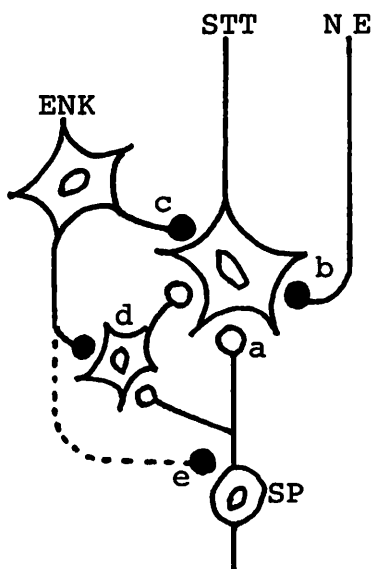


Fig. 2. Schematic cytochemical circuitry of the dorsal horn. Excitatory and inhibitory connections are represented by open circles and filled circles respectively. Excitatory afferent input (a) is illustrated as originating from an SP-containing primary afferent fiber. Descending input (b) is bulbospinal axon that inhibits the spinothalamic tract (STT) postsynaptically by norepinephrine (NE). The enkephalinergic interneuron (ENK) inhibits the STT postsynaptically (c). The SP excitatory and ENK inhibitory controls may be exerted through another excitatory interneuron (d) of the dorsal horn. The broken line is a possible enkephalinergic presynaptic control of the primary afferent fiber (e). (modified illustration from original of Basbaum A. I.: *Advances in pain research and therapy*, 1985)³²⁾

substantia gelatinosa,^{32,33} where the selective pharmacological depressing effects of narcotics has shown on nociceptive pathways by epidural or intrathecal administration.

The enkephalins are synthesized on a single precursor molecule, proenkephaline A, which produces six copies of methionine-enkephalin and one of leucine-enkephalin. Although some enkephalin immunoreactive bulbospinal axons project to the spinal cord, the vast majority of spinal enkephalin derives from intrinsic neurons of the dorsal horn.³⁴

Enkephalin terminals are concentrated in laminae 1 and 2, and relatively dense in lamina 5, in lamina 7 and just lateral to the central canal.

In early studies, two major modes of action of the spinal dorsal horn enkephalin neurons have been proposed.

(1) The distribution of the opiate binding sites has demonstrated as high concentrations associated with primary afferents.³⁵ Other studies reported a loss of opiate receptor binding in rats which treated neonatally with capsaicin.³⁶ Since capsaicin selectively destroys relatively small diameter of primary afferent axons, these data provided indirect evidence that the opiate binding site is located on unmyelinated, C, and possibly A- δ afferents. Furthermore, since capsaicin also renders analgesia in rat, it is likely that afferent nociceptors are opiate-receptor-laden, some of which contain substance P (SP).³⁷ More important, these studies directed attention to a possible presynaptic control of opioid peptide for primary afferent nociceptors.³⁸

Jessel and Iversen,³⁹ demonstrated that opiate and opioid peptides blocks the potassium-evoked release of SP from slices of trigeminal nucleus, i. e., the medullary dorsal horn. Later, Mudge et al.⁴⁰ reported that enkephalins blocks the calcium spike and concomitantly release of SP from cultured dorsal root ganglion cells.

Taken together, these studies suggested that the release of the putative neurotransmitter SP from small-diameter, possibly nociceptive afferents, could be presynaptically controlled by opiate

interactions with opiate receptors located on the primary afferents.

(2) A postsynaptic hypothesis is supported by following anatomical and physiological studies. First, some spinothalamic tract neurons of laminae 1 and 5 (some of which are likely to be nociceptive) are directly contacted by (i. e., are postsynaptic to) enkephalin terminals.⁴¹ Some of these neurons probably receive a convergent enkephalin and SP input.⁴² Later, electrophysiological studies have been demonstrated that dorsal horn neurons were hyperpolarized by enkephalin via an increased potassium conductance.⁴³ In figure 2, some of circuits through which enkephalin neurons may control the output neuron, both direct and indirect postsynaptic inhibitory controls are illustrated.

The third hypothesis is that other opioid peptides located in the dorsal horn provides the presynaptic input to the opiate receptor. With the discovery of the dynorphin family of opioid peptides and the report of profound analgetic effects of intrathecal administration of dynorphin, the possible relationship of spinal dynorphin systems to anti-nociceptive mechanisms has been presumed in the spinal column.⁴⁴

Basbaum et al.⁴⁵ demonstrated several striking differences in the anatomical distributions of immunoreactive enkephalin and dynorphin that the dynorphin staining pattern was consistent with it having a particularly significant contribution to nociceptive mechanisms. In contrast to the dense enkephalin terminal distribution in laminae 1 and 2, there is extremely limited dynorphin terminal staining, moreover, it is restricted to the region of lamina 5, and only a few scattered fibers were located in the outer part of substantia gelatinosa. In neither the TNC (trigeminal nucleus ganglion) nor the spinal dorsal horn was there terminal staining in the inner part of the substantia gelatinosa, where enkephalin terminals are most heavily concentrated. The analysis of the sacral cord suggested a much denser terminal staining pattern than observed in the TNC, rather than deriving from local interneurons, so that it might be concluded that most of the dynorphin terminals

in the sacral cord originate in primary afferent fibers. These proposal was based on the remarkable similarity of the dynorphin staining in the sacral cord to that revealed with antisera directed against vasoactive intestinal polypeptide,⁴⁶⁾⁴⁷⁾ a peptide that clearly originates in primary afferents, and to the spinal cord terminal arborization of pelvic visceral afferents demonstrated by the transganglionic transport of horseradish peroxidase.⁴⁸⁾

Splendid analgetic effects in clinical application of a small amount of morphine or other synthesized morphinomimetic substances for subarachnoidal or extradural space⁴⁹⁾ is supported the above evidences and the proposed mechanism which speculated by Bowsler previously.

Terminology: The term "opiate" was once used to designate drugs derived from opium-morphine, codeine, and the many semisynthetic congeners of morphine. Soon after the development of totally synthetic entities with morphine-like actions, the word "opioid" was introduced to refer in a generic sense to all drugs, natural and synthetic, with morphine-like action. More recently, opioid has also been used to refer to antagonists of morphine-like drugs as well as to receptors or binding sites that combine with such agents.⁵⁰⁾

C. Anticonvulsants

Anticonvulsants has been naturally used for the relief of or the prevention against the epileptoid seizure and expectantly applied for the relief of the pain of tic douloureux by Blom⁵¹⁾ who treated with carbamazepine and reported them in 1963.

The effectiveness of carbamazepine in trigeminal neuralgia has been attributed to a diphenylhydantoin-like effect on synaptic transmission in the spinal trigeminal nucleus, but an effect not presents in the comparison agents phenobarbital as well known as one of the anticonvulsant.

Therefore, detailed mechanism of carbama-

zepine for the relief of the pain of tic douloureux is still uncertain, however it may certainly be suppresses spasm like transfer on subcortical site, because tic douloureux is quite resemble to epileptoid seizure in the arising mode.

The focus of trigeminal neuralgia has been also discussed for over the years, since intractable pain is often ceased temporarily by nerve block even detective focus or anything else of abnormalities cannot find out within corresponding area.⁵²⁾ The above evidences suggested that the anticonvulsant mainly inhibits either presynaptic or postsynaptic potentiation, or elevates excitatory synaptic threshold, and nerve block suppresses original afferent impuls which sensitizes focus or may be magnified at focus.

The etiological concept of tic douloureux has been reported in 1976 by Jannetta⁵³⁾ through of his work of surgical success, but essential machanism of anticonvulsants for the relief of the pain has not been clarified.

His work is based on a number of microsurgical decompression applied to the trigeminal nerve stem where compressed by pulsation of the small cranial artery in the posterior fossa. Currently, the microsurgical approach to the intracranial nerve is worth for a diagnostic determination of the focus of inexplicable cranial nerve disturbance and for permanent cure of intractable suffering such as tic douloureux, glossopharyngeal neuralgia including Bell's spasm those which any other proper managemant has not been established without side effects.

D. Other Miscellaneous

Ketamine belongs to the cyclohexylamine so called dissociative anesthetics because, when so used intravenously or intramuscularly, during induction, fall into dissociated feeling from environment including my own extremities of the recipient, ultimately amnesia with conspicuous analgesia has happen.

The mechanism of those evidences to be thought that one of the form of transmission or

communication disturbance of afferent impulses held on certain level of cerebral cortex, because a common categorical disagreeable dreams occasionally occur in spite of nothing else of remembers throughout the amnesic period.

E. Inhalational General Anesthetics

The state of general anesthesia is a drug-induced absence of perception of all sensations. While the intravenous agents, e. g. the barbiturates also induces similar state except analgetic effect, the nitrous oxide shows an analgetic stage before fall into amnesia. This is a principal reason of the inhalational sedation applied during dental procedure. In out-patient practice, the inhalational sedation is not only sedative aim, but also it is of greater practical use in the field of analgesia, because from 30 to 50 % of nitrous oxide with oxygen well maintain both of helpful analgetic effect and suitable consciousness.

The mechanism of inhalational analgetics including diethylether and halothane is also still uncertain. We attempted to make clear the mechanism of general anesthesia in the field of biochemical pharmacology under a speculation that one of the transmission disturbance of subcortical site. Certain inhibitory effects of enzymatic activity which induced membrane potential of excitable cell were observed *in vitro*.⁵⁴⁾ However, it does not exceed experimental state and our concept has not been accepted for all general anesthetics.

V. General Considerations for Management of Pain

Barbiturates is one of the intravenous anesthetics, seems an analgetic agent but frequently no helpful for excessive surgical procedure, since barbiturates is a hypnotic or sedative agent and has no analgetic effects. Aspirin quite no effective for the glossopharyngeal neuralgia, since glossopharyngeal disturbances belong to the identical category of the tic douloureux. So that, these ineffectiveness are attributed to the incorrect selection of agents for attempted procedure or

the diagnostic failure. Narcotics has an excellent effect for the relief of the pain at any stage in any category of disorder, however, quite insufficient for complete elimination of the pain during surgical procedure in same dose of the postoperative analgesia, why? It might be attributed to the component of the afferent impulses which either has been modified at the nociception by own control mechanism or not yet been arranged on the afferent pathway by enkephalinergic interneuron pre or/and postsynaptically.

References

- 1) Sherrington, C. S.: *The Integrative Action of the Nervous System*. Scribner, N. Y., 1906.
- 2) Lim, R. K. S.: Pain Mechanism. *Anesthesiology*, 28, (1) 106-110, 1967.
- 3) Lim, R. K. S., Guzman, F., Rodgers, D. W., Goto, K., Braun, C., Dickerson, G. D., and Engle, R. J.: Site of action of narcotic and non-narcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 152 (b), 25-58, 1964.
- 4) Juan, H.: Prostaglandins as modulators of pain. *Gen. Pharmacol.*, 9, 403-409, 1978.
- 5) Regoli, D., Escher, E., Drapeau, G., D'Orleans-Juste, P., and Mizurahi, J.: Receptors for Substance P. III. Classification by competitive antagonists. *Eur. J. Pharmacol.*, 97, 179-189, 1984.
- 6) Leeman, S. E., and Mroz, E. A.: Minireview: Substance P. *Life Sci.*, 15, 2033-2044, 1980.
- 7) Dubner, R., and Bennett, G. J.: Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Annu. Rev. Neurosci.*, 6, 381-418, 1983.
- 8) DeDuve, C.: Lysosomes and cell injury, In: *Injury, Inflammation and Immunity*, edited by L. Thomas, J. Uhr, and L. Grant, pp. 283-311. Williams & Wilkins, Baltimore. 1964.
- 9) Majno, G.: Mechanism of abnormal vascular permeability in acute inflammation, In: *Injury, Inflammation and Immunity*, edited by L. Thomas, J. Uhr, and K. Grant, pp. 58-93. Williams & Wilkins, Baltimore. 1964.

- 10) Burgess, P. R., and Perl, E. R. : Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. In: *Handbook of Sensory Physiology, Somatosensory System, Vol. 2*, edited by A. Iggo, pp. 29-78. Springer Heidelberg. 1973.
- 11) Perl, E. R. : Pain and nociception. In: *Handbook of Physiology. The Nervous System*, edited by I. Darian-Smith, pp. 915-975, 1984. The American Physiological Society, Bethesda, MD. 1984.
- 12) Meyers, D. E. R., and Snow, P. J. : The responses to somatic stimuli of deep spinothalamic tract cells in the lumbar spinal cord of the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 329, 355-371, 1981.
- 13) Adriaensen, H., Gybels, J., Handwerker, H. O., and Van Hees, J. : Response properties of thin myelinated (A- δ) fibers in human skin nerves. *J. Neurophysiol.*, 49, 111-122, 1983.
- 14) Van Hees, J., and Gybels, J. : C nociceptor activity in human nerve during painful and non painful skin stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 44,600-607, 1981.
- 15) Jessel, T. M., and Jahr, C. E. : Fast and slow excitatory transmitters at primary afferent synapses in the dorsal horn of the spinal cord. In: *Advances in Pain Research and Therapy. Vol. 9*, edited by H. L. Fields, R. Dubner, and F. Cervero, pp. 31-39, Raven Press. New York. 1985.
- 16) deJong, R. H., Cullen, S. C. : Theoretical aspect of pain, bizzare pain phenomena during low spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 24, 628-635, 1963.
- 17) Haugan, F. P. : The autonomic nervous system and pain. *Anesthesiology*, 29, 785-792, 1968.
- 18) Melzack, R., and Wall, P. D. : Pain Mechanism, A New Theory. *Science*, 150, 971-979, 1965.
- 19) Reynolds, D. V. : Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 164, 444-445, 1969.
- 20) Liebeskind, J. C., Mayer, D. J., and Akil, H. : Central mechanism of pain inhibition, studies of analgesia from focal brain stimulation. In: *Advances in Neurology, Vol. 4*, pp. 261-265, Raven Press. New York. 1974.
- 21) Richardson, D. E., and Akil, H. : Pain reduction by electrical brain stimulation in man. *J. Neurosurg.* 47, 178-184, 1977. .
- 22) Bowsher, D. : The anatomo-physiology of pain. In: *Persistent Pain*. edited by Lipton, S. Vol. 1, pp. 1-20, Academic Press, London. 1977.
- 23) Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, Linda A., Morgan, B. A., And Morris, H. R. : Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258, 577-579, 1975.
- 24) Martin, W. R. : Opioid antagonists. *Pharmacol. Rev.* 19, 463-521, 1967.
- 25) Kaiko, R. F., Foley, K. M., House, R. W., and Inturrisi, C. E. : Narcotic levels in cerebrospinal fluid and plasma in man. In: *Characteristics and Functions of opioid*. edited by J. M. Van Ree and L. Terenius, pp. 221-222, Elsevier, Amsterdam. 1978.
- 26) Vane, J. R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*, 231, 232-235, 1971.
- 27) Pateromichelakis, S., and Rood, J. P. : Prostaglandin E₁-induced sensitization of A- δ moderate pressure mechanoreceptors. *Brain Res.*, 232, 89-96, 1982.
- 28) Pert, C. B., and Synder, S. H. : Opiate Receptor : Demonstration in nervous tissue. *Science*, 179, 1011-1014, 1973.
- 29) Glazer, E. J., and Basbaum, A. I. : Immunohistochemical localization of leucine-enkephalin in the spinal cord of the cat: Enkephalin-containing marginal neurons and pain modulation. *J. Comp. Neurol.*, 196, 377-389, 1981.
- 30) Ninkovic, M., Hunt, S. P., and Kelly, J. S. : Effect of dorsal rhizotomy on the autoradiographic distribution of opiate and neurotensin receptors and neurotensin-like immunoreactivity within the rat spinal cord. *Brain*

- Res., 230, 111-119, 1981.
- 31) Slater, P., and Patel, S.: Autoradiographic localization of opiate μ receptors in the rat spinal cord. *Eur. J. Pharmacol.* 92, 159-160, 1983.
 - 32) Basbaum, A.I.: Functional analysis of the cytochemistry of the spinal dorsal horn: Cytochemistry of intrinsic neurons of the dorsal horn, In: *Advances in pain research and therapy*, Vol. 9, edited by H.L. Fields, R. Dubner, and F. Cervero, pp. 149-175, Raven Press, New York, 1985.
 - 33) Bennett, G.J., Ruda, M.A., Gobel, S., and Dubner, R.: Enkephalin immunoreactive stalked cells and lamina IIb islet cells in cat substantia gelatinosa. *Brain Res.* 240, 162-166, 1982.
 - 34) Hoellt, V.: Multiple endogenous opioid peptides. *Trends Neurosci.*, 16, 24-26, 1983.
 - 35) Fields, H.L., Emson, P.C., Leigh, B.K., Gilbert, R.F.T., and Iversen, L.L.: Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature*, 284, 351-353, 1980.
 - 36) Gamse, R.: Capsaicin and nociception in the rat and mouse. Possible role of substance P. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 320, 205-216, 1982.
 - 37) Hayes, A.G., and Tyers, M.B.: Effects of capsaicin on nociceptive heat, pressure and chemical thresholds and on substance P levels in the rat. *Brain Res.*, 189, 561-564, 1980.
 - 38) Nagy, J.I., and Van Der Kooy, D.: Effects of neonatal capsaicin treatment on nociceptive thresholds in the rat. *J. Neurosci.*, 3, 1145-1150, 1983.
 - 39) Jessel, T.M., and Iversen, L.L.: Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature*, 268, 549-551, 1977.
 - 40) Mudge, A.W., Leeman, S.E., and Fischbach, G.D.: Enkephalin inhibits release of substance P from sensory neurons in culture and decreases action potential duration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 76, 526-530, 1979.
 - 41) Ruda, M.A.: Opiates and pain pathways: Demonstration of enkephalin synapses on dorsal horn projection neurons. *Science*, 215, 1523-1524, 1982.
 - 42) LaMotte, C.C., and de Lanerolle, N.C.: Human spinal neurons: Innervation by both substance P and enkephalin. *Neuroscience*, 6, 713-723, 1981.
 - 43) Werz, M.A., and MacDonald, R.L.: Opioid peptides selective for μ - and δ -opiate receptors reduce calcium-dependent action potential duration by increasing potassium conductance. *Neurosci. Lett.*, 42, 173-178, 1983.
 - 44) Han, J.S., and Xie, C.W.: Dynorphin: Potent analgesic effect in spinal cord of the rat. *Life Sci.*, 31, 1781-1784, 1982.
 - 45) Basbaum, A.I.: Functional analysis of the cytochemistry of the spinal dorsal horn: Cytochemistry of the primary afferent input, In: *Advances in pain research and therapy*, Vol. 9, edited by H.L. Fields, R. Dubner, and F. Cervero, pp. 149-175, Raven Press, New York, 1985.
 - 46) Basbaum, A.I.; Jacknow, D., Mulcahy, J., and Levine, J.: Studies on the contribution of different endogenous opioid peptides to the control of pain. In: *Current topics in Pain Research and Therapy*, edited by T. Yokota and R. Dubner, pp. 118-120, Elsevier, Amsterdam, 1983.
 - 47) Honda, C.N., Rethelyi, M., and Petrusz, P.: Preferential immunohistochemical localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the sacral spinal cord of the cat: Light and electron microscopic observations. *J. Neurosci.* 3, 2183-2196, 1983.
 - 48) Morgan, C., Nadelhaft, I., and de Groat, W.C.: The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve to Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. *J. Comp. Neurol.*, 201, 415-440, 1981.
 - 49) Brownridge, P.R.: Epidural and intrathecal opiates for postoperative pain relief. *Anesthesia*, 38, 74-75, 1983.
 - 50) Jaffe, J.H., and Martin, W.R.: Opioid ana-

- lgesics and antagonists, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7Th ed. pp. 491-531, Macmillan Publishing Co., New York. 1985.
- 51) Blom, S.: Tic douloureux treated with new anticonvulsant. *Archs Neurol.*, Chicago, 9: 285-290, 1963.
- 52) Yokota, T.: Neural mechanisms of trigeminal pain, In: *Advances in pain research and therapy*, Vol. 9, edited by H.L. Fields, R. Dubner, and F. Cervero, pp. 211-232, Raven Press. New York. 1985.
- 53) Jannetta, P. J.: Microsurgical approach to the trigeminal nerve for tic douloureux. *Prog. neurol. Surg.*, Vol. 7, pp. 180-200, Karger, Basel. 1976.
- 54) Ueda, I. and Mietani, W.: Microsomal ATP-ase of rabbit brain and effects of general anesthetics. *Biochemical Pharmacology*, 16, 1370-1374, 1967.

編 集 後 記

本年度、わが歯学部は開学十周年を迎えました。これまでの道程は長かったようでもあり、短かったようにも感じられます。この十年を振り返ってみますと、文部省をはじめ鹿児島大学やその他の大学関係者、あるいは地元の関係者の方々の並々な御尽力によって、南九州地区における歯科医学の教育、研究及び歯科医療のセンターとして、昭和52年10月に呱呱の声をあげ、昭和53年4月に第一回の入学生を迎えました。昭和55年3月には屋舎が完成して新館での研究や教育が開始され、4月には附属病院が開院されました。ついで昭和56年3月には、学問の硬直化を防ぎ学際的な視野をひろげるという編集の基本方針のもとに、本紀要の第一号が発行されました。昭和59年3月には歯学部第一回卒業生を送り出し、同年4月には大学院歯学研究科が設置され、本学の卒業生はもとより他学の卒業生も含めて定員以上の入学者を迎えることができました。そしてこの春、ようやく第一回生の新進気鋭で優秀な博士達が巣立つことになりました。

このように順風満帆に思われるこの歯学部の歩みの中にも、決して忘れることのできない悲しく痛ましい出来事がありました。それは、当時第二代歯学部長であられた故徳永純一教授が病弱の身でありながら、創設間もない歯学部の充実と大学院の設置に、東奔西走、文字どおり粉骨砕身なされながら、第一回の学部卒業式や大学院の設置を目前に控え、昭和58年9月15日に急性肝炎で急逝なされたことであります。十周年を迎え、改めて故徳永純一先生の御遺徳をしのび、御冥福をお祈り申し上げたいと思います。

社会ではいまや、教育改革が叫ばれ、大学や大学病院に対しても、その在り方が問われておりますが、私共は、この十年を顧みて更にこれから格段の飛躍を期さなければなりません。十周年を節目として、これまでお世話下さった方々へ感謝を捧げ、自らも歯学部の今後の発展に寄与することを祈念して、十周年記念行事をとの声も上がっており、教授会においても慎重に検討された結果、今回は見合わせることになりました。

しかしながら教授会では、去る昭和62年10月19日に歯学部会議室において、十年の歩みを顧み、これからの方針を模索するため、歯学部教授座談会を開催しましたところ、幸いにも、佐藤國雄文部省高等教育局医学教育課長がご多忙の中をご臨席賜り、大変貴重なお助言を拝聴させていただき率直な意見交換など、とても有意義な会にさせていただきました。佐藤國雄医学教育課長には、この誌上をお借りして厚く御礼申し上げます。

今回のこの記念すべき年度に発行の第八巻には、3名の先生に執筆をお願いしました。本学部の教官は、投稿規定に従って誰でも投稿することができますので、是非、率先してご投稿下さるよう編集委員一同お待ちしております。尚、本紀要についても、読者の皆様からの忌憚のないご意見やご感想をお寄せ下さるようお願い申し上げます。

(川越)

昭和 63 年 3 月 15 日 印刷
昭和 63 年 3 月 26 日 発行
発行所
鹿児島大学歯学部 代表 仙波輝彦
鹿児島市宇宿町1208-1

印刷所
斯文堂株式会社
鹿児島市南栄3丁目1番地

