

## 論文要旨等報告書

氏	藤澤 直子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 甲 第 4 3 5 7 号
学位授与の日付	平成 2 3 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	末梢神経損傷後のラット三叉神経知覚核群におけるニューロンの興奮性の変化
論文審査委員	教授 松尾 龍二 准教授 松香 芳三 教授 杉本 朋貞

### 学位論文内容の要旨

#### 【諸言】

口腔内を支配する三叉神経の末梢枝は、う蝕や歯周病などの病変や外科的処置、外傷などによって損傷を受ける機会が多く、顎顔面口腔領域の痛覚異常の原因となる可能性が高い。本研究は、舌神経の電気刺激により誘発される Fos タンパクの免疫活性を侵害受容 2 次ニューロンの活動の指標として、末梢神経損傷後の三叉神経知覚核群における興奮性の変化を検索した。

#### 【方法】

成熟雄性ラットを用い、深麻酔下でラットの右側舌神経もしくは下歯槽神経を結紮、切断した。2 週間後に同側の舌神経を（再）露出し、0.5 ms、5 Hz の矩形波で 10 分間の電気刺激（刺激強度 0、0.1 もしくは 10 mA）を加え、2 時間後に灌流固定した。下位脳幹の前頭断連続切片（50  $\mu\text{m}$  厚）に c-Fos 免疫染色を施し、三叉神経知覚核群の c-Fos 陽性細胞の分布を定量的に分析した。なお、神経切断の対照として神経の結紮・切断を省略した偽手術を行い、電気刺激の対照として強度 0 mA の刺激を加えた。

#### 【結果】

神経切断や電気刺激の有無にかかわらず、Fos 陽性細胞は、手術側吻側亜核 (Vo) の背内側部に観察された。より尾側においては、尾側亜核 (Vc) の背側部の I から IV 層にかけて Fos 陽性細胞が見られ、Vc の最吻側部に集中していた。手術側の主知覚核 (Vp) と中位亜核 (Vi) にはほとんど陽性細胞はみられず、非手術側の三叉神経知覚核群では、いずれの亜核でも陽性細胞は僅少であった。

舌神経の偽切断を行った場合、0 mA の刺激では Vo で一切片あたり約 25 個の陽性ニューロンが観察されたが、神経切断の効果は検出されなかった。0.1 mA では、偽切断で約 25 個の陽性ニューロンに対し、切断では約 33 個と、有意の増加を示した。10 mA では、切断の有無にかかわらず約 33 個の陽性ニューロンがみられた。Vc では 0 mA で切断の有無にかかわらず I/II 層で約 50 個、III/IV 層で約 20 個の陽性ニューロンがみられた。刺激強度に依存して陽性ニューロンの増加傾向がみられ、I/II 層では 10 mA (約 70 個) において 0 mA との有意差が検出されたが、いずれの刺激強度でも舌神経切断の影響は検出されなかった。

下歯槽神経の偽切断でも、0 mA の刺激では Vo で一切片あたり約 24 個の陽性ニューロンが観察され、下歯槽神経切断（約 27 個）との有意差は検出されなかった。0.1 mA では、偽切断で約 26 個の陽性ニューロンに対し、切断では約 30 個であったが、有意差はみられなかった。10 mA では、偽切断で約 30 個、切断で約 33 個の陽性ニューロンがみられ、それぞれ 0 mA と比較して増加したものの、切断と偽切断の間に有意差はみられなかった。Vc では 0 mA で切断の有無にかかわらず I/II 層で約 48 個、III/IV 層で約 19 個の陽性ニューロンがみられた。刺激強度に依存して陽性ニューロンの増加傾向がみられ、偽切断により 10 mA では I/II 層（約 64 個）と III/IV 層（26 個）の両者において 0 mA との有意差が検出された。下歯槽神経切断後の 10 mA の刺激では I/II 層で約 81 個と、偽切断に対しても有意の増加がみられたが、III/IV 層では 30 個で、偽切断との有差は検出できなかった。

#### 【考察】

Vo と Vc は、三叉神経侵害受容 1 次ニューロンの中枢投射部位であり、本研究で明らかとなった c-Fos の過剰発現は、神経損傷後の口腔領域に神経因性疼痛が生じている可能性を示唆しているが、Vo と Vc における神経損傷後の変化は異なっていた。Vo においては、切断された神経に電気刺激（0.1 mA）を加えた際に誘発される Fos ニューロン数が増加した。これは、損傷を受けた有髄 1 次ニューロンの興奮が伝達された結果として Fos が誘発されたものと思われる。一方 Vc においては、切断されたもの以外の神経に電気刺激（10 mA）を加えた際に誘発される Fos ニューロン数が I/II 層で増加した。このことから、神経損傷は、損傷神経の支配領域の近辺を支配する非損傷無髄 1 次ニューロンの興奮による Vc I/II 層の Fos の誘発を増強したものと考えられる。

#### 【結論】

以上の結果は、Vo と Vc がそれぞれ異なる種類の神経因性疼痛に関与することを示唆している。神経切断端に生じる神経腫に含まれる神経線維は、軽度の機械的刺激やアドレナリンに対する感受性を獲得し、病的な疼痛を発生する原因となることが知られており、Vo での c-Fos の過剰発現は、この神経腫に起因する疼痛に関与していると考えられる。一方、Vc での c-Fos の過剰発現は、神経の支配領域に近接した領域での痛覚過敏を反映するものと思われる。