

論文の内容の要旨

氏名：中 村 絃 子

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Spatiotemporal profiles of nociceptive information processing of dental pulp in rat cerebral cortex

（ラット大脳皮質における歯髄の痛覚情報処理に関する時空間特性）

ラットのヒゲの感覚は、大脳皮質にあるバレル領域で処理され、一次体性感覚野（S1）と二次体性感覚野（S2）で明確な体部位局在性があることが知られている。これとは対照的に、歯髄痛覚の大脳皮質における情報処理メカニズムは、不明な点が多く残されている。その中でも大部分の研究が、切歯や犬歯の歯髄刺激に対する応答に焦点を当てており、臼歯歯髄に関する研究は極めて少ない。臨床では、歯痛を有する患者が、時に原因歯を正確に示すことができないこと（歯痛錯誤と呼ばれる）があり、そのメカニズムとして大脳皮質における歯痛の部位や強度の認知に異常が生じている可能性がある。したがって、歯の侵害情報が、大脳皮質でどのように再現されているかを解明することは、臨床における歯髄痛覚に関する様々な症状を理解する上で重要である。

そこで本研究では、光学計測法を用いて、高解像度で大脳皮質における空間パターンを可視化し、上下顎切歯および臼歯歯髄の電気刺激に応答して得られる体性感覚野および島皮質の神経興奮活動を解析した。さらに、刺激強度による応答の違いと複数歯の同時刺激による加重効果についても解析した。

実験には、雄性 Sprague - Dawley ラットを使用した。ウレタン麻酔下で口腔周辺領域と上下顎切歯および臼歯歯髄に刺激電極を挿入し、一次および二次体性感覚野と島皮質を含む大脳皮質（左側）を露出させた全脳動物標本を作製した。露出させた大脳皮質表層に膜電位感受性色素（RH1691）を負荷し、実体顕微鏡に CCD カメラを搭載した光学計測システムを用いて大脳皮質の神経活動を可視化した。撮影領域は、 $6.4 \times 4.8 \text{ mm}^2$ であり、中大脳動脈および嗅溝を基準とした。一部の実験は、多チャンネル細胞外記録用電極を用いてニューロン活動のユニット記録を行った。実験終了後、上顎もしくは下顎臼歯歯髄の電気刺激に対して応答した部位に焼痕を付け、4%パラホルムアルデヒドで灌流固定し、ニッスル染色およびチトクローム染色を行った。

まず最初に、ラットにおける口腔周辺領域（ヒゲ・オトガイ皮膚・舌）、上下顎切歯および臼歯歯髄を電気刺激（3-7 V, 50 Hz, 5 連発）して応答する領域を同定した。下顎切歯歯髄の電気刺激で得られた最初の応答（初期応答）は、S1 の腹側部と S2 の腹側部および隣接する島皮質（以後、S2/IOR と略す）に認められたのに対し、上顎切歯および上下顎臼歯歯髄に対する初期応答は、はじめに S2/IOR の腹側に生じ、その後、遅れて下顎切歯歯髄の初期応答領域に類似した S1 領域に認められた。上下顎切歯および臼歯歯髄に対する初期応答は、S2/IOR 内で近接しているが、上顎切歯および臼歯歯髄に対する初期応答は、下顎切歯および臼歯歯髄のそれより S2/IOR の背側に位置しており、体部位局在性配列が認められた。初期応答中心部の信号強度が最大になる時点での応答領域（最大応答）は、上下顎切歯および臼歯歯髄ともに S1 および S2/IOR に認められ、各々の大部分が重複していた。下顎臼歯歯髄に対する S2/IOR の初期応答部位を組織学的に同定したところ、顆粒島皮質（GI）と不全顆粒島皮質（DI）に認められ、その領域はチトクロームに濃染された。

次に、上下顎臼歯歯髄の電気刺激に応答する S2/IOR のニューロン活動を細胞外記録法によって調べた。その結果、50.5% (143/283) のニューロンが歯髄刺激に応答して、その発火頻度を上昇させた。発火したニューロンのうち、19.8% (56/283) のニューロンは上下顎臼歯歯髄に、14.5% (41/283) のニューロンが上顎臼歯歯髄に、16.3% (46/283) のニューロンが下顎臼歯歯髄への刺激に応答した。

さらに、上顎臼歯歯髄を電気刺激した時の S1 および S2/IOR の応答の違いについて検討した。単発の電気刺激（5 V）では、S1 および S2/IOR の応答領域は、初期応答を中心として同心円状に広がった。S2/IOR は、S1 と比較して潜時は短く、短時間で最大応答に達し、さらに信号強度の振幅は大きかった。次に、二連刺激（刺激間隔は 100, 200, 300 ms）を行った。その結果、刺激間隔 300 ms で、S2/IOR の 2 発目に得られた信号刺激の振幅が S1 より大きく回復していた。

また、上顎臼歯歯髄の電気刺激強度を変化 (1-7 V) させ、その刺激強度で得られた S1 および S2/IOR の最大応答の違いを検討した。その結果、両者の最大応答領域範囲の大きさに有意な差は認められなかったが、S2/IOR で得られた信号強度の振幅は、S1 と比較して大きかった。さらに、S2/IOR は、弱い刺激強度 (1 V) で応答が認められたことから、S1 より閾値が低いことが示された。上顎臼歯歯髄に対する S1 の初期応答を組織学的に同定したところ、チトクロームに濃染されたが、S2/IOR と異なり明確な体部位局在性配列は認められなかった。

上下顎切歯および臼歯歯髄に対する最大応答領域の大部分が重複していたことから、歯髄の同時刺激が皮質応答の相加または相乗効果を誘発する可能性を考え、右側上顎臼歯歯髄と左側上顎臼歯歯髄および右側下顎臼歯歯髄の同時刺激に対する応答変化を調べた。その結果、両側上顎臼歯歯髄の同時刺激に対する S1 および S2/IOR の最大応答に、相加的效果が認められた。これとは対照的に、右側上下顎臼歯歯髄の同時刺激に対する最大応答は、各歯髄の刺激で得られた応答とほぼ同等であった。このことから、左右側の臼歯における歯髄感覚は、S1 および S2/IOR の類似した領域に投射して相加的に働く一方、上下顎の臼歯歯髄では相加的效果がないことが明らかとなった。

本研究では、ラット歯髄の S1 と S2/IOR における侵害受容情報処理様式の違いに焦点を当てた。上下顎切歯および臼歯歯髄に対する初期応答は、視床からの投射パターンを反映していると考えられたことから、視床→S2/IOR の投射パターンには体部位局在性配列があることが示唆された。また、S2/IOR は、S1 と比較して歯髄刺激に対する閾値が低いことから S2/IOR は歯痛の検出に主要な働きを担っている可能性が高い。口腔顔面領域および歯髄の感覚は、関連痛を引き起こし、歯科臨床では歯髄疾患を有する患者が疼痛部位を錯誤する症例もある。各歯髄への侵害刺激に対する初期応答は、S2/IOR において近接していること、また、刺激強度が上昇するにつれ、最大応答領域がより重複していることは、この臨床上の所見と合致するメカニズムの一つであると考えられる。今後、歯髄炎症や神経損傷による大脳皮質の可塑的变化について検討する必要があると考えられる。