

舌乾燥に起因する舌痛覚過敏の経日変化

日本大学大学院歯学研究科歯学専攻

中谷 有香

(指導:今村 佳樹 教授, 岩田 幸一 教授, 岡田 明子 准教授)

緒言

口腔乾燥はシェーグレン症候群、唾液腺疾患、炎症、腫瘍のような様々な口腔疾患に付随してよく見受けられる口腔内症状の一つである^{1, 2)}。口腔乾燥症患者には口腔粘膜に多様な感覚障害やそれに関する運動障害が生じる³⁾。口腔乾燥症患者においてもっとも深刻な症状の一つに舌痛が挙げられ、捕食、咀嚼など、様々な口腔機能に悪影響を及ぼす^{4, 5)}。そのため、口腔乾燥による舌痛のメカニズムを解明することは、口腔乾燥症に起因する舌痛の適切な治療法開発において非常に重要であるといえる。

三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) は口腔顔面の侵害感覚情報を中継する代表的な核としてよく知られている⁶⁾。口腔顔面の炎症や三叉神経障害モデル動物において三叉神経節 (TG) で観察される様々な分子変化⁷⁾と同様、Vcニューロンにおいても様々な分子の発現変化が生じている^{8, 9)}。特に、口腔顔面への侵害刺激後5分以内に、Vcにおいて **extracellular signal-regulated kinase**

(**ERK**) のリン酸化が生じ、リン酸化 **ERK** (**pERK**) 陽性細胞が機械刺激や熱刺激に対して強度依存的に増加することが知られている⁹⁻¹¹⁾。さらに、リン酸化 **ERK** は坐骨神経に強度の強い電気刺激を繰り返すことによって生じる脊髄後角の侵害受容ニューロンに観察されるワインドアップ現象にも関与すると報告されている¹²⁾。これはVcニューロンにおける **ERK** のリン酸化が侵害受容ニューロンの興奮性増強に関与していることを示す。本研究では、ラットの舌乾燥による舌痛発症メカニズムを明らかにするため、舌乾燥モデルラットを用い

て機械刺激に対する逃避反射閾値の測定をするとともに延髄に存在するニューロンにおけるリン酸化 **ERK** の発現変化を免疫組織学的に解析した。

材料および方法

1. 実験動物

本研究は、日本大学歯学部動物実験委員会の承認（承認番号 AP13D011, AP13D011-1）を得、また動物の処置は国際疼痛学会のガイドラインに従って行われた¹³⁾。Sprague-Dawley 系雄性ラット（Japan SLC）を用いた。ラットの飼育環境は、恒温、恒湿（ $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$, $55 \pm 5\%$ ）で12時間の明暗サイクルの環境下にて、感染のない状況で飼育した。さらに、苦痛を最小限にとどめ、頭数の制限に努めた。

2. 舌乾燥モデルラットの作製

ラットを2%イソフルラン（Mylan）と空気が還流するプラスチック容器内に保持して浅麻酔下で舌を口腔外へ引き出し、毎日2時間、舌乾燥状態を維持することを14日間続けた（舌乾燥群）。同様に舌乾燥群に準じてラットに浅麻酔を施し、閉口させた状態を1日2時間、14日間反復した群を sham 群とした。

3. 舌の機械刺激に対する逃避反射閾値（HWT）の測定

閾値の測定に当たっては、舌乾燥群および sham 群とも酸素に2%イソフルランを混合したガスにて浅麻酔し、HWT を測定した^{11, 14)}。舌乾燥群では、舌を口腔外に引き出して放置し、2時間経過した時点で舌の左半側（舌先端より3 mm）に以下に示す方法で機械刺激を加えた。一方 sham 群では、同様にラットに浅麻酔を施し、2時間口を閉じた状態を保ち、閾値測定の直前に舌を引き出して刺

激を加えた。刺激は、浅麻酔下でラットの舌に、先端が 4 mm² のフラットなフォーセップス (PANlabs.l., BIOSEB) を用いて機械刺激 (0 g – 150 g, 10 g/sec, cutoff: 150 g) を与えた。機械刺激は 10 g/sec の刺激速度をマニュアルでコントロールし、0 g から閾値まで連続的に刺激強度を上げた。逃避反射行動が生じた刺激強度を反射閾値 (HWT) とし、記録した。舌乾燥および sham 処置開始日を 0 日とし、舌乾燥および sham 処置前 (Pre), 3, 7 および 14 日目に HWT を測定した。さらに、舌乾燥による機械痛覚過敏が処置後継続するかどうかを明らかにするため、乾燥開始より 14 日以降も HWT の回復が認められるまで測定を行った (dry: n = 4, sham: n = 4)。また、麻酔深度は後肢にピンチ刺激を与えた時に弱いひっこめ反射が起こる程度に適宜イソフルラン濃度を調節して維持した。

4. 免疫組織化学的解析

舌乾燥処置開始 7 日目と舌乾燥処置終了後 16 日目 (通算 30 日目: 30 日) に機械刺激を与えた舌乾燥群と sham 群を対象に免疫組織学的解析 (IHC) を行った。7 日目において、舌乾燥および sham 処置 2 時間後に以下に示す方法で機械刺激 (dry: n = 4, sham: n = 4) を与え 5 分後に灌流し、pERK 陽性細胞の免疫組織学的解析を行った。舌への機械刺激 (強度: 150 g ピンチ, 持続時間: 20 秒, 間隔: 10 秒, 刺激回数: 10 回) はフォーセップスを用いた。

ラットを sodium pentobarbital (80 mg/kg, i.p.) で深麻酔後、生理食塩水にて灌流し、0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) に溶解した 4%パラホルムアル

デヒド固定液を用いて灌流固定を行った。延髄と上部頸髄を含む脳部分を摘出して、同固定液を用いて 4°C で 48 時間後固定した。20%スクロース (w/v) を溶解した 0.01 M phosphate buffer saline (PBS) に 4°C で 24 時間浸漬した。ミクロトーム (SM2000R, Leica) にて厚さ 30 μ m の連続切片を作製し、4 枚毎に 1 切片を取り出し、0.01 M PBS に保存した。抗 pERK 抗体染色のために、浮遊組織切片を室温で 2 時間、0.3% tritonX-100/3% normal goat serum (NGS) in 0.01 M PBS に浸漬し、ブロッキングを行った。次に、4°C で 72 時間 rabbit anti-phospho-p44/42 mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Thr202/Tyr204) antibody (1:1000; Cell Signaling) に浸漬した。その後 0.01 M PBS にて洗浄し、室温で 2 時間 goat anti-rabbit IgG (1:600; Vector Laboratories) に浸漬した。その後 0.01 M PBS にて切片を洗浄し、室温で 1 時間 peroxidase-conjugated avidin-biotin complex (1:100; Vector Laboratories) で酵素抗体反応を行った。さらに、0.01 M PBS にて洗浄後、0.05 M Tris buffer (TB) で 10 分間洗浄し、0.035% 3,3'-diaminobenzidine-tertra HCL (DAB, Sigma-Aldrich) , 0.2% nickel ammonium sulfate 0.05 M TB (pH 7.4) に 0.05% peroxide を加えて反応させ可視化した。さらに、切片を 0.01 M PBS で洗浄し、MAS-GP コーディングスライド (Matsunami) に貼り付けて乾燥させ、一連のアルコール (50 – 100%) およびキシレンで脱水および脱脂し、カバーガラスと Eukitt (O.Kindler) を用いて封入した。光学顕微鏡下で均質で灰-黒色の点状の構造物を有する pERK 陽性細胞を確認した。4 枚ごとに 1 枚ずつ切片を抽出し、各切片に発現した pERK 陽性細胞数をカウントし、6 枚分の切片に

発現した pERK 陽性細胞数の合計を平均し、吻尾方向における pERK 陽性細胞数の分布について解析を行った。

抗 pERK 抗体 IHC, 抗 neuronal nuclei (抗 NeuN 抗体) IHC については 0.3% triton X-100/3% NGS in 0.01 PBS に室温で 2 時間浸漬し、ブロッキングを行った。その後、二重蛍光免疫組織学的解析において、rabbit anti-phospho-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) 抗体 (1:300) に 4 °C, 3 日間, mouse anti-NeuN (1:1000; Millipore) 抗体に 4 °C 24 時間浸漬した。二重蛍光 IHC には, goat Alexa Fluor 568 IgG (1:200; Invitrogen), goat anti-mouse Alexa Fluor 488 IgG (1:200; Invitrogen) に, 暗室において室温で 2 時間浸漬した。その後 PBS で 10 分ずつ 3 回洗浄し, PermaFluor (Thermo scientific) を用いてスライドガラスに封入した。次いで, 標本を蛍光顕微鏡 (BZ9000, Keyence) で観察した。

5. 統計学的解析

各データは平均値 \pm SEM として表した。統計学的分析は, HWT の結果に対して一元配置分散分析 (ANOVA) を行った後に Dunnett's test による多重比較を行った。Sham 群 (7 日) と舌乾燥群 (7 日と 30 日) の pERK 陽性細胞数の解析には Student's *t*-test または paired *t*-test を使用した。統計学的解析後, $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結果

1. 機械刺激に対する HWT

舌の機械刺激に対する HWT は処置前に比較して 3 日において変化は認められなかったが, 7 日および 14 日において有意に低下した (第 1 図)。また舌乾燥群は舌乾燥後 7, 14 日において sham 群に比較して有意に低下した (データを示さず)。さらに, sham 群では sham 処置後 7 日および 14 日において, 舌の機械刺激に対する HWT に変化は認められなかった (データを示さず)。

2. pERK 発現部位

抗 pERK 抗体免疫染色を施した延髄の組織切片を光学顕微鏡下で観察した結果, 均質で黒色の点状の構造物を有する pERK 陽性細胞を確認することができた。舌乾燥群では多くの pERK 陽性細胞が同側の Vc 背側部 (第 2 図 A), 両側の NTS (第 2 図 C) および延髄網様体 (RF) (第 2 図 D) に認められた。pERK 陽性細胞が認められた領域には黒色に濃染された細胞体だけでなく, 二次ニューロンあるいは一次求心性神経の軸索と思われる黒色に濃染された線維が多数観察された。また, NTS において pERK 陽性細胞発現が認められた領域は NTS の背側部に広がっており腹側部には少数認められるだけであった。これに対し, 舌乾燥群 (7 日) のラットにおいては, 三叉神経傍核 (Pa5) に数個の pERK 陽性細胞発現が認められるだけであった (第 2 図 B)。第 3 図に舌乾燥群 (30 日) のラットの舌に侵害機械刺激を与えた時, Vc, Pa5, NTS および RF で観察された pERK 陽性細胞を示した。舌乾燥群 (30 日) のラットにおい

でも、pERK 陽性細胞は舌乾燥群（7 日）に観察されたのと同様の発現パターンを示していた。また、舌乾燥群（7 日）の標本に比べ、舌乾燥群（30 日）のラットにおいては、どの核でも pERK 陽性細胞数は少ない傾向が認められた。

さらに、それぞれの核における左右の違いについて検討した結果、Vc においては刺激と反対側においては少数の pERK 陽性細胞が Vc の背側部に認められただけであった（第 4 図 A および第 5 図 A）。また、Pa5 では左右どちらにおいても、発現数は少なく左右差は認められなかった（第 4 図 B および第 5 図 B）。一方、NTS（第 2 図 C および第 3 図 C）および RF（第 4 図 C および第 5 図 C）においては刺激側だけでなく刺激と反対側においても、刺激側とほぼ同数の pERK 陽性細胞が検出された。

3. Vc, NTS および RF における pERK 陽性細胞発現の比較

本研究ではさらに、口腔顔面領域から侵害情報入力を受け、三叉神経系の侵害情報処理において重要とされている Vc, NTS および RF^{15, 16)}に注目し、この領域に発現した pERK 陽性細胞発現数を解析した。舌への機械刺激により発現した pERK 陽性細胞は Vc の obex より尾側 1440 μm から吻側 720 μm にかけて分布しており、obex レベルで最も多くの pERK 陽性細胞が認められた。pERK 陽性細胞の発現数を sham 群（7 日）、舌乾燥群（7 日および 30 日）で比較すると、舌乾燥群（7 日）において、sham 群（7 日）および舌乾燥群（30 日）よりも有意に多くの発現数を認めた（表 1）。また、舌乾燥群（7 日）と舌乾燥群

(30日)を比べると、30日の方が全体的に減少する傾向を認め、obexレベルで有意な減少を示していた。

これに対し、NTSおよびRFでは両側性に比較的多くのpERK陽性細胞が認められたことから、刺激と同側に発現したpERK陽性細胞数についても解析を行った。その結果、NTSとRFに発現したpERK陽性細胞数は、舌乾燥群(7日)および舌乾燥群(30日)のラットにおいて有意差は認められなかった(第6図)。

4. VcにおけるpERK陽性細胞とNeuN陽性細胞

本研究ではニューロンのマーカーであるNeuNを用いて抗体染色を行ない、Vcに発現したpERK陽性細胞がニューロンであるか否かの同定を行った。第7図Aに認められるようにNeuN陽性細胞はVcの表層から深層まで一様に分布していた。これに対し、pERK陽性細胞はVcの背側部に限局した分布を示していた(第7図B)。さらに、pERK陽性細胞のほとんどはNeuN陽性細胞であった(第7図C)。

考察

本研究では、舌を乾燥させることによって舌に機械痛覚過敏が発症することを、初めて報告した。さらに、この痛覚過敏の発症には Vc に存在するニューロンにおける ERK のリン酸化が重要な役割を担っている可能性を示した。また、このような舌の痛覚過敏は舌の乾燥を中止後約 2 週間で消失することも明らかになった。このような結果から、本研究で用いたモデルラットの舌痛覚過敏は中枢神経系の可塑的变化を伴わず、末梢神経系の可逆的な変化に起因する可能性があると考えられた。

1. 舌の機械的侵害逃避反射亢進に関与する末梢機構

舌乾燥群は 7~14 日間舌を乾燥させることによって作製したが、機械刺激に対する舌の痛覚過敏は乾燥後 7~14 日で生じた。舌乾燥によってなぜ機械刺激で痛覚過敏が生じるのかは明らかではないが、以下の理由により末梢神経における受容体メカニズムが関与する可能性が高いと考えられる。すなわち、TRP チャンネルが一次求心性神経における熱、冷あるいは機械感覚に関与していることが知られている¹⁷⁾が、このチャンネルは末梢の炎症や末梢神経障害のような病的状況下で感作され、さまざまな侵害または非侵害刺激に対して過敏になるといわれている。このようなことから、TRP チャンネルは舌の熱痛覚過敏だけでなく、機械痛覚過敏にも関与しうると考えられる。その詳細なメカニズムを明らかにするためには、さらに一次求心性神経における神経機構を解明する必要がある。

2. VcニューロンにおけるERKのリン酸化

これまでに、口腔顔面領域に侵害刺激を与えると、脊髄後角やVcとC1-C2ニューロンにおいてERKのリン酸化が誘導されると報告されている^{15, 18)}。ERKのリン酸化は侵害刺激を与えてから10分以内に生じ、pERK陽性細胞数が侵害刺激強度の上昇とともに増加することが知られている¹⁵⁾。また、ERKのリン酸化は脊髄後角侵害受容ニューロンのワインドアップ現象に関与するという報告がある¹²⁾。これらの知見は二次ニューロンにおけるERKのリン酸化が侵害受容ニューロンの活性化を示す信頼性の高いマーカーとなることを示している。本研究では、舌乾燥群（7日）の舌に機械刺激を与えると、Vc、NTSおよびRFで多くのpERK陽性細胞発現を認めた。侵害刺激後にこれらの諸核に発現したpERK陽性細胞のうち、Vcの背側部に発現したpERK陽性細胞だけが、舌乾燥群でsham群よりも多く検出された。この結果から、本モデルラットのVcに発現したpERK陽性細胞は舌の乾燥に起因した舌神経の活動性増加によるものと考えられる。また、舌の侵害機械刺激後にVc内で観察された多くのpERK陽性細胞はVcの背側部に限局しており、舌の乾燥によって活動性を増すのはVc背側部の侵害受容ニューロンである可能性が高いと考えられる。以前の研究報告で、Vcにおいて細胞体に加えて多くの線維でERKのリン酸化が認められたこと、ならびにその細胞体のほとんどはNeuN陽性であったことと照らし合わせると¹⁰⁾、本研究で確認されたpERK陽性細胞も以前に報告された形態と同様であり、またNeuN陽性を示したことから、これらのpERK陽性細胞はニューロンであると考えられる。

舌乾燥後、多くの pERK 陽性細胞が確認された Vc の背側部領域は、以前の解剖学的、電気生理学的研究により三叉神経第Ⅲ枝領域から入力を受ける侵害受容ニューロンが存在する部位であると考えられる¹⁵⁾。さらに、舌に対する機械刺激後、Vc 背側部の第Ⅲ枝領域には、sham 群と比較して舌乾燥群の方が有意に多くの pERK 陽性細胞が発現した。これらの結果は、Vc 背部における pERK 陽性細胞は舌乾燥によって感作され、機械痛覚過敏が生じた可能性を示している。

3. 舌乾燥中止後の舌痛覚過敏の回復

これまでの研究において、三叉神経を切断したモデル動物では、pERK 陽性細胞発現が、長期間にわたって増強していることから¹⁰⁾、Vc の侵害受容ニューロン活動が長期間にわたって継続している可能性が考えられる。これに対し、本研究で得られた研究結果では、舌乾燥による Vc 背側部に発現した pERK 陽性細胞は舌乾燥群 (30 日) でほとんど sham レベルまで回復していたことから、舌乾燥による Vc 侵害受容ニューロンの感作は神経切断のような半永久的な神経損傷とは異なり、一過性の現象であると推測された。

結論

今回の研究結果を（第 8 図）にまとめた。舌乾燥によって一次求心性ニューロンの活動性が亢進し、Vc の侵害受容ニューロン活動を増強する。これによって Vc の侵害受容ニューロンにおいて ERK のリン酸化が促進し、結果的に舌の機械痛覚過敏が発症する可能性が示された。すなわち Vc 侵害受容ニューロンにおける ERK のリン酸化が舌乾燥による舌の機械痛覚過敏において、重要な役割をなすものと推察された。

謝辞

稿を終えるあたりに、本研究遂行に格別なご指導ご鞭撻を賜りました日本大学歯学部口腔診断学講座の今村佳樹教授に謹んで心より感謝申し上げます。

また、本研究を通じ多大なるご協力とご助言を賜りました、生理学講座の岩田幸一教授、口腔診断学講座の岡田明子准教授をはじめ、生理学講座、口腔診断学講座の皆様に深く感謝いたします。

なお、本研究は、平成 26 年度日本大学大学院歯学研究科研究費（学生分）によってなされました。

引用文献

- 1) Kramer JM (2015) Current concepts in Sjogren's syndrome and considerations for the dental practitioner. *N Y State Dent J* 81, 24-29.
- 2) Casterline PF, Jaques DA (1978) The surgical management of recurrent parotitis. *Surg Gynecol Obstet* 146, 419-422.
- 3) Aggarwal H, Pal-Singh M, Mathur H, Astekar S, Gulati P, Lakhani S (2015) Evaluation of the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on whole salivary flow rate. *J Clin Exp Dent* 7, e13-17.
- 4) Field A, Lesley L, Tyldesley WR (2003) *Tyldesley's Oral Medicine*. Oxford University Press, NY, 90-98.
- 5) Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A (2003) ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112, 819-829.
- 6) Sessle BJ (2011) Peripheral and central mechanisms of orofacial inflammatory pain. *Int Rev Neurobiol* 97, 179-206.
- 7) Shinoda M, Asano M, Omagari D, Honda K, Hitomi S, Katagiri A, Iwata K (2011) Nerve growth factor contribution via transient receptor potential vanilloid 1 to ectopic orofacial pain. *J Neurosci* 31, 7145-7155.
- 8) Kiyomoto M, Shinoda M, Okada-Ogawa A, Noma N, Shibuta K, Tsuboi Y, Sessle BJ, Imamura Y, Iwata K (2013) Fractalkine signaling in microglia contributes to ectopic orofacial pain following trapezius muscle inflammation. *J Neurosci* 33, 7667-7680.

- 9) Shimizu K, Matsumoto K, Noma N, Matsuura S, Ohara K, Komiya H, Watase T, Ogiso B, Tsuboi Y, Shinoda M, Hatori K, Nakaya Y, Iwata K (2014) Involvement of trigeminal transition zone and laminated subnucleus caudalis in masseter muscle hypersensitivity associated with tooth inflammation. *PLoS ONE* 9, e109168.
- 10) Suzuki I, Tsuboi Y, Shinoda M, Shibuta K, Honda K, Katagiri A, Kiyomoto M, Sessle BJ, Matsuura S, Ohara K, Urata K, Iwata K (2013) Involvement of ERK phosphorylation of trigeminal spinal subnucleus caudalis neurons in thermal hypersensitivity in rats with infraorbital nerve injury. *PLoS ONE* 8, e57278.
- 11) Honda K, Kitagawa J, Sessle BJ, Kondo M, Tsuboi Y, Yonehara Y, Iwata K (2008) Mechanisms involved in an increment of multimodal excitability of medullary and upper cervical dorsal horn neurons following cutaneous capsaicin treatment. *Mol Pain* 4, 59.
- 12) Fukui T, Dai Y, Iwata K, Kamo H, Yamanaka H, Obata K, Kobayashi K, Wang S, Cui X, Yoshiya S, Noguchi K (2007) Frequency-dependent ERK phosphorylation in spinal neurons by electric stimulation of the sciatic nerve and the role in electrophysiological activity. *Mol Pain* 3, 18.
- 13) Zimmermann M (1983) Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 16, 109-110.
- 14) Saito K, Hitomi S, Suzuki I, Masuda Y, Kitagawa J, Tsuboi Y, Kondo M, Sessle BJ, Iwata K (2008) Modulation of trigeminal spinal subnucleus caudalis neuronal activity following regeneration of transected inferior alveolar nerve in rats. *J Neurophysiol* 99, 2251-2263.

- 15) Noma N, Tsuboi Y, Kondo M, Matsumoto M, Sessle BJ, Kitagawa J, Saito K, Iwata K (2008) Organization of pERK-immunoreactive cells in trigeminal spinal nucleus caudalis and upper cervical cord following capsaicin injection into oral and craniofacial regions in rats. *J Comp Neurol* 507, 1428-1440.
- 16) Panneton WM, Gan Q, Livergood RS (2011) A trigeminoreticular pathway: implications in pain. *PLoS ONE* 6, e24499.
- 17) Yin K, Zimmermann K, Vetter I, Lewis RJ (2015) Therapeutic opportunities for targeting cold pain pathways. *Biochem Pharmacol* 93, 125-140.
- 18) Tsujimura T, Shinoda M, Honda K, Hitomi S, Kiyomoto M, Matsuura S, Katagiri A, Tsuji K, Inoue M, Shiga Y, Iwata K (2011) Organization of pERK-immunoreactive cells in trigeminal spinal nucleus caudalis, upper cervical cord, NTS and Pa5 following capsaicin injection into masticatory and swallowing-related muscles in rats. *Brain Res* 1417, 45-54.

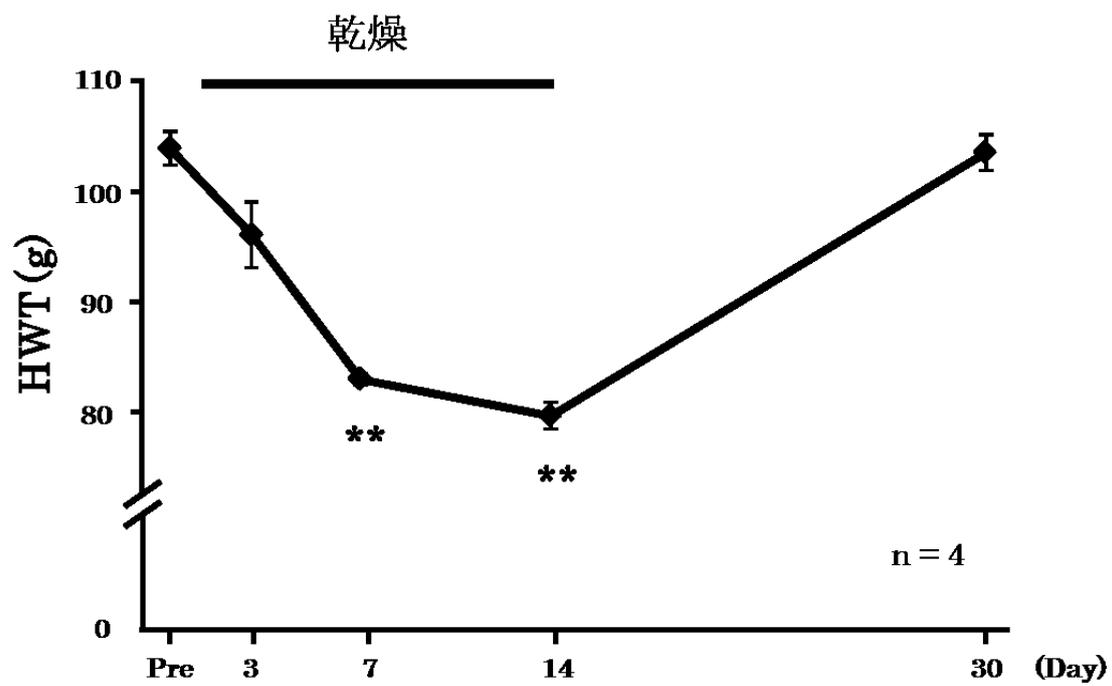
第1表 VcにおけるpERK陽性細胞数

	total	Distance from obex (μm)			
		-1440	-720	obex	720
sham群 (Sham)	51.6 ± 15.0	1.6 ± 2.6	10.0 ± 7.4	36.8 ± 8.0	3.2 ± 7.2
舌乾燥群(7日) (Day7)	87.0 ± 13.3 [#]	4.0 ± 1.6	16.8 ± 6.8	56.0 ± 10.8	10.3 ± 11.8
舌乾燥群(30日) (Day30)	48.8 ± 5.7 [*]	1.5 ± 0.3	6.9 ± 0.32	27.8 ± 1.5 [*]	7.8 ± 0.7

*: $P < 0.05$ (Day7 vs Day30) #: $P < 0.05$ (Sham vs Day7)

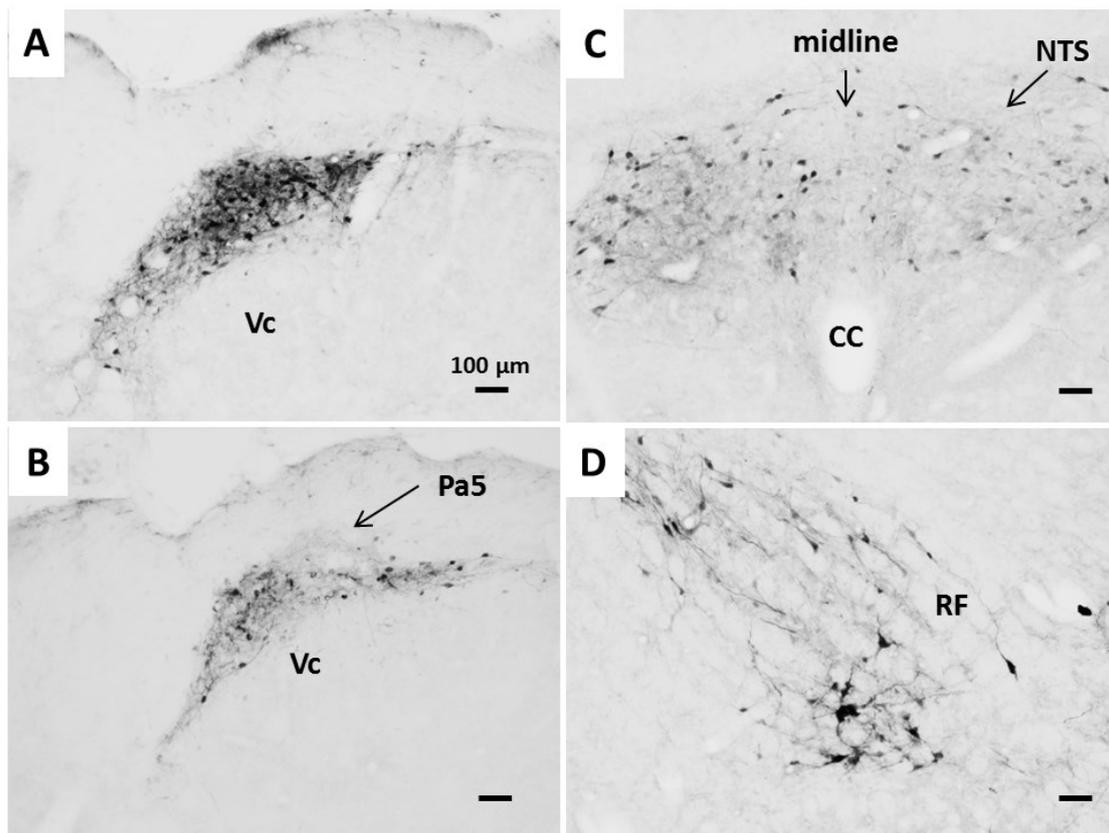
第1図

舌乾燥前 (Pre) および舌乾燥群 (7日), (14日), (30日) の舌への機械刺激
に対する逃避反射閾値 (HWT) **: $P < 0.01$ (vs Pre)



第2図

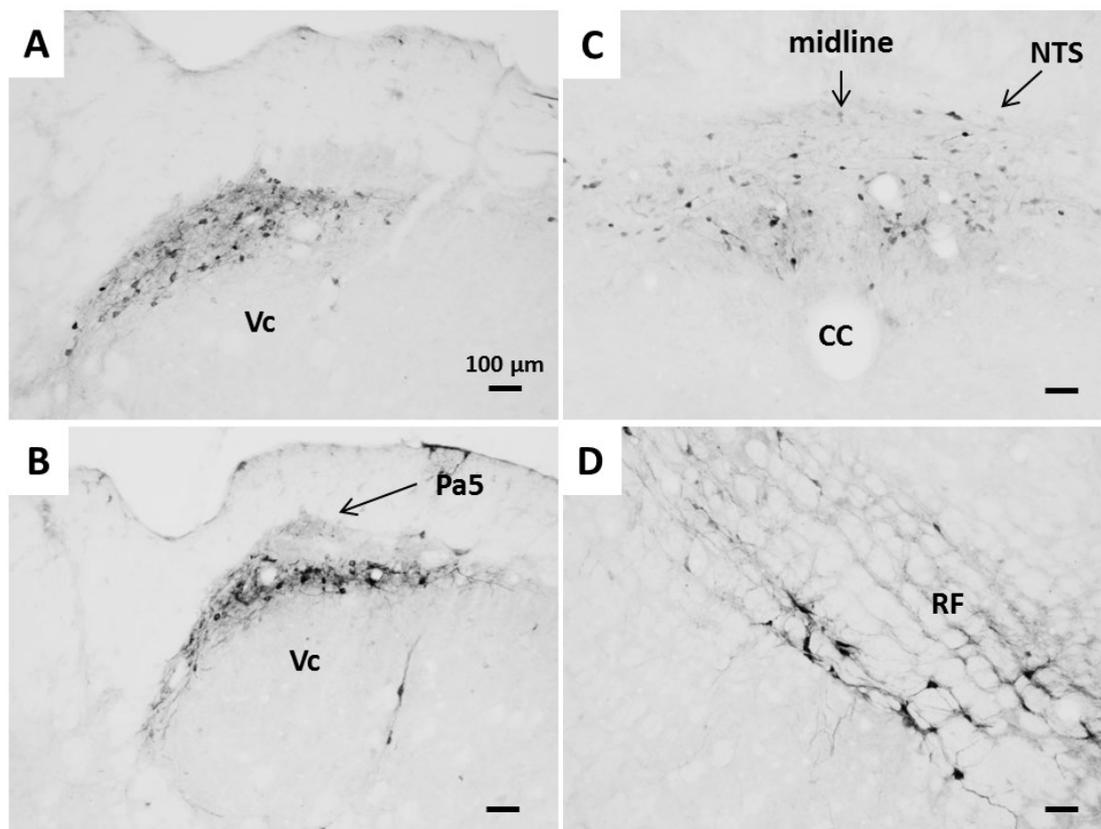
舌乾燥群(7日)に延髄の諸核に発現した pERK 陽性細胞の組織標本 A: Vc, B: Pa5, C: NTS, D: 延髄の RF, Vc: 三叉神経脊髄路核尾側亜核, Pa5: 三叉神経傍核, NTS: 孤束核, CC: 中心管, RF: 網様体



第3図

舌乾燥群（30日）に延髄の諸核に発現した pERK 陽性細胞の組織標本

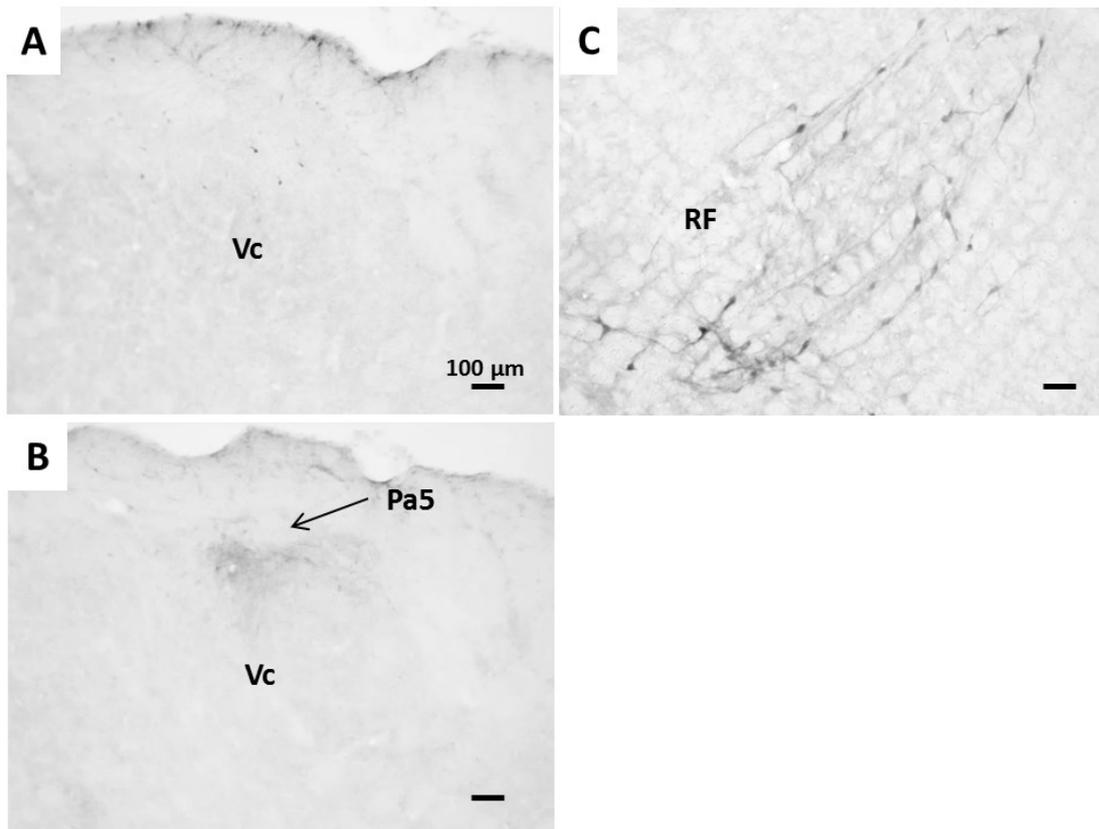
A: Vc, B: Pa5, C: NTS, D: 延髄の RF, Vc: 三叉神経脊髄路核尾側亜核, Pa5: 三叉神経傍核, NTS: 孤束核, CC: 中心管, RF: 網様体



第4図

舌乾燥群（7日）に反対側の延髄の諸核に発現した pERK 陽性細胞の組織標本

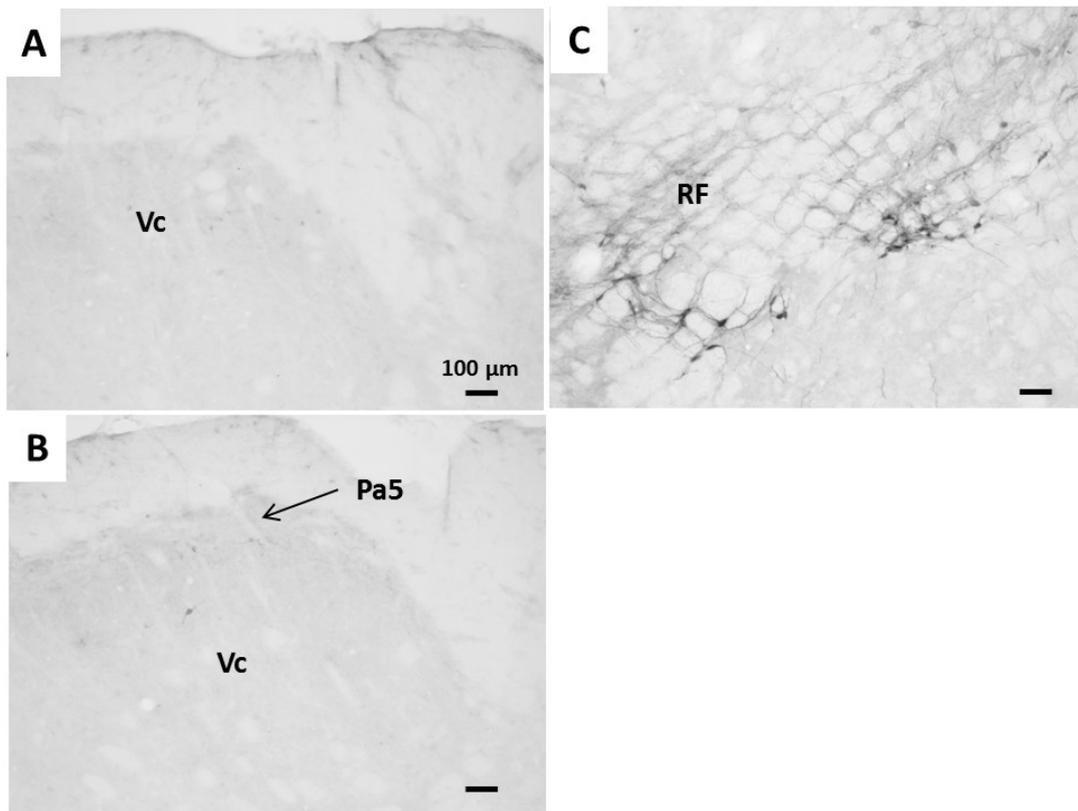
A: Vc 領域, B: Pa5 領域, C: 延髄の RF



第5図

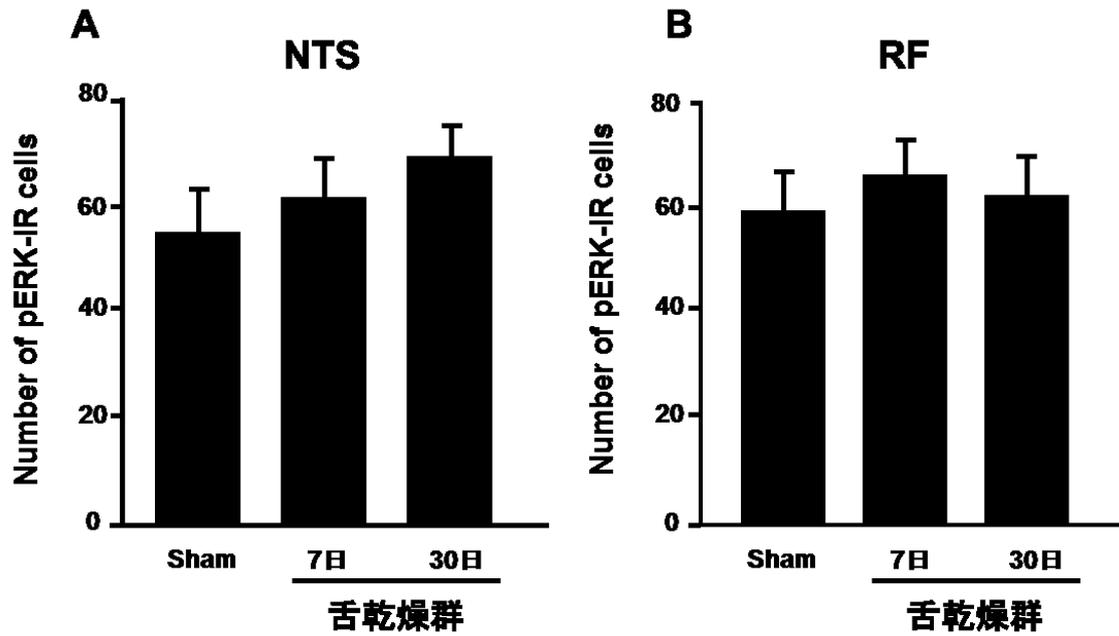
舌乾燥群（30日）に反対側の延髄の諸核に発現した pERK 陽性細胞の組織標本

A: Vc, B: Pa5, C: 延髄の RF



第6図

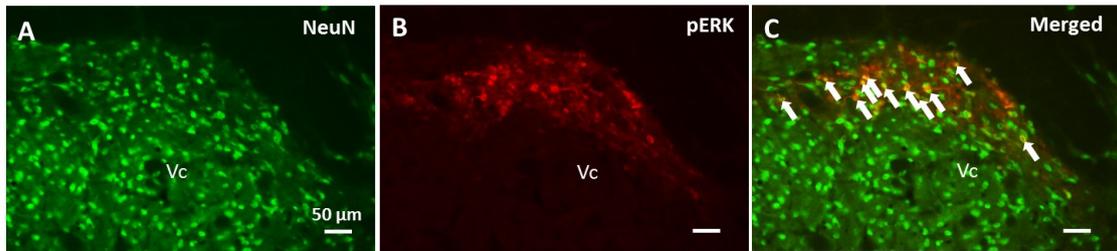
NTS および RF における pERK 陽性細胞数



第7図

舌乾燥群（7日）のラット Vc における NeuN 陽性細胞および pERK 陽性細胞

矢印: NeuN-pERK 陽性細胞



第 8 図

舌乾燥による Vc ニューロンに関する研究結果の模式図

Glu: Glutamate, NMDAR: NMDA receptor

