

## 論文の内容の要旨

氏名：齋藤 弘 人

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：三叉神経脊髄路核尾側亜核および上部頸髄における視床または橋投射ニューロンの分布様式

口腔顔面領域に分布する侵害受容器は、一次ニューロンの細胞体が存在する三叉神経節を介して、主に三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）および上部頸髄（C1）に情報を送っている。さらにこれらの侵害情報は視床後内側腹側核（VPM）、視床内側核群（MTN）および橋結合腕傍核（PBN）に伝達されることが知られているが、その詳細な制御機構については不明な点が多く残されている。そこで、著者は口腔顔面領域から上位中枢への侵害情報伝達機構の一端を解明するため、VPM、MTN、PBNへ軸索を送るニューロンの Vc および C1 における分布および機能的役割を phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (pERK) と substance P の受容体である NK1 の発現様式を指標に解析した。ERK は分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ（MAPK）の一つでありリン酸化することにより活性化する。また慢性疼痛の情報伝達にかかわるニューロンにおいても重要な変換酵素の一つであるといわれている。痛覚過敏が発症すると、上位中枢への情報伝達過程で、侵害刺激により一次求心性ニューロンや Vc ニューロンにおいて速やかに ERK のリン酸化が起こる。また、カプサイシンを含め、様々な侵害刺激の受容体である transient receptor potential vanilloid receptor-1 (TRPV1) は、三叉神経節ニューロンの約50%に発現し、細い有髄神経と無髄神経を選択的に活性化する。このカプサイシン感受性ニューロンはヒトにおける神経系の長期増強と炎症性痛覚過敏発症において重要な働きを有する。一方、substance P は三叉神経節ニューロンで産生され、それらのニューロンの多くは TRPV1 を共発現している。三叉神経領域の侵害受容器の活性化は substance P の放出を誘導し、substance P は脊髄および延髄後角の表層ニューロンに存在する NK1 受容体に結合する。substance P の放出と NK1 陽性投射ニューロンの活性化は、痛覚過敏の持続に対して重要な役割を果たしていると考えられている。本研究では、侵害受容性の Vc 投射ニューロンを同定するためにラットの上口唇部にカプサイシンを注入し、pERK 発現とそれに引き続く NK1 受容体発現を検索した。さらに、神経障害性疼痛発症に対して、重要な働きを有すると考えられている孤束核（NTS）の役割を明らかにすることを目的に、眼窩下神経損傷モデルラットの NTS 投射ニューロンについても解析を行った。

今回の実験では雄性ラットを用い、逆行性神経トレーサーである Fluorogold (FG) を右側 VPM、MTN、PBN に注入し、7 日後に左側上口唇部にカプサイシン刺激を加えた。pERK 陽性ニューロンのほぼすべてが Vc-C1 領域の刺激側表層に認められた。右側 VPM、MTN に FG を注入すると、FG 標識ニューロンは主に左側の Vc-C1 領域で認められた。一方、右側 PBN への FG 注入では、FG 標識ニューロンは両側性に認められた。FG で標識された PBN 投射ニューロンにおける pERK-NK1 陽性ニューロンの割合は VPM、MTN 投射ニューロンに比べて有意に大きかった。pERK-NK1 陽性 VPM 投射ニューロンは主に Vc の中央部（中央 Vc 領域）に認められた。一方、pERK-NK1 陽性 MTN および PBN 投射ニューロンは中央 Vc 領域と Vc-C1 の尾側部（尾側 Vc-C1 領域）に認められた。

今回の実験から、口唇へのカプサイシン刺激により pERK を発現している NK1 陽性投射ニューロンの割合は比較的少ないことが明らかになった。これは lamina I に存在する三叉神経 - 視床ニューロンの多くがカプサイシン応答性の介在ニューロンから間接的な入力を受けていることを意味している。また、PBN においては視床投射ニューロンの 3 倍近くの数の pERK-NK1 陽性 PBN 投射ニューロンが認められたが、これは PBN に投射している全 pERK-NK1 陽性ニューロンの 10% 以下にすぎない。これらの結果は侵害受容器が脊髄後角の投射ニューロンよりも興奮性介在二次ニューロンに連

絡しているという報告に一致する。すなわち、pERK 陽性投射ニューロンは異なった経路を介して急性の侵害情報を伝えるが、Vc 内では吻尾側的に異なる部位に分布するニューロンが同一のターゲットに侵害情報を送っている可能性が考えられる。中央 Vc 領域の pERK 陽性投射ニューロンは VPM や PBN に投射するのに対し、尾側 Vc-C1 投射ニューロンは MTN や PBN に投射していた。各領域のニューロンは侵害情報の伝達において異なった側面の機能を担っているとされ、吻側の三叉神経脊髄路核ニューロンよりも尾側の三叉神経脊髄路核ニューロンの方が刺激強度情報処理に強く関与すると報告されている。本研究結果は、VPM, MTN, PBN に投射する Vc の pERK-NK1 陽性ニューロンの吻尾側的な分布の違いが、疼痛制御における機能的な違いを反映している可能性を示している。

続いて、NTS から VPM および MTN への投射は認められない一方、PBN から NTS、特に同側への強い投射が確認された結果を踏まえ、神経障害性疼痛発症時の疼痛制御には NTS における pERK の発現変化が強く関与しているという仮説を立て、眼窩下神経慢性絞扼モデルを用いて神経障害性疼痛発症における NTS の pERK 陽性 PBN 投射ニューロンについても解析を行った。左側上口唇にカプサイシン刺激を加えた際の NTS における pERK 陽性 PBN 投射ニューロンは、naïve ラットにカプサイシン刺激を加えた場合に比べて、カプサイシン刺激の反対側 (FG 注入側) で FG 標識ニューロン、pERK 陽性ニューロンおよび pERK 陽性 PBN 投射ニューロンが有意に増加していた。このことから、神経障害性疼痛発症時には、侵害刺激に応答する Vc-C1 ニューロンだけでなく、NTS への侵害入力も亢進し、これらが疼痛の慢性化および増悪因子となるものと推測された。