

論文審査の結果の要旨

氏名：鈴木 達郎

博士の専攻分野の名称：博士(歯学)

論文題名：Regeneration of medullary neuronal circuits following inferior alveolar nerve transection
(下歯槽神経切断後に誘導される延髄内の神経回路再生)

審査委員：(主査) 教授 浅野 正 岳

(副査) 教授 佐藤 秀 一 教授 今井 健 一

教授 岩田 幸 一

末梢神経障害は、痛覚鈍麻および神経障害性疼痛を含む体性感覚異常を引き起こすことが多い。一次求心性神経の1つであるC線維は、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)およびイソレクチンB4(IB4)結合性に基づき、ペプチド作動性および非ペプチド作動性ニューロンの2群に細分される。さらに、侵害情報を伝達するニューロンでは、特異的に細胞外シグナル調節キナーゼのリン酸化(pERK)が誘導されることが示唆され、疼痛感覚に関与するニューロンを同定することが可能となった。しかし、軸索損傷に伴う神経回路再生については、不明な点が多く残されている。

そこで本研究では、下歯槽神経完全切断(IANX)モデルマウスを用いて、C線維の神経回路再生を免疫組織化学的に解析し、オトガイ皮膚への機械または熱刺激に対する延髄内でのpERK免疫反応性(IR)および逃避反射閾値の変化を解析することで、機能的な再生過程を評価した。

C57BL/6マウス(7週齢、雄)の下歯槽神経を切断し、IANXモデルを作製した。灌流固定後、三叉神経節(TG)および三叉神経脊髄路核尾側亜核(Vc)におけるCGRP-IR、IB4結合性およびpERK-IRを免疫組織化学的に解析した。また、灌流固定前にオトガイ皮膚へ注入したFluoro-gold(FG)を指標に解剖学的な軸索再生を評価した。次に、浅麻酔下において、ShamおよびIANX群の下唇部に機械または熱刺激を与え、頭部引っ込み反射閾値(HWT)を術後4週まで経目的に測定した。

その結果、以下の結論を得ている。

1. TG領域において、IANX3日後、CGRP-IRおよびIB4結合性細胞数は有意に減少した。IANX2週後、両者はNaïve群レベルまで回復し、FG標識細胞が三叉神経第三枝投射領域に認められた。
2. Vc領域において、Naïve群のCGRP-IRニューロンは主にI層およびII層外側に、IB4結合性ニューロンはII層およびIII層内側に分布していた。IANX3日後、両者の相対密度は顕著に低下し、IANX2週後、CGRP-IRニューロンのみNaïve群レベルまで上昇し、回復が認められた。
3. Naïve群ではVc-C2背側1/3においてpERK-IR細胞が認められ、obex -1440~180 μmで吻尾側に分布し、obex -360 μmにおいて最大値を示した。また、機械刺激と比較して、熱刺激依存性pERK-IR細胞は常に少なかった。IANX3日後、pERK-IR細胞は有意に減少し、IANX2週後に回復したが、機械刺激依存性pERK-IR細胞のピークは、obex -360 μmから-180 μmに移行した。
4. Vc領域において、IANX2週後、延髄内で機械刺激依存性pERK-IR細胞の分布領域は、IB4陽性領域内に限局した。一方、熱刺激依存性pERK-IR細胞は、IB4陰性領域内において検出された。
5. IANX3日後、術前と比較して機械刺激または熱刺激に対するHWTの有意な増加が認められた。IANX2週以降HWTは減少傾向を示したが、IANX4週後では正常値まで回復しなかった。

以上の結果から、下歯槽神経損傷において、非ペプチド作動性ニューロンと比較してペプチド作動性ニューロンは解剖学的かつ神経化学的に軸索再生が生じやすいが、侵害刺激に対する逃避反射閾値の回復は、IANX2週後では不完全であることが明らかになった。これは、軸索損傷誘発性感覚障害のメカニズムおよび新規療法の開発に対する新しい示唆を与えると考えられた。

よって本論文は、博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成30年3月7日