

## 論文の内容の要旨

氏名：金子茉莉

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Spatiotemporal profiles of somatosensory and insular cortical responses to mechanical stimulation of the periodontal ligament during experimental tooth movement

（矯正力負荷下の歯根膜機械刺激に対する体性感覚野および島皮質における神経活動の時空間特性）

矯正力によって、歯根膜に炎症が生じ破骨細胞や骨芽細胞が活性化し、歯が移動する。ラットに実験的な矯正力を負荷すると、矯正力負荷 1 日後に歯根膜電気刺激に対する大脳皮質神経活動が顕著に亢進し、7 日後には対照群と同程度まで回復する。また、炎症性サイトカインの発現と歯根膜電気刺激に対する大脳皮質応答の亢進が類似した時間経過を示すことから、大脳皮質における応答の亢進は歯根膜の炎症による可能性がある。しかし、歯根膜電気刺激は人工的刺激であり、生理的感覚を反映しているとはいえない。そこで本研究では、歯根膜の機械刺激装置を作製し、歯根膜機械刺激時の大脳皮質応答を明らかにするとともに、矯正力負荷下のモデル動物で大脳皮質応答の可塑的変化について検討した。

実験には、雄性 Sprague - Dawley ラット（6-8 週齢）を使用した。ウレタン麻酔下で上顎第一臼歯歯根膜に双極電極を挿入し、歯頸部に結紮線を巻き固定した。一次体性感覚野（以下 S1）と二次体性感覚野および島皮質（以下 S2/IOR）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面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。撮像領域（ $6.4 \times 4.8 \text{ mm}^2$ ）は中大脳動脈および嗅溝を基準として決定し、撮像は 250 Hz で行った。双極電極にて歯根膜電気刺激を、歯頸部に巻き付けた結紮線を電気モーターで牽引することで歯根膜機械刺激をそれぞれ行い、大脳皮質における応答を記録した。また、右側顎二腹筋に筋電図用の記録電極を挿入し、電気刺激と機械刺激に対する顎二腹筋筋電図を記録した。実験終了後、4%パラホルムアルデヒドで経心灌流固定した後、観察領域の冠状断切片を作製してチトクロム染色を行った。

上顎臼歯歯根膜の電気刺激（5.0 V, 50 Hz, 5 連）と機械刺激（0.11-0.29 N, 100 ms）を行い、刺激に対する大脳皮質の応答領域を同定した。刺激を行った後、最初に応答が現れたフレームでの応答を初期応答、初期応答中心部での信号強度が最大になるフレームでの応答を最大応答として解析を行った。上顎臼歯歯根膜の電気刺激によって得られた大脳皮質の初期応答は、中大脳動脈の尾側の S2/IOR に認められた。一方、機械刺激に対する初期応答は中大脳動脈の吻側にあたる S1 に認められた。また、上顎臼歯歯根膜電気刺激時の最大応答は S2/IOR に、機械刺激では S1 に局在していた。さらに、歯根膜電気刺激を行うと開口反射が誘発されたのに対し、歯根膜機械刺激では開口反射は誘発されなかったことから、歯根膜電気刺激は侵害刺激の可能性が高く、一方で、歯根膜機械刺激は非侵害刺激であることが示唆された。

次に、モルヒネ 2.5 mg/kg を皮下投与し、15-25 分後に光学計測と顎二腹筋筋電図記録を行った。モルヒネ投与前後を比較すると、S1 の最大振幅は変化しなかったのに対し、S2/IOR の最大振幅は有意に減弱していた。また、開口反射の振幅はモルヒネ投与後に有意に減弱していた。これらのことから、S1 は非侵害情報を、S2/IOR は侵害情報を主に処理している可能性が示された。

さらに、矯正力負荷下の歯根膜機械刺激に対する大脳皮質応答の経時的変化を検討した。ラット上顎切歯および右側上顎第一臼歯間に closed coil spring を装着した矯正力負荷群を作製し、処置 1 日後、3 日後、7 日後、および 6 日後に装置を外して 1 日後の群の右側上顎切歯および右側上顎第一臼歯歯根膜機械刺激に対する大脳皮質応答を記録した。矯正力負荷 3、7 日後では切歯機械刺激に対する S1 の応答は背尾側に移動し、臼歯機械刺激に対する応答部位と近接していたが、6 日後に矯正装置を外して 1 日後の群では対照群と同様の部位に応答が認められた。臼歯歯根膜機械刺激に対する応答部位は対照群と矯正力負荷群でほとんど変化しなかった。これらのことより、矯正力は S1 で短期的な体性感覚地図の可塑的変化を引き起こしていることが示唆された。また、矯正力負荷 1 日後では対照群と

比較して、応答面積および S1 の最大振幅が顕著に増大した。矯正力負荷 3 日後には応答が減少し、矯正力負荷 7 日後には対照群と同程度の応答に回復した。炎症性サイトカインの発現が 1 日後に上昇し 7 日後には対照群と同程度に回復するとの報告があり、本実験で明らかにした S1 での応答の増大はこの報告と類似した経時的変化を示すことが明らかとなった。

以上本研究では、歯根膜電気刺激と機械刺激による大脳皮質の興奮伝播の特徴を明らかにした。臼歯歯根膜機械刺激に対する皮質応答は、電気刺激に対する応答とは異なった局在性を示し、S1 は非侵害情報を、S2/IOR は侵害情報を主に処理している可能性が示された。また矯正力負荷 3, 7 日後に切歯機械刺激に対する S1 の応答部位が背尾側に移動し、矯正装置を外した翌日には対照群と近接した応答部位に戻ることも、また矯正力負荷 1 日後に臼歯機械刺激に対する S1 の応答が顕著に増大し、7 日後には対照群と同程度まで回復することから、矯正力負荷による大脳皮質応答性の変化は一時的であり、長期にわたる可塑的变化が生じない可能性が示された。