

## 論文の内容の要旨

氏名：小野瀬 弘 記

博士の専攻分野名称：博士（歯学）

論文題名：舌乾燥ラットの延髄に出現する活性化型アストロサイトの分布様式

Distribution of activated astrocyte in the medulla of rats model  
with dry tongue

口腔粘膜は乾燥状態に置かれると損傷を受けるだけでなく、口腔粘膜を支配する神経線維に対しても何らかの障害を与える可能性がある。これまでの多くの研究により、神経が損傷を受けると、損傷神経には高頻度スパイク発射を示す損傷電位が誘発されることが報告されている。損傷電位に引き続き一次ニューロンには高頻度の自発活動が引き起こされ、ニューロンの活動性はさらに亢進する。このような損傷神経の過興奮が長期間にわたって持続すると、神経節細胞における様々な物質の合成亢進は末梢神経系の感作を誘導し、神経興奮はさらに亢進する。末梢神経系の興奮性の増加は中枢神経系に伝えられ、中枢神経系の興奮性の増大を引き起こすことが知られている。口腔顔面領域における侵害情報は三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) および上部頸髄である C1/C2 領域,あるいは孤束核 (NTS) へと送られる。Vc および C1/C2 に存在する侵害受容ニューロンは活動性を増強させ、それに従って様々な分子の合成が進み、やがて感作される。このような Vc および C1/C2 の侵害受容ニューロンの興奮性の増強は、結果的に口腔顔面領域にアロディニアや痛覚過敏を引き起こす。

侵害受容ニューロンが感作される過程で、周辺領域に存在するミクログリアやアストログリアも活性化され、侵害受容ニューロンに対して興奮性変化を及ぼすことが報告されている。活性化されたグリア細胞はサイトカインを初めとする様々な物質を合成し、放出することが知られている。活性化型グリア細胞から放出された物質はニューロンに作用して興奮性の変調を引き起こす。一方、NTS に存在するニューロンにも活動性変化が誘導されることが報告されているが、その詳細は明らかにされていない。また、Nakaya らは舌乾燥ラットにおいて、舌への機械あるいは熱刺激に対する HWRT を測定し、機械刺激に対する閾値の低下はみられるものの、熱刺激に対する閾値の低下はないと報告している。この結果は、舌乾燥によって機械受容器の興奮性の亢進、それに引き続く Vc および C1/C2 ニューロン活動の活動性増強が引き起こされる可能性を示している。しかしながら、このような三叉神経損傷によって Vc および C1/C2 領域に誘導される一連の変化がグリア細胞活性化亢進に関与するか否かについては全く不明である。

そこで、本研究では Vc および C1/C2 領域に存在する侵害受容ニューロン活動の変調に大きな影響を及ぼすと考えられるアストロサイトに注目し、Vc および C1/C2 におけるアストロサイトの舌乾燥に伴う活性化様式を明らかにすることを目的とした。

7日間、舌乾燥あるいはシャム処置を施したラット（それぞれ乾燥群、シャム群）の舌に対して isoflurane 浅麻酔下で機械刺激を与え、頭部ひっこめ反射閾値 (HWRT) を測定した。その結果、乾燥群における HWRT は、シャムラットに比べ有意に低い値を示した。

また、乾燥群の Vc および C1/C2 領域には多くの GFAP 陽性細胞、すなわち活性化型アストロサイトを認めた。GFAP 陽性細胞の背腹側的な分布をみると、腹側部領域では密度がやや低く、中央部から背側部においてより高密度であった。さらに、NTS においても多くの GFAP 陽性細胞を認めた。一方、シャム群では Vc 全体に少数の GFAP 陽性細胞が認められた。NTS においては乾燥群と同様、シャム群においても多くの GFAP 陽性細胞が見られた。

Obex から尾側へ 5,040  $\mu\text{m}$  までは Vc および C1/C2 どの領域においても多くの GFAP 陽性細胞を認めた。乾燥群において GFAP 陽性細胞は obex から 2,160  $\mu\text{m}$  尾側領域においてピークを示しそれより尾側に行くにしたがって出現量は減少していた。一方、シャム群においても GFAP 陽性細胞が認められたが、シャム群では乾燥群よりやや尾側の obex より 3,600  $\mu\text{m}$  尾側領域でピークを示していた。また、GFAP 陽性細胞の出現量を比較すると、obex から 2160  $\mu\text{m}$  尾側部において乾燥群で有意に多かった。

また、乾燥群においては obex から 1,440  $\mu\text{m}$  尾側部領域にピークを有する分布を示していた。一方で、シャム群においては明らかなピークは認められず、obex レベルから尾側 5,040  $\mu\text{m}$  まで、ほぼ均一に分布していた。また、乾燥群においてピークを認めた obex から尾側へ 1,440  $\mu\text{m}$  のレベルにおいては乾燥群の方がシャム群に比べ有意に多い値を示した。

三叉神経第Ⅲ枝領域における GFAP 陽性細胞は、obex から尾側へ 2,160  $\mu\text{m}$  のレベルにおいてピークを示していた。一方で、シャム群では obex レベルが最も少なく、それより尾側部でほぼ均一に分布し

ていた。また、obex より 2,160  $\mu\text{m}$  から 3,600  $\mu\text{m}$  のレベルにおいては、シャム群に比べ乾燥群の方が有意に多くの GFAP 陽性細胞を認めた。また、NTS においては Vc および C1/C2 領域とは異なり、吻側から尾側にかけて、ほぼ均一な分布パターンを示していた。また、乾燥群とシャム処置群を比較しても、出現量に有意な違いが認められなかった。

これまでの研究から、一次ニューロンの活動性の増強が長く続くと、一次ニューロンは感作され、二次ニューロンである Vc や C1/C2 ニューロンの活動性の亢進が引き起こされることが報告されている。二次ニューロンの活動が増強するとニューロンとグリア細胞との機能的な連絡によって、アストロサイトやミクログリアが活性化するといわれている。本研究において、Vc で観察された多くの活性型アストロサイトも、上述のメカニズムによって活性化されたものと考えられる。特に、最近の研究により、アストロサイトの活性化亢進によって、一次ニューロンから放出されるグルタミン酸の量が増加し、二次ニューロン活動が亢進されることが明らかにされ、アストログリアが一次ニューロンと二次ニューロンのシナプス伝達に変調をかける可能性があることが報告されている。本研究においても多くの GFAP 陽性細胞が Vc 表層において検出されていることから、この領域における一次ニューロンと二次ニューロンのシナプス伝達がアストロサイトのグルタミン酸を介した経路によって調節されている可能性がある。

さらに、本研究では NTS に多くの GFAP 陽性細胞を認めたが、活性型アストロサイトはニューロン活動の変調に強く関与することを勘案すると、舌の乾燥によって、活性型アストロサイトを介して NTS ニューロンの活動性が増強している可能性がある。おそらく、舌乾燥によって NTS ニューロン活動が亢進し、様々な自律神経系応答の変調が誘導されているものと想定される。

以上から、舌乾燥によって Vc で検出された活性型アストロサイトは舌乾燥によって引き起こされる舌の機械痛覚過敏発症に関与するのに対し、NTS の活性型アストロサイトは舌乾燥に関連する様々な自律神経系応答の変調に関与する可能性が示された。