

## 論文審査の結果の要旨

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アストロサイトの分布様式

審査委員：（主査） 教授 浅野 正 岳

（副査） 教授 岩田 幸 一

教授 今村 佳 樹

教授 白川 哲 夫

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、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、それぞれの領域に分布するニューロンは感作される。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ことが知られている。しかしながら、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。また、乾燥ラットおよびシャムラットを深く麻酔し、通法に従って灌流固定し、Vc および C1/C2 および NTS を含む延髄領域を取り出し、切片を作成後、免疫組織染色を施し、GFAP 陽性細胞の分布を光学顕微鏡にて観察した。さらに、分布密度に関しては image J を用いて解析を行ない、以下の知見を得た。

1. 乾燥群における機械刺激に対する HWRT は、シャム群に比べ乾燥群において有意に低い値を示した。
2. 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。
3. NTS においては乾燥群およびシャム群のどちらにおいても多くの GFAP 陽性細胞が認められた。
4. 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。
5. GFAP 陽性細胞の出現量を比較すると、obex から 2,160  $\mu\text{m}$  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。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。
6. 三叉神経第Ⅲ枝領域における GFAP 陽性細胞は、obex より 2,160  $\mu\text{m}$  から 3,600  $\mu\text{m}$  のレベルにおいて、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。
7. 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。

以上の結果から、舌乾燥によって Vc で検出された活性化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 の活性化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。

本研究結果は口腔乾燥による痛覚異常の神経機構の一端を解明したもので、歯科基礎医学研究および歯科臨床の発展に寄与するところ大であると考えられる。

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

令和2年3月11日