

論文審査の結果の要旨

氏名：米 本 久 史

博士の専攻分野名称：博士（歯学）

論文題名：顔面皮膚の histamine 刺激によって活性化するミクログリアの動態

審査委員：（主 査） 教授 今 村 佳 樹

（副 査） 教授 岩 田 幸 一

教授 浅 野 正 岳

教授 白 川 哲 夫

これまでの研究により、延髄を含む中枢神経系にはミクログリア、アストロサイトおよびオリゴデンドロサイトの三種類のグリア細胞の存在が報告されている。これらのグリア細胞はニューロンの構造的な支持細胞として、またニューロンの栄養細胞としての機能を有すると考えられてきた。しかし、最近の研究で、グリア細胞は直接ニューロンに作用して、ニューロン活動を変調することが明かにされた。このようなミクログリアやアストロサイトによる二次ニューロンの活動性変調は疼痛に関係するニューロンだけでなく痒み情報処理に関与する二次ニューロンにも変調をかける可能性が考えられる。しかし、活性型グリア細胞がいかなるメカニズムで、痒み情報処理に関わる二次ニューロン活動の変調に関与するかについては不明な点が多く残されている。そこで、本研究では痒みを誘発することが知られている histamine を顔面皮下に投与することによって出現する Iba1 陽性細胞の延髄における分布様式を検索し、痒み感覚情報処理機構に対するミクログリアの役割の一端を明らかにすることを目的とした。

深麻酔したラットを保温パッド上に仰臥位にした状態で、0.9%生理的食塩液に溶解した histamine 溶液（10 μ l, 5 μ g/ μ l）を左側口ひげ部皮下に静かに注入し、三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）および上部頸髄（C1）領域の連続切片標本（厚さ 50 μ m）を作製して3切片毎に1切片を取り出し、免疫組織染色を行った。Iba1 陽性細胞を DAB 反応させた切片を光学顕微鏡下で観察して Vc および C1 領域の Iba1 陽性細胞密度を解析し、以下の所見を得た。

1. Iba1 陽性細胞は、錐体型の細胞体を有する像として観察された。特に刺激と同側の Vc 表層では高密度の Iba1 陽性細胞が検出された。
2. Iba1 陽性細胞の高い密度の分布は Vc の背側から腹側にかけてほぼ均一な密度を示しており、分布密度に偏りは認められなかった。
3. Histamine 注入群では、刺激と同側表層部で、obex から 720~1440 μ m 尾側部において、生理的食塩液注入群に比べ有意に高密度の Iba1 陽性細胞出現を認めた。
4. 網様体においては histamine 刺激および生理的食塩液刺激共に同側および対側で、まばらな Iba1 陽性細胞出現を認めた。
5. 孤束核（NTS）においては非常に高密度な Iba1 陽性細胞出現が左右対称的に認められたが、histamine と生理的食塩液刺激において、吻尾方向の分布の広がりには有意差は認められなかった。

以上の結果から、顔面皮膚の histamine 刺激によって Vc および C1 神経細胞とミクログリアとが物質を介した情報伝達を行い、結果的にミクログリアの活性化が亢進すると推定された。活性型ミクログリアからは様々な分子が放出され、Vc および C1 神経細胞の活動性はさらに亢進し、この興奮性は上位中枢へと送られ、顔面皮膚に痒みが引き起こされると考えられる。

以上、本研究結果は口腔顔面領域に発症する痒み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