

## 論文の内容の要旨

氏名：坐 間 学

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名： Anatomical and pathophysiological profiles of cerebrocortical responses to stimulating peripheral organs innervated by the maxillary nerve

（上顎神経支配の末梢器官刺激に対する大脳皮質の解剖学的及び病態生理学的特性）

顎顔面領域の触覚や圧覚、温度感覚、そして痛覚は三叉神経によって中枢神経系に伝えられ、咀嚼、発話、嚥下、有害な入力に対する防御反応などの調節に重要な役割を果たしている。三叉神経の枝である上顎神経は顔面の中央部、鼻腔及び上部口腔領域を支配し、その一部は異常な痛みの原因になることがあるが、これら顔面領域の最終的な感覚認知に関与する大脳皮質の体性感覚情報処理機構には不明な点が多く残されている。例えば皮膚感覚については、大脳皮質体性感覚野における体部位局在が示されているにもかかわらず、鼻腔などの粘膜感覚が配置されている体性感覚野の部位はほとんど明らかにされていない。そこで実験 1 では、光学計測法を用いて口腔周囲粘膜の刺激による一次体性感覚野（S1）での応答部位の同定を行った。また、三叉神経障害性疼痛の発症メカニズムを研究する上で、上顎神経の枝である眼窩下神経半結紮（以下 pl-ION）ラットは極めて有用であることが知られているにもかかわらず、高次脳の神経応答に対する薬理作用に関しては明らかになっていない。そこで実験 2 では、pl-ION ラットを作製し、大脳皮質における神経可塑的变化を検討するとともに、ミクログリアの活性を抑制するミノサイクリンがその神経可塑的变化に及ぼす影響を明らかにした。

実験 1 では、雄性 Sprague - Dawley ラット（6-8 週齢）を使用した。ウレタン麻酔下で S1 と二次体性感覚野及び島皮質（以下 S2/IOF）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、1%アガロースにて被覆し、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（6.4×4.8 mm<sup>2</sup>）は中大脳動脈および嗅溝を基準とし、撮像頻度を 250 Hz に設定した。体性感覚刺激として 5-25 Psi の空気圧をポリエチレンチューブ（直径 0.5 mm）を通して右側鼻腔粘膜、鼻尖、上咽頭及び舌へ負荷し、その刺激に対する大脳皮質の応答を記録した。最初に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。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 Nissl 染色を行った。

その結果、鼻腔粘膜刺激によって生じた大脳皮質の初期応答は、中大脳動脈の枝の背尾側に位置する S1 領域に認められた。その後、初期応答部位から吻側または腹側へ興奮が伝播する様子が観察された。上咽頭刺激では、鼻腔粘膜刺激による初期応答部位の吻側に応答を認めた後、腹側に興奮が伝播した。また、空気ではなくニオイ刺激として酢酸アミルを付加して鼻腔粘膜刺激を行った場合、わずかに梨状溝周囲に興奮応答認めたが、S1 における興奮の大きさは空気刺激のそれと有意な差を示さなかった。さらに、空気圧の刺激強度を上げると、S1 における応答の振幅も増大した。一方、鼻尖部への空気圧刺激に対する初期応答は、鼻腔粘膜への刺激時の応答と比較し背尾側に、舌ではより吻腹側に興奮応答が認められた。以上の結果から、S1 では粘膜の体性感覚においても体部位局在性が認められ、末梢において空間的に連続した領域は、S1 においても連続性が保存されていることが明らかになった。一方、S1 では体性感覚と嗅覚の統合はほとんど認められないことが示された。

実験 2 では、雄性 Wistar ラット（4-5 週齢）を使用して神経障害性疼痛発症モデルラットを作製した。すなわち、3 種混合麻酔下にて右側上顎神経の枝である眼窩下神経を口腔内より剖出し、4-0 絹糸にて半結紮して閉創をした動物を pl-ION 群とした。Sham 群では、半結紮を行わず、それ以外は pl-ION 群と同様の処置を行った。ミノサイクリン投与群では、pl-ION 前日からミノサイクリン（30 mg/kg）の腹腔内投与を毎日 1 回行った。はじめに、神経障害性疼痛を発症していることを確認するために行動実験を行った。すなわち、pl-ION 処置前後において von Frey フィラメントにて右側口髭部へ機械刺激を与え逃避閾値の測定を行った。結紮翌日より逃避閾値は有意に低下し、3 日目において逃避閾値の低下はプラトーに達した。次に、損傷神経の上顎神経支配領域である口髭部と隣接する下顎神経支

配領域に（下顎第一大臼歯歯髄及びオトガイ部）に電気刺激（5 V, 50 Hz, 5 連発）を与え、刺激に対する大脳皮質の応答強度を記録した。口髭部、下顎臼歯歯髄及びオトガイへの電気刺激によって誘発された大脳皮質の初期応答部位は以前の研究結果と同様であった。pl-ION 群の口髭部への電気刺激によって誘発される大脳皮質における興奮伝播は、Sham 群と比較して S1/S2 において減弱していた。また、ミノサイクリン投与群では、pl-ION による S1/S2 の減弱された応答は回復する傾向にあった。一方、下顎第一大臼歯歯髄およびオトガイ部皮膚の電気刺激による S1 および S2/IOR での興奮は、Sham 群と比較して pl-ION 群で振幅の著しい増大が認められ、ミノサイクリン投与群ではその増大傾向が抑制された。これらの結果は、pl-ION によって惹起される大脳皮質の神経可塑的变化が、三叉神経損傷による異所性痛覚過敏の発症に関与する可能性を示していると考えられる。また、ミノサイクリンの術前投与による皮質の神経可塑的变化の抑制は、神経障害によって発症する慢性疼痛の発現を抑制する可能性を示している。ミノサイクリンは抗菌薬として臨床で使用されており、本研究成果は顎顔面領域における三叉神経損傷により誘発される慢性疼痛に対する新しい薬物療法の開発に貢献できると考えられる。

以上、本研究は上顎神経支配粘膜領域の S1 における体部位局在性の存在、および体性感覚と嗅覚情報処理機構の違い、さらには侵害刺激に対する大脳皮質の解剖学的ならびに病態生理学的特性を明らかにしたものであり、大脳における口腔顔面領域の感覚情報処理機構の基本原理の解明につながる重要な結果を提供していると考えられる。