

論文審査の結果の要旨

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)

審査委員： （主査） 教授 岩 田 幸 一
（副査） 教授 外 木 守 雄
教授 白 川 哲 夫

教授 小 林 真 之

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、この神経の損傷は口腔顔面領域に発症する異常な痛みを引き起こすことが知られているが、この異常疼痛に対する治療は困難であり、多くの場合、対症療法が行われているのが現状である。適切な治療法を開発するためには、顔面領域の最終的な感覚認知に関与する大脳皮質における体性感覚情報処理機構の解明が必要である。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、実験 2 では、その病態生理学的特性を明らかにするため、眼窩下神経部分結紮（以下 pl-ION）ラットを作製し、S1 および二次体性感覚野（S2）と島皮質口腔領域（IOR）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。

その結果、以下の知見を得た。

1. 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。
2. 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。
3. 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を認めたが、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認めなかった。
4. 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。
5. pl-ION 処置後行動実験において von Frey フィラメントにて右側口髭部へ機械刺激による逃避閾値は、pl-ION 処置翌日より有意に低下し、3 日目において逃避閾値の低下はプラトーに達した。
6. 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。
7. 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。

以上から、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。また、顎顔面領域における三叉神経損傷により発症する慢性疼痛に対してミノサイクリンは新しい鎮痛薬として使用できる可能性が示された。すなわち、本研究結果は、歯科医学において問題となっている顎顔面領域に発症した慢性疼痛の発症抑制メカニズムを明らかにする上で極めて重要な基礎的知見を提供するものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるにふさわしいと認められる。

以 上

令和 2 年 3 月 1 1 日