

## 論文の内容の要旨

氏名：野 間 大 地

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Application of oxytocin with low-level laser irradiation suppresses the facilitation of cerebrocortical excitatory propagation by partial ligation of the infraorbital nerve in rats: An optical imaging study

（オキシトシン投与と低出力レーザー照射は眼窩下神経半結紮によって増大するラットの大脳皮質興奮伝播を抑制する：光学計測研究）

神経損傷は、しばしば神経障害性疼痛と呼ばれる痛覚過敏やアロディニアのような難治性疼痛を誘発する。神経障害性疼痛に対する現在の治療には限界があり、より効果的な治療法の開発が望まれている。神経損傷は行動学的、電気生理学、ならびに分子生物学的な変化を誘発することがこれまでの様々な神経障害性疼痛モデルにおける研究で明らかとなっている。また、神経損傷が誘発するこのような変化は、ペプチドホルモンの一種であるオキシトシンの投与によって減弱することが明らかになりつつあり、オキシトシンは神経障害性疼痛の薬物治療における候補物質の一つとして注目されている。

三叉神経領域における神経障害性疼痛モデルの一つとして、眼窩下神経半結紮モデルがあり、眼窩下神経を半結紮されたラットでは、口髭部への機械刺激に対する逃避閾値が低下する。近年、三叉神経節にオキシトシンを投与すると、この眼窩下神経半結紮モデルにおける逃避閾値の低下を抑制できることが報告されている。このことから、三叉神経損傷が誘発する異常疼痛にオキシトシンは鎮痛効果を発揮すると考えられるが、オキシトシンを三叉神経節に直接投与することは、手技的に臨床応用が困難である。伝達物質を受け取る受容体は神経細胞体だけではなく、軸索にも存在している。軸索に存在する受容体はシナプス伝達の調節に関与していることが報告されており、軸索に AMPA 型受容体のアゴニストやアデノシン A<sub>1</sub> 受容体のアンタゴニストを処置すると、活動電位の持続時間が広がり、シナプス伝達を増強する。もし、オキシトシンによる神経活動調節に三叉神経節の細胞体とシナプス結合部位の受容体だけではなく、軸索にも作用点があるのであれば、神経損傷部位にオキシトシンを処置することで、神経損傷が誘発する疼痛を軽減できる可能性がある。

神経障害性疼痛に対する別の治療方法の一つとして低出力レーザー治療が有効であることが、過去のヒトを対象とした臨床研究およびモデル動物を用いた基礎研究から示されている。薬物治療における問題に、副作用がある。仮に、低出力レーザー治療を薬物治療と併用することによって協力作用が得られれば、より効果的な治療が行えるのみならず、薬物投与量を減らすことによって、副作用を軽減でき、治療を受ける患者の QOL 改善に大きくつながると考えられる。しかし、低出力レーザー治療の治療効果に関しては不明な点が多い。

歯髄に存在する神経線維は、そのほとんどが A $\delta$  線維と C 線維に分類され、主に侵害受容情報を中枢神経系に伝達している。したがって、歯髄刺激が誘発する大脳皮質興奮伝播は侵害情報の大きさを評価するのに適した指標と考えられる。これまでに、下顎臼歯歯髄からの情報はラットの一次体性感覚野 (S1) と二次体性感覚野および島皮質口腔領域の境界部 (S2/ IOR) で処理されること、眼窩下神経半結紮がその興奮伝播を増大させることが光学計測法を用いた検討で明らかになっている。そこで本研究では、眼窩下神経の半結紮が増大させる大脳皮質興奮伝播に対するオキシトシンの局所投与および低出力レーザー治療の効果について、膜電位感受性色素を用いた光学計測法によって空時間的に検討した。

実験には雄性の Wistar 系ラット (5-6 週齢, n = 60) を使用した。眼窩下神経半結紮による口髭部への機械刺激に対する逃避閾値の低下は、およそ 3 日後にプラトーに達することが、過去の行動実験から明らかとなっている。そこで本研究では右側眼窩下神経を半結紮して 3 日後に、下顎臼歯歯髄に電気刺激を行い (5 V, 100  $\mu$ sec の矩形波を 20 ms 間隔で 5 回)、誘発される大脳皮質の興奮伝播を光学計測法によって記録した。ウレタンで全身麻酔を施したラットを脳定位固定装置に固定し、右側下顎臼歯歯髄刺激時に応答する左側 S1 および S2/ IOR を覆う頭蓋骨に開窓を行った。硬膜を除去後、膜電位感受性色素 (RH1691) を 1

時間負荷した。その後、実体顕微鏡に設置された CCD カメラを用いて、膜電位の変化を蛍光強度として記録した。

その結果、半結紮を行わなかった Sham 群と比較して、半結紮を行った群では、S1 および S2/IOR における輝度変化率および興奮伝播した面積の有意な増大が認められた。半結紮を行った群と比較して、半結紮時にオキシトシン (0.5  $\mu\text{mol}/10 \mu\text{l}$ ) を処置した群では、S1 および S2/IOR における輝度変化率は有意に減弱したが、一方で、興奮伝播した面積には有意な差は認められなかった。

続いて、半導体レーザー (810 nm) を用いた低出力レーザー治療の効果およびオキシトシン処置と低出力レーザー治療の併用効果に関しての検討を行った。低出力レーザーの出力および照射時間は、軟組織に対する熱による損傷等の障害が認められなかった 0.1 W の出力で 500 秒間 (連続モード) とした。低出力レーザー治療は眼窩下神経半結紮後から光学計測の 1 日前まで、損傷した神経部に対して毎日行った。その結果、半結紮のみを行った群と比較して、半結紮後に低出力レーザー治療を行った群では、S1 および S2/IOR における輝度変化率は有意に減弱したが、興奮伝播した面積には有意な差を認めなかった。一方、半結紮のみを行った群と比較して、オキシトシン処置と低出力レーザー治療を併用した群では、S1 および S2/IOR における輝度変化率が有意に減弱するのに加えて、興奮伝播した面積も有意に縮小した。

以上の結果から、オキシトシンの局所投与もしくは低出力レーザー治療のいずれかを行うと、眼窩下神経の半結紮が増強する侵害刺激受容時の大脳皮質興奮伝播を抑制できることが示唆された。また、これらの処置を併用した際には輝度変化率に加えて、興奮伝播した面積の有意な減少が認められ、オキシトシンの局所投与と低出力レーザー治療を併用することによって協力作用が得られることが示唆された。