

## 論文の内容の要旨

氏名：浅 香 淳 一

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：顔面皮膚のC線維刺激により活性化する延髄ニューロンの歯髄炎による興奮性増強

歯髄炎により、口腔顔面の広い領域に異常疼痛が誘発される。この異常疼痛は、三叉神経節（TG）ニューロン、三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）ニューロン、孤束核（NTS）や網様体（RF）のニューロンの興奮性増強が関与すると考えられている。歯髄炎によって歯髄投射TGニューロンに生じた異常興奮はVcに伝えられ、この領域に存在する侵害受容ニューロンの興奮性を増強させることが知られている。このVcにおける侵害受容ニューロン興奮性増強はさらに、各三叉神経枝の支配領域を超えたVcの広い領域の侵害受容ニューロンの興奮性を亢進させることが報告されている。

これらの侵害受容ニューロン周囲に多く存在するミクログリアは、口腔顔面領域の炎症や三叉神経損傷によって強く活性化する。活性化した延髄のミクログリアは、Vcの侵害受容ニューロンと強い機能連関をもつことから、侵害受容ニューロンの活動性変調に伴う異所性口腔顔面痛発症に対して重要な働きを有すると考えられているが、いまだに不明な点が多く残されている。特に口腔顔面領域の痛覚情報伝達において重要な働きを有するC線維の入力を受けるVc侵害受容ニューロンとミクログリアの機能連関が口腔顔面の異所性異常疼痛に対し、どのように関与するかについてはほとんど知られていない。

本研究では歯髄炎モデルラットを作製し、口髭部皮下へのカプサイシン投与によるC線維の特異的活性化によって生じるVc、NTSおよびRFにおけるニューロンおよびミクログリアの活性化動態を解析し、歯髄炎に起因する口腔顔面の異所性異常疼痛発症機構の一端を解明することを目的とした。

深麻酔下にて、右側上顎第一臼歯を露髄させ、50% complete Freund's adjuvant（CFA）を染み込ませたペーパーポイントを髄腔内に挿入し、Pulp-CFA群とした。また、右側上顎第一臼歯切削のみを行った群をコントロール群とした。歯髄炎ラットを作製後3日目、右側口髭部皮下にカプサイシン（10  $\mu$ l）を注射し、注射5分後に灌流固定を行った。脳幹領域を摘出し、右側Vc背側部、右側Vc中間部および右側Vc腹側部、両側NTSおよび両側RFにおけるリン酸化 extracellular signal-regulated kinase（pERK）陽性ニューロンおよびIba1陽性細胞を光学顕微鏡下で観察し、各Vc領域の吻尾側方向のpERK陽性ニューロン分布およびニューロン数の解析を行った。

Vc、NTSおよび両側RFでは、細胞質、核および樹状突起が濃染されたpERK陽性ニューロンがVc表層に限局して観察された。右側Vc中間部において、obexから720  $\mu$ m ~ 1440  $\mu$ m尾側領域におけるPulp-CFA群のpERK陽性ニューロン数がコントロール群に比べ有意に多かった。また、Pulp-CFA群の右側Vc中間部pERK陽性ニューロン数もコントロール群に比べ有意に多かった。一方、右側Vc背側部および右側Vc腹側部においては、両群間にpERK陽性ニューロンの吻尾側方向の分布様式およびpERK陽性ニューロン数の差は認められなかった。両群の両側NTSおよび両側RFにおいて、pERK陽性ニューロンが観察された。NTSにおいて、Pulp-CFA群の方がコントロール群に比較して多くのpERK陽性ニューロンが観察された。また、RFでは、カプサイシン注入側と対側の間およびPulp-CFA群とコントロール群の間でpERK陽性ニューロン数に違いは見られなかった。Pulp-CFA群のVc、NTSおよび両側RFで観察されたIba1陽性細胞は、細胞体が膨化し、太く短い突起を持つことから、活性型ミクログリアであると判断できた。

これらの結果から以下に示す結論を得た。

1. カプサイシン注射側Vc背側部においてPulp-CFA群とコントロール群間で、口髭部皮下へのカプサイシン注射後の吻尾側方向のpERK陽性ニューロン分布パターンおよび陽性ニューロン数に有意差は認められなかった。
2. カプサイシン注射側Vc中間部においてpERK陽性ニューロン数は、obexから720  $\mu$ mから1440  $\mu$ m尾側でPulp-CFA群の方がコントロール群に比べ有意に多かった。
3. カプサイシン注射側Vc腹側部において両群ともpERK陽性ニューロンはobexから尾側方向に均一に分布した。また、obexから4320  $\mu$ m尾側のみPulp-CFA群の方がコントロール群より有意に

多くの pERK 陽性ニューロンが観察された。

4. 両側 NTS において Pulp-CFA 群の方がコントロール群に比べ多くの pERK 陽性ニューロンが観察された。
5. RF においては両側で pERK 陽性ニューロンが観察され、カプサイシン注射側と対側、および Pulp-CFA 群とコントロール群間で pERK 陽性ニューロン数に差は観察されなかった。
6. Pulp-CFA 群のカプサイシン注射側 Vc, 両側 NTS および両側 RF において活性化ミクログリアが観察された。

歯髄炎により患側 Vc, 両側 NTS および両側 RF においてミクログリアが活性化し、このミクログリアの活性化は顔面領域からの C 線維入力によって活性化する Vc 中間部の侵害受容ニューロンの興奮性変調に関与する可能性が示唆された。しかしながら、Pulp-CFA 群の口髭部皮下へのカプサイシン注射によっておこる pERK 陽性ニューロンの有意な増加は Vc 中間部でのみ観察されている。したがって、歯髄炎に起因して Vc で活性化したミクログリアは、C 線維入力によって活性化する Vc の侵害受容ニューロンの興奮性変調には関与しないのかもしれない。歯髄炎が発症すると顔面の広い領域に機械アロディニアが発症することが知られていることから、C 線維入力ではなく機械刺激である A $\delta$  線維入力では Vc の侵害受容ニューロンが興奮性を増大させ、その興奮性増大にはミクログリア活性化が関与する可能性がある。また、NTS や RF への C 線維入力によって活性化する Vc の侵害受容ニューロンの興奮性変調に活性型ミクログリアが関与する可能性も示唆されるが、今後さらなる研究が必要である。