

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	水谷 友香
論文審査 委員氏名	主査 後藤 滋巳 副査 戸蒔 彰史 下郷 和雄 宮澤 健		
論文題名	ラット三叉神経脊髄路核尾側亜核における シナプス伝達に対するプロスタグランジン E ₂ の作用に関する神経薬理学的研究		

インターネットの利用による公表用

矯正歯科治療は良好な咬合を得るために広く行われている。しかし、同時に矯正力は不快感や疼痛を引き起こす。疼痛や炎症に関与する、プロスタグランジン E₂ (PGE₂) を合成するシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) は損傷を受けた末梢組織だけでなく、侵害情報伝達に関連した中枢部位においても誘導されていることがこれまでに報告されている。

口腔顔面領域からの痛覚は三叉神経脊髄路核 (Vsp) に存在する 3 つの亜核のうち、尾側亜核 (Vc) に伝達され、その後これらの感覚情報は上位中枢へ投射される。これらの亜核は、相互に興奮性または抑制性のシナプスを形成して神経結合している。これまでの報告で、実験的な歯の移動により Vc 領域において遺伝子の発現指標である *c-Fos* 蛋白の産生が報告されていることから、歯の移動による痛覚と Vc ニューロンの活性には強い相関関係があることが示唆されている。さらに、歯の移動によって Vc 領域に発現する *c-Fos* 蛋白が、モルヒネやアセトアミノフェンによって抑制されるという興味深い報告もある。矯正歯科治療後の COX-2 発現の中枢での制御は、疼痛を管理する上で重要な要因であると考えられるが、これまでに Vc 領域における PGE₂ の生理的役割は明らかにされていない。

本研究は、矯正歯科治療時の疼痛発生機序を解明する為、矯正力負荷に伴い Vc 領域に産生される PGE₂ の役割を検討することを目的とした。その為、ラット脳幹スライス標本を用い、Vc ニューロンにホールセルパッチクランプ法を用い、膜電流の変化を記録した。Vc ニューロンへのシナプス入

力には3種類、すなわち Vc 領域内中継ニューロンからの抑制性及び興奮性入力と末梢からの一次求心性入力があるため、これらのシナプス入力による Vc 二次中継ニューロンの電流変化をそれぞれ自発性抑制性シナプス後電流 (sIPSC)、自発性興奮性シナプス後電流 (sEPSC) 及び一次求心性誘発性興奮性シナプス後電流 (eEPSC) として記録した。これらの膜電流に対する PGE₂ の作用を電気生理学的に解析すると同時に、関与する PG 受容体のサブタイプの同定を行った。

記録に用いた細胞は、Vc 領域の膠様質 (SG) 内あるいはその周辺の広範囲に分布していることを確認した。

sIPSC 及び sEPSC に対する PGE₂ の適用では、共に頻度において低濃度 PGE₂ (1 μM) は増加作用を示したものの、その作用は有意ではなかった。その一方で、高濃度 PGE₂ (5 μM) は、頻度を有意に増加させた。振幅においては、PGE₂ 1 μM 及び 5 μM 適用において有意な変化はなかった。

sIPSC 及び sEPSC に対する PGE₂ の頻度促進作用に関与する EP 受容体の同定では、sIPSC・sEPSC 共に SC19220 (EP1 受容体遮断薬) により PGE₂ による頻度増加作用が抑制された。

eEPSC に対する PGE₂ の適用の記録では、刺激電極から記録細胞に侵害刺激を行った。その結果、全てのニューロンにおいて、PGE₂ は、eEPSC の潜時あるいは振幅に影響を及ぼさなかった。

PGE₂ は、様々な刺激に対する反応としてアラキドン酸に代表される不飽

和脂肪酸より産生される主要な代謝物の一つである。産生された PGE₂ は直ちに放出され、局所の恒常性維持や生理的機能に影響を与えている。

本研究においても、PGE₂ は、Vc ニューロンにおいて自発性の興奮性及び抑制性シナプス伝達をシナプス前膜の EP1 受容体を活性化させた。この結果は、口腔顔面領域からの侵害刺激後に中枢内で産生される PGE₂ が Vc 領域での神経ネットワークの内因性の基礎的活動性を制御し、侵害受容伝達の調節を行う可能性があることを示唆するものである。

Vc ニューロンにおいて、PGE₂ が自発的な興奮性及び抑制性伝達のいずれも促進するという本研究の実験結果は、実験的な歯の移動による口腔顔面領域の疼痛には末梢組織より Vc 領域での COX-2 産生が主に関与するという以前の報告を支持するものである。三叉神経脊髄路の亜核間神経ネットワークの基盤活性の変化は、末梢受容器からの求心性入力を受容や統合に影響を与え、侵害情報伝達を修飾すると考えられる。さらに今回の結果は、COX-2 と同様に、Vc 領域において EP1 受容体が矯正力による疼痛をコントロールする為の中枢の標的になりうることを示した。

以上、本研究は中枢における PGE₂ の電気生理学的作用を解明することで、中枢における矯正治療に伴う疼痛の制御が有効である可能性を提示しており、今後の歯科矯正学、神経薬理学及び関連諸学科に寄与するところが大きい、よって本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。