

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：32665

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23063

研究課題名（和文）三叉神経損傷によって惹き起こされる大脳皮質神経回路の可塑的变化の神経メカニズム

研究課題名（英文）Plastic changes of in cerebral cortical caused by trigeminal nerve injury

研究代表者

坐間 学（ZAMA, Manabu）

日本大学・歯学部・助教

研究者番号：00884561

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：侵害刺激である電気刺激をヒゲ、眉、下唇、舌尖、舌背へ与え、初期応答は一次体性感覚野（S1）において背尾側から吻腹側にかけて、眉、ヒゲ、下唇、舌背そして舌尖と位置していた。体性感覚刺激として空気刺激を角膜、眉、耳介、ヒゲ部、下唇、舌背、鼻尖そして鼻腔粘膜へ与え、角膜、眉、耳介、ヒゲ部での初期応答は、S1に認められ、腹側の二次体性感覚野に向かって広がった。下唇、舌、歯ではS1及び二次体性感覚野及び島皮質口腔領域（S2/IOR）のそれぞれに初期応答部位を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本実験で得られた結果は、ラットにおいて顎顔面領域における体性感覚および侵害受容による大脳皮質における体部位局在性を明らかにした。今後、神経障害性疼痛モデルラットを作成し、顎顔面領域における神経損傷によって生じる大脳皮質の可塑的变化のメカニズムを明らかにし、神経障害性疼痛の病態生理やメカニズムを理解する上で重要な情報を提供することになる。そして、顎顔面領域に惹起される疼痛異常の神経機構に対するより効果的な治療システムの構築に繋がる事が期待できる。

研究成果の概要（英文）： In rodents, we made a somatosensory map by applying electrical or air puff stimulation. The initial cortical responses in the S1 to oral structures, including the lower lip, tongue, and teeth, were spatially separated from those in the S2/IOR. The representation of the tongue center, tongue tip, mandibular molar pulp, mandibular incisor pulp, and mandibular incisor periodontal ligament were almost linearly arranged from caudal to rostral in both S1 and S2/IOR. The lower lip was represented in the dorsal area from the representation of teeth and tongue in both S1 and S2/IOR. The representations of maxillary teeth were caudal and dorsal to the representations of mandibular teeth in the S1 and S2/IOR, respectively.

研究分野：神経障害性疼痛

キーワード：神経障害性疼痛 光学計測 大脳皮質 体部位局在性

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

顎顔面領域体性感覚は、三叉神経によって中枢神経系に伝達され、生体に不可欠な機能に重要な役割を果たしている。顎顔面領域の外科的治療において三叉神経が損傷し、神経障害性疼痛を惹起することがある。現在、末梢神経系におけるメカニズムが解明されつつあるが、顎顔面領域の感覚認知機能を最終的に司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。すなわち、躯幹や四肢における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性が示され (Michael et al., 2003)、顎顔面及び口腔周囲粘膜感覚の配置は一次体性感覚野の最も腹側に位置することは明らかになっているものの、口腔内の器官の配置や咽頭、鼻腔との位置関係はほとんど明らかにされていない。

そこで本研究は光学計測法を用いることにより、ラット顎顔面及び口腔周囲粘膜に対し電気刺激および空気圧刺激を与え、顎顔面及び口腔周囲粘膜の大脳皮質体性感覚野及び痛みに関連する島皮質における精密な体部位局在性を明らかにする。さらに下歯槽神経炎症モデルを作製し、その体部位局在性がどのように変化するか明らかにする。本研究の成果は、口腔領域の神経損傷によって生じる大脳皮質の可塑的変化のメカニズムを明らかにするものであり、神経障害性疼痛の病態生理やメカニズムを理解する上で重要な情報を提供することになる。そして、顎顔面領域に惹起される疼痛異常の神経機構に対するより効果的な治療システムの構築に繋がることを期待できる。

2. 研究の目的

外傷や腫瘍あるいは外科治療によって三叉神経が損傷を受けると、口腔顔面領域に強い神経障害性疼痛を引き起こすとされている。これらの痛みは長期間放置されると、慢性化して治療が非常に困難な難治性の痛みになり、患者の QOL を著しく低下させる。しかし、現在主流となっている治療は、慢性化した疼痛に対する対症療法であり、治療効果は限定的である。慢性痛の治療を困難にしている根本的要因は、損傷した末梢神経が回復した後も痛みが持続し、口腔内には異常がないことである。近年の神経科学分野における研究の進歩によって、慢性痛の多くは末梢神経のみならず中枢神経にも可塑的変化が生じ、改変された神経回路が異常な興奮や本来働くべき痛みの抑制系に異常をきたすと推定されている。特に口腔領域では、三叉神経障害による疼痛過敏や異所性疼痛は痛覚情報を処理する最高次中枢である大脳皮質の局所回路を再編し難治性の神経因性疼痛を引き起こすことが明らかになっている (Fujita et al., eNeuro, 2019)。しかし、現状では歯根膜や歯髄に対しての侵害刺激と非侵害刺激は体性感覚野及び口腔領域に関連する島皮質において異なった局在性を有する事も明らかにされている (Nakamura et al., Journal of Comparative Neurology, 2015; Nakamura et al., Journal of Dental Research, 2016; Horinuki et al., Journal of Dental Research, 2016; Horinuki et al., Journal of Dental Research, 2017) が、顎顔面領域に関する詳細な脳地図はなく、大脳皮質における微細な変化を捉えるには至っていないのが現状である。そこでこれらをさらに刺激範囲を広げ、三叉神経3枝支配領域の下唇、門歯歯髄、第1大臼歯歯髄を、第2枝支配領域の上顎門歯歯髄、第1大臼歯歯髄、口髭部を、第1枝支配領域の眉部へ双極電極にて侵害刺激である電気刺激を与え、体部位局在性を明らかにし体性感覚と侵害受容に対する情報処理機構の違いを検討する。顎顔面領域の大脳皮質での局在の違いを明らかにする精密な体部位局在地図が必須であり、この基盤があれば、将来様々な薬物や理学療法による三叉神経系の慢性疼痛に対する治療法の効果を客観的かつ正確に評価することが可能となる。

3. 研究の方法

(1) 空気圧刺激に対する光学計測

ウレタン麻酔下のラットの中大脳動脈と嗅溝の交点を中心とした骨窓を開け、開窓した大脳皮質に膜電位感受性色素 (RH1691) を負荷し、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神経活動を光学的に記録した。我々は既にラット三叉神経支配領域である鼻腔粘膜、舌、鼻尖、そして上咽頭が一次体性感覚野において、体部位局在性を明らかにしたことから、本研究ではまず体性感覚として空気圧を三叉神経第1枝の支配領域である角膜、耳介、眉部へ、第2枝支配領域である鼻腔、鼻尖、軟口蓋、上咽頭、軟口蓋、口髭部へ、第3枝支配領域である下唇、舌背に与え、体性感覚野及び島皮質での体部位局在性を検討した。

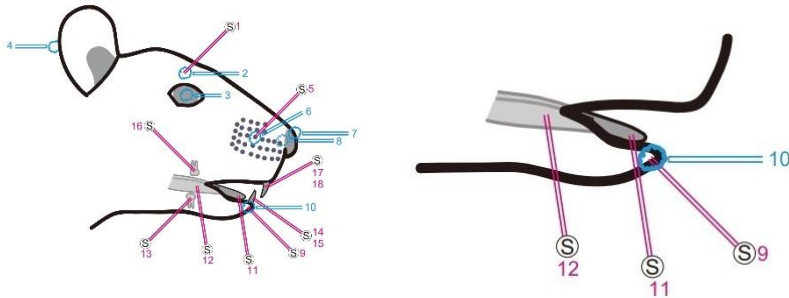
(2) 電気刺激に対する光学計測

歯根膜や歯髄に対しての侵害刺激と非侵害刺激は体性感覚野及び口腔領域に関連する島皮質において異なった局在性を有する事も明らかにされている (Nakamura et al., Journal of Comparative Neurology, 2015; Nakamura et al., Journal of Dental Research, 2016; Horinuki et al., Journal of Dental Research, 2016; Horinuki et al., Journal of Dental Research, 2017)。そこでこれらをさらに発展させて、三叉神経3枝支配領域の下唇、門歯歯髄、第1大臼歯歯髄を、第2枝支配領域の上顎門歯歯髄、第1大臼歯歯髄、口髭部を、第1枝支配領域の眉部へ双極電極にて侵害刺激である電気刺激を与え、体部位局在性を明らかにし体性感覚と侵害受容に対する情報処理機構の違いを検討した。

4. 研究成果

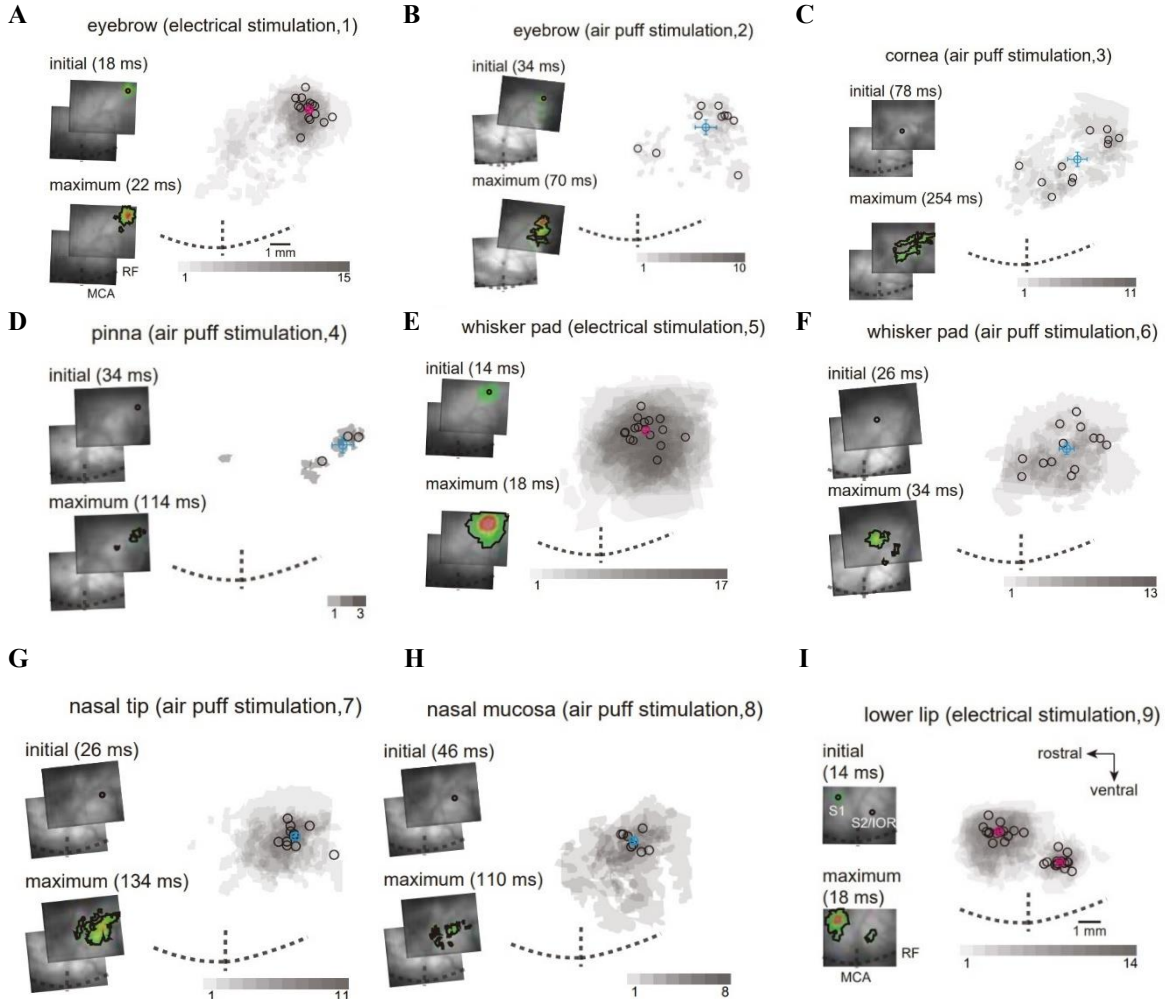
(1) 各刺激部位

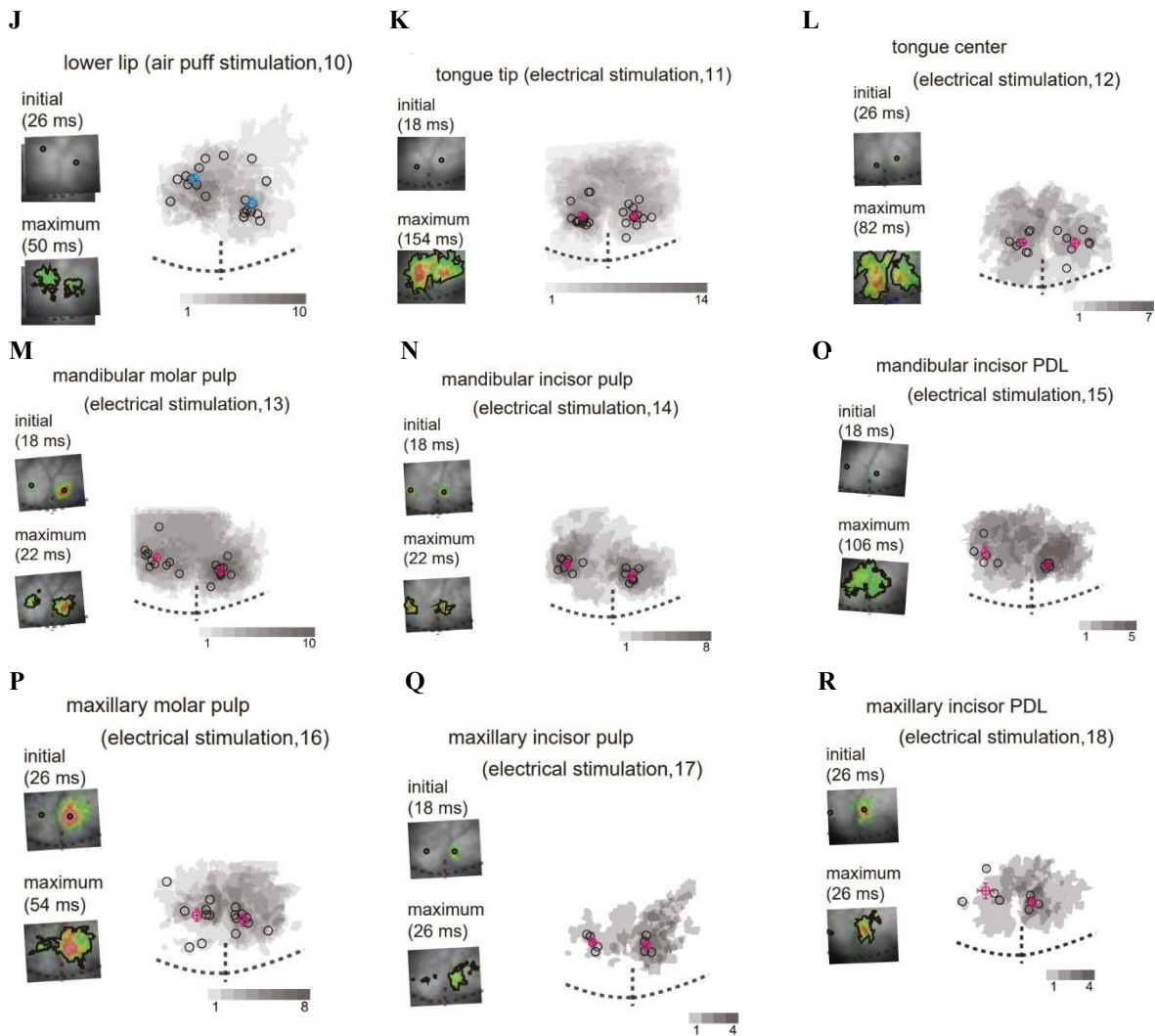
水色は電気刺激，紫色は電気刺激を示す。



1: 眉部電気刺激, 2: 眉部空気刺激, 3: 角膜空気刺激, 4: 耳介空気刺激, 5: ヒゲ部電気刺激, 6: ヒゲ部空気刺激, 7: 鼻尖空気刺激, 8: 鼻腔空気刺激, 9: 下唇電気刺激, 10: 下唇空気刺激, 11: 舌尖電気刺激, 12: 舌背電気刺激, 13: 下顎臼歯歯髄電気刺激, 14: 下顎門歯歯髄電気刺激, 15: 下顎門歯歯根膜電気刺激, 16: 上顎臼歯歯髄電気刺激, 17: 上顎門歯歯髄電気刺激, 18: 上顎門歯歯根膜電気刺激

(2) 各部位および刺激による代表的な大脳皮質の初期応答部位 (各左上) および最大応答範囲 (各左下) に示す。右側の重ね合わせをされた画像は、ランドマークとして鼻裂 (RF), および RF と中大脳動脈 (MCA) の交差点を使用して位置合わせした。黒丸は初期応答を示し, 縦棒と横棒の付いたマゼンタの円は, 平均初期応答の位置と背腹軸と吻尾軸の平均値の標準誤差 (SEM) をそれぞれ示す。重複する最大応答の数は色の濃さで表す。





- A : 眉部への電気刺激に対する皮質応答を示す(n=15)。
- B : 眉部への空気刺激に対する皮質応答を示す(n=10)。電気刺激に対する初期応答部と同領域で見られましたが、初期応答の一部は腹側領域に散在していた。
- C : 角膜への空気刺激に対する皮質応答を示す(n=11)。平均初期反応は、眉部への電気刺激に対する初期反応から吻側腹側領域に位置していたが、角膜の空気刺激に対するそれぞれの初期応答は広範囲に分散していた。5例の初期応答は、眉毛の電気刺激に対する平均初期反応に近い領域で観察されましたが、6例の初期応答は、鼻腔領域の周囲の領域で認めた。
- D : 耳介のエアパフ刺激に対する平均初期応答は、眉部の電気刺激に対する初期応答に近い領域でも認めた(n=3)。
- E : ヒゲ部への電気刺激に対する皮質応答を示す(n=17)。皮質興奮は初期応答から同心円状に広がり、腹側領域に向かってわずかに広がった。電気刺激によって誘発された各初期応答は空気刺激によって誘発されたものよりもコンパクトに位置していた。
- F : ヒゲ部への空気刺激に対する皮質応答を示す(n=13)。電気刺激に対する平均初期応答と近接して位置していた。
- G : 鼻尖への空気刺激に対する皮質応答を示す(n=11)。
- H : 鼻腔粘膜への空気刺激に対する皮質応答を示す(n=8)。
- I : 下唇への電気刺激に対する皮質応答を示す(n=14)。
- J : 他と比較して、下唇に対する皮質応答は、S1 および S2/IOR の比較的背側の領域から開始され、神経興奮はS1 と S2/IOR の両方で各初期応答部から同心円状に広がった。下唇の電気刺激および空気刺激に対する平均初期応答は、S1 および S2/IOR の両方の近い部位で見られた。一部を除いて各初期応答はコンパクトに配置されていた。
- K : 舌尖への空気刺激に対する皮質応答を示す(n=14)。舌尖端への平均初期応答は、S1 および S2/IOR の両方において舌の中央部分に反応する反応よりも吻側に位置していた。
- L : 鼻腔粘膜への空気刺激に対する皮質応答を示す(n=7)。
- M : 下顎臼歯歯髄への電気刺激に対する皮質応答を示す(n=10)。S1 および S2/IOR の両方において明確な皮質応答を誘発した。
- N : 下顎門歯歯髄への電気刺激に対する皮質応答を示す(n=8)。臼歯部歯髄同様S1 および S2/IOR

の両方において明確な皮質応答を認めた。

- O : 下顎門歯歯根膜への電気刺激に対する皮質応答を示す(n=5)。平均初期反応が S1 の最も吻側の部分で認めた。この活性化領域は、下顎門歯歯髓の電気刺激に対する平均初期応答とほぼ重なっていた。
- P : 上顎臼歯歯髓への電気刺激に対する皮質応答を示す(n=8)。S1 の皮質反応は弱く散在していたが、S2/IOF の皮質反応はかなり一貫して認めた。
- Q : 上顎門歯歯髓への電気刺激に対する皮質応答を示す(n=4)。
- R : 上顎門歯歯根膜への電気刺激に対する皮質応答を示す(n=4)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yuki Kirihiro, Manabu Zama, Satoshi Fujita, Shouhei Ogasawa, Shuichi Nishikubo, Morio Tonogi, Masayuki Kobayashi	4. 巻 76
2. 論文標題 Asymmetrical organization of oral structures in the primary and secondary somatosensory cortices in rats: An optical imaging study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asymmetrical organization of oral structures in the primary and secondary somatosensory cortices in rats: An optical imaging study	6. 最初と最後の頁 1 2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/syn.22222	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 桐原祐喜, 坐間学, 永島利通, 木村有貴, 中島淳哉, 西久保周一, 篠塚啓二, 外木守雄
2. 発表標題 嗅脳溝と中大脳動脈を基点としたラットの体部位局在地図について.
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------