

## 学位研究紹介

## 歯の移動に伴う三叉神経脊髄路核におけるFos蛋白の分布に対するモルヒネの効果 Effects of morphine on the distribution of Fos protein in the trigeminal subnucleus caudalis neurons during experimental tooth movement of the rat molar

新潟大学歯学部歯科矯正学教室

相原 義憲

Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry,  
Niigata University  
Yoshinori Aihara

キーワード：痛み，Fos蛋白，三叉神経脊髄路核，歯の移動

## 緒言

矯正臨床において矯正装置装着後，患者はしばしば痛みや不快感を訴えるが，これらの異常な感覚は通常一過性のもので経日的に減少し，最終的には消失する。歯の矯正移動は豊富な知覚神経支配を受けている歯根膜の組織改造を伴うことが知られている。したがって，歯の矯正移動により歯根膜神経に何らかの変化が生じていることが容易に想像され，また，これまでの動物実験では，歯の移動時には歯根膜神経の分布の変化や多機能を有する神経ペプチドの出現・消失，さらには神経終末におけるある種の蛋白の一過性の発現などが起こることが示されている。さらに，歯の矯正移動が歯根膜神経のみならず，その中枢投射領域においても変化をもたらす，このことが歯の移動時に出現する感覚異常に密接に関連していることも考えられる。しかしながら，これまで実験的な歯の移動時の歯根膜神経の変化をとらえた報告はなされていないが，歯根膜神経の中枢神経系での投射領域の変化についてはほとんど検索されていない。

Fos蛋白は前癌遺伝子の一つである*c-fos*遺伝子産物である。このFos蛋白は中枢神経系における神経活性化のマーカーとして用いられ，痛みをはじめとする種々の感覚刺激，痙攣，薬剤等の刺激，さらにはストレスなどに反応して，一次ニューロンの投射ニューロン（二次ニューロン）群にこの蛋白が一過性に出現することが知られている。また，脊髄神経系では侵害受容性一次ニューロ

ンは脊髄後角の表層に投射し，ここで二次侵害受容ニューロンとシナプスを形成することが知られているが，三叉神経系においては，この三叉神経脊髄路核尾側垂核が脊髄後角に相当する。そこで，本研究では実験的に歯を移動させた際の三叉神経脊髄路核におけるFos蛋白の発現・消失過程を免疫組織化学的に検索した。またFos蛋白発現に対するオピオイドの影響を，モルヒネとその拮抗薬であるナロキソンを用いて検討した。

## 材料と方法

実験動物として6.5週齢Wistar系ラットを用いた。Waldoの方法に準じ，右側上顎第一，第二臼歯間にゴム片を挿入し，実験的に歯の移動を惹起させ，移動開始0（挿入直後），1，2，4，12，24時間後に屠殺した（実験群）。対照実験として，ゴム片を挿入しない無処置動物（無処置群），吸入麻酔の影響を調べるために，麻酔のみを行ったもの（麻酔対照群），実験手技の影響を除くために，ゴム片の挿入をせず，開口のみさせたもの（対照群），三叉神経脊髄路核におけるFos陽性ニューロンの発現が歯の移動中の初期反応によるものか否かを検討するために，ゴム片を挿入直後に外したもの（偽処置群）を用いた。いずれの実験でも，右側を実験側，左側を反対側とした。またオピオイドの効果は，塩酸モルヒネ（3，10mg/kg），塩酸ナロキソン（2mg/kg）および塩酸モルヒネ（10mg/kg）と塩酸ナロキソン（2mg/kg）の両者，対照実験として同量の生理食塩水を歯の移動30分前に腹腔内投与した。いずれの動物も麻酔2時間後に屠殺した。灌流固定後，脳幹を取り出し，ABC法を用いてFos蛋白の免疫染色を施した。観察部位として，侵害受容経路の中継核である三叉神経脊髄路核尾側垂核を選択し，門（obex）の吻側400 $\mu$ mから尾側600 $\mu$ mの間の200 $\mu$ m間隔の切片で，切片1枚あたりのFos陽性ニューロンの数を計測し，統計処理を行った。

## 結果と考察

無処置群ではFos陽性ニューロンをほとんど発現せず，また左右差を認めなかった。麻酔対照群は無処置群と比較して，有意差はなく，Fos陽性ニューロンの発現に吸入麻酔はほとんど影響しないと考えられた。対照群のFos陽性ニューロン数は無処置群のものより有意に大きかったが，左右差はなかった。これは口唇のような口腔周囲部への刺激による反応と考えられた。偽処置群のFos陽性ニューロン数は対照群と比較して有意差および

左右差はなかった。このことから、歯牙移動2時間後の実験側三叉神経脊髄路核のFos陽性ニューロンは第一および第二臼歯に加わる慢性的な力により引き起こされたことが明らかとなった(図1)。歯の移動におけるFos陽性ニューロン数は1~4時間で同側の三叉神経脊髄路核で有意に増加し、その数は移動後2時間で最大値に達し、それ以降徐々に減少した。反対側の表層と腹側部にもFos陽性ニューロンは発現したが、その数は実験側より有意に少なかった(図2)。Fos陽性ニューロンの吻尾側の分布パターンは両側とも門(obex)付近に集中していた。モルヒネ(3, 10mg/kg, i. p.)投与により、Fos陽性ニューロン数は実験側三叉神経脊髄路核の表層で濃度依存的に著しく減少した。モルヒネ投与の影響はナロキソン(2mg/kg, i. p.)投与により拮抗され、ナロキソン投与群では実験側においてFos陽性ニューロンの発現を高めた(図3)。

本研究結果は、Fos陽性ニューロンの出現・消失経過が、矯正治療を受ける患者の痛みや不快感という臨床的経時変化を反映していることを示した。また、Fos陽性ニューロンの出現がモルヒネ投与により濃度依存的に抑制されたこと、さらにその効果がナロキソン投与により拮抗されたことから、歯の移動刺激が侵害刺激として三叉神経脊髄路核、とくに三叉神経脊髄路核尾側亜核に作用することを明らかにした。

(Brain Research 819(1999)48-57 Y. Aihara et al.)

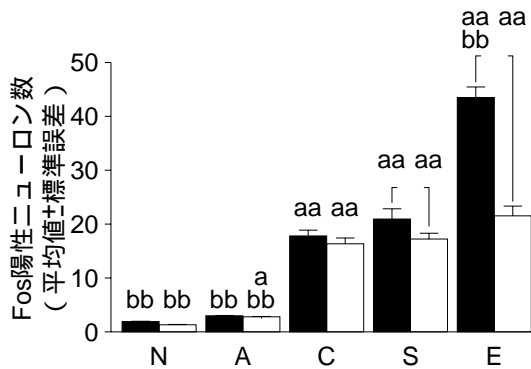


図1 無処置(N), 麻酔対照群(A), 対照群(C), 偽処置群(S), 実験群(E)における麻酔2時間後のFos陽性ニューロン数。 は実験側, は反対側を示す。グラフ上の\*\*p<0.01, \*p<0.05は同一群間の実験側と反対側間での有意差を示し, aa p<0.01, a p<0.05は無処置群と他の群間, bb p<0.01は対照群と他の群間との有意差を示す。

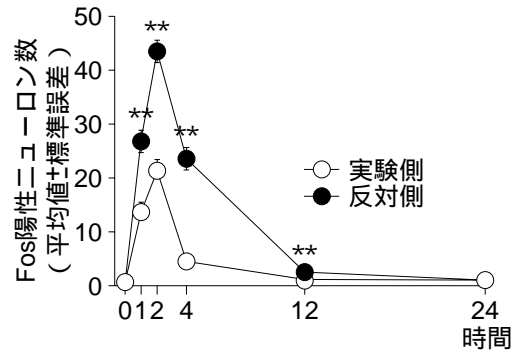


図2 三叉神経脊髄路核尾側亜核に出現したFos陽性ニューロンの経時変化。 \*\*p<0.01は歯の移動後1,2,4,12時間後における実験側と反対側間での有意差を示す。

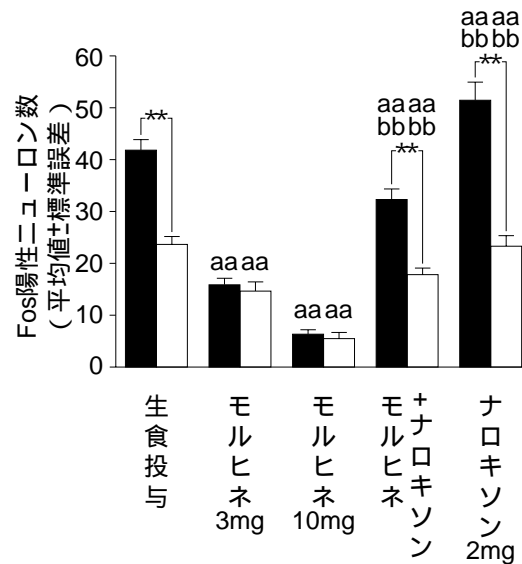


図3 \*\*p<0.01は同一群間の実験側と反対側間での有意差を示し, aa p<0.01, a p<0.05は生理食塩水投与群と他の群間, bb p<0.01はモルヒネ10mg群とナロキソン投与群間での有意差を示す。