

## 1. 総体的評価

本学術フロンティア研究は、すでに顎顔面領域の難治性疼痛および異常顎舌運動について、永い研究履歴と高いレベルの研究を有する2講座を主体として、従来の研究をさらに発展させるとともに、味覚や咀嚼障害などの分野で新たな試みを開始しており、今後の発展が大いに期待できる研究であるといえる。一部では、研究が緒に就いたばかりのものや研究途中にあるものもあるが、さらにこれらの研究が継続されることを期待したい。以下に、各研究分野の成果の概説と評価を試みた。

## 2. 味覚研究について

味覚の研究については、これまで多くの神経科学研究があるが、本学術フロンティア研究では、特に大脳皮質における味覚受容機構の解明に焦点を絞って新しい研究を開始している。注目されるのは、光学計測、パッチクランプ法、共焦点レーザー顕微鏡、PETなどの各種の最新機器を用いた研究手法により、ミクロからマクロの各レベルで着々と成果を上げている点である。特に、①ラットなどの動物を用いて味覚刺激による大脳皮質内の興奮伝達の様子を光学計測法により視覚化、②パッチクランプ法による味覚皮質（島皮質）細胞間連絡の興奮伝達にかかわるシナプス受容体の同定とシナプス電流の測定、③共焦点レーザー顕微鏡によるカルシウムイメージング法により、島皮質における局所神経ネットワークの解析、④PETによるヒトの味覚刺激重要受容時における大脳嚢の興奮部位の同定などにおいて成果が得られつつあり、その研究活動は大いに評価できる。今後はこれらの研究がさらに継続的に行われることにより、味覚受容の大脳での神経機構が総合的に解明されることである。また、味覚の研究は我が国に多くの研究者が優れた業績を上げているので、これら先人の業績との関連を考察することが大切になる。本学術フロンティア研究で取り上げられているこれらの研究には大きい期待が持てる。

## 3. 顎運動機能に関する基礎研究

高齢者の増加でパーキンソン病などにより不随意的顎舌運動が生じ、咀嚼障害になるケースが増えており、その対策が求められている。この問題解決ためには、まず異常顎舌運動誘発のメカニズムを解明することが大切であるが、残念なことにこの方面の研究は極めて少ない。その原因として、異常顎運動を生じる機構の一部に大脳基底核の関与があるが、大脳基底核がどのようにして顎運動の調節にかかわっているかの神経機構があまり解明されていないことが考えられる。ことに、大脳基底核の機能には2重抑制の神経機構が関与しており、きわめて複雑なシステムをなしている。この分野の研究の解明には、回路をなす神経細胞の伝達物質のアゴニストあるいはアンタゴニスト投与による2重抑制機構の促進あるいは抑制による解析方法が用いられることが多い。

薬理学教室（越川教授）は、この分野の研究で長い歴史を持っており、薬物投与により誘発される大脳基底核障害に伴った異常顎舌運動を対象とした行動薬理学的研究で、その成果が著名な国際誌に掲載されるなど、国際的に高い評価を得ている。

このフロンティア研究で取り上げられているのは、①トランスジェニックマウスを用いた行動薬理学的研究、②ラット顎運動発現に関与するドパミン機能の解析、③パーキンソン病モデルサルにおける顎運動解析および④Rett 症候群モデルマウスにおける顎口腔機能・呼吸以上の発症メカニズムの4つの研究から構成されている。これ4研究のうち、先ず①の研究では、統合失調症にかかわる遺伝子で、脳の発生に必要とされるニューレギュリンのヘテロ型欠損マウスを用いた実験から、この遺伝子が顎舌運動制御に関与すること、したがってこの遺伝子の異常により異常顎運動が誘発される可能性が示唆された。②の研究では、大脳基底核のドパミン機構の異常によって惹起される不随意顎運動には、線条体腹側部（SNr）の5-HT 受容体がかかわっていることが示された。さらに、側座核のドパミン神経機能の亢進によるラットの不随意口腔運動に関わる受容体機構が解明されつつある。これらの研究は、単に異常顎舌運動のメカニズムに関するだけでなく、広く報酬系の機構が解明される可能性が考えられる。③の研究では、ドパミン神経毒である MPT 投与により片側線条体ドパミン神経系が破壊されたモデルサルでは、障害の反対側で咀嚼することが認められた。この研究はまだ初期の段階にあり、今後の展開を期待したい。④の研究では、咀嚼・嚥下障害を含めた運動機能の協調不全を起こす Rett 症候群について、正常マウスと責任遺伝子 *mecp2* の異常モデルマウスでの MeCP2 陽性細胞の局在を免疫組織学的方法で比較した結果、正常マウスで認められた前頭皮質、視床、視床下部、橋、延髄の MeCP2 陽性細胞はモデルマウスでは認められなかった。これらの相違が運動機能の協調不全に原因である可能性が示唆されている。

上記の研究は、いろいろな脳の障害で惹起される異常顎舌運動について、遺伝子や受容体レベルで解明される可能性を示すものであり、今後のさらなる発展が臨床面からも期待される。

#### 4. 摂食・嚥下運動に関する臨床研究

歯科医療の領域で今日重要な分野を占めているのは摂食・嚥下障害である。このような障害の原因の一つとして、咽頭部の感覚低下の可能性が考えられるが、この点を確認するための手段として、SEP（大脳皮質性体性感覚誘発電位）を利用する方法が試みられている。現状は最初の試行段階にあるが、今後の展開が期待できる興味のある研究である。

#### 5. 神経因性疼痛発症に関する基礎研究

神経因性の疼痛は、歯科領域においても治療の困難な疾患の一つであり、その迅速な対策が求められるが、まずはその原因やメカニズムの解明が欠かせない。この分野の研究については、従来、生理学教室（岩田教授）の研究業績が国際的に高い評価を受けており、この学術フロンティアにおける業績も質および量において他を凌駕するものであり、高く評価できよう。

本研究分野では以下の8つの報告がなされている。①「三叉神経第3枝損傷後に発生する痛覚異常に対する MAP kinase の関与」では、三叉神経領域の侵害刺激を受けた時に、三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）および上部頸髄（C1-C2）ニューロンにおける MAP kinase（ERK）のリン酸化が侵害情報伝達にまず関与することが示された。②「アストログリアの三叉神経因性疼痛発症に対する関与」では、三叉神経切断ラットでアストログリアが疼痛発現に強い促進性の影響を持つことが示された。③「老化に伴う侵害情報処理機構の変化」では、ナロキソン投与下ラットの顔面皮下にカプサイシン投与すると、若年ラットで認められる ERK 陽性細胞の増加が老齢ラットでは認められないことから、老化による疼痛の下行性抑制系機能不全の可能性が示された。④「損傷神経再生過程における異常疼痛発症の神経機構」では、下歯槽神経切断後の神経再生時における疼痛感覚変化を調べた。再支配された受容野では機械的刺激に対する痛覚過敏と熱刺激に対する感覚鈍磨が生じたが、Vcニューロンにも同様な応答変化が生じることが判明した。⑤「口腔顔面に発症する異常疼痛に対する AMPA 受容体の関与」では、AMPA 受容体サブユニットの部分欠損をしたノックインマウスを対象に、疼痛刺激に対する行動的および三叉神経系の組織的变化を調べた。その結果、AMPA 受容体サブユニット GluR2/3 が、この異常疼痛発現に有用な役割を持っている可能性が示された。⑥「口腔顔面の侵害入力による嚥下運動機能の変調機構」では、麻酔ラットを用いて、水嚥下反射に対する侵害刺激の作用を、延髄弧束核の ERK 陽性細胞発現を指標にして調べた。その結果、侵害刺激は弧束核の GABA 陽性細胞を介して嚥下反射を抑制することが示唆された。⑦「顎関節痛の神経機構」では、顎関節腔に起炎物質を注入したモデルラットを用い、迷走神経切断前後の三叉神経上核における C-Fos 陽性細胞発現を調べた。その結果、顎関節痛発症には迷走神経が重要な役割を果たす可能性が示された。⑧「各種麻酔薬の中樞神経系活動の変調機構」では、臨床で使用される propofol の痛覚系に対する作用を調べた。その結果、この麻酔薬は静脈壁の侵害受容器に作用して疼痛を起こすこと及び長時間の投与で術後疼痛を増強する可能性が示された。

以上の研究結果から、神経損傷、顎関節痛などの異常顎顔面疼痛の発症に関して、関与している脳幹部位の同定、その部位における神経細胞やグリア細胞の組織化学的变化、細胞膜受容体の同定および麻酔臨床への知見の応用まで、幅広い研究方法を駆使して最先端の成果を得ていることが明らかであり、高く評価できる。特に、学顔面、口腔の痛みは歯科臨床と関係深い領域であり、今後もさらなる成果を期待したい。

## 6. 難治性口腔顔面痛に関する臨床研究

この研究分野では、①顎関節症と舌痛症について病態と治療効果の関係を、また②顎関節症については、関節腔の洗浄法についての研究がなされている。①の顎関節症研究では、運動療法を中心とした生活指導を行い、症状改善効果の有無との関係を調べているが、効果の不明確な患者では、心理的なストレスが強い傾向が認められた。また舌痛症についても、心理ストレスや免疫・内分泌系の反応を調べた結果、これらの患者では心理ストレスの度合いが強い傾向が認められている。一方②の研究では、歯科用コーンビーム CT の応用による画像支援穿刺法を用いた関節腔の洗浄法は、従来の穿刺法にくらべて関節造影やパンピング両方の初期段階における苦痛緩和に有効であることが示唆された。新しい治療法の開発が有効な治療に繋がる成果であるといえよう。