

学位論文題名

矯正力負荷前後に見られる歯根膜機械受容器と

三叉神経主知覚核ニューロンの応答

学位論文内容の要旨

【緒言】

歯科矯正臨床における問題の1つに歯の移動に伴う不快感がある。患者は装置装着の1～2日後に不快感のピークをむかえ、その後不快感は消退していく。この不快感は主に疼痛によるものである。疼痛閾値の低下は痛覚を司る細い神経線維ばかりではなく、触圧覚を司る太い神経線維によっても中枢で制御されていると考えられている。そこで不快感の原因を解明するため、歯根膜の触圧覚を受容する歯根膜機械受容器に注目し、実験動物を用いて電気生理学的実験と免疫組織学的実験とを行った。

【実験材料および実験方法】

1. 実験材料

実験動物として全身ならびに歯周組織の正常な成ネコ28匹を用いた。

2. 実験方法

(1) 歯の移動実験

ネコ右下側下顎犬歯に100gの矯正力を第2前臼歯を固定源として遠心方向にクローズドコイルスプリングで負荷した。

矯正力の作用期間は臨床的に不快感の増す1日間(1日間実験群)と不快感の消退していく4日間(4日間実験群)とした。左側は対照とした。

(2) 下歯槽神経における神経活動の記録実験

矯正力負荷の期間終了後、麻酔下にネコを脳定位固定装置に背臥位に固定し、体温を保持しながら実験を行った。力刺激は負荷と反対方向に伸展張力で機械刺激装置を用いて加えた。記録は下顎骨下縁部の骨を削除し、実体顕微鏡下で下歯槽神経を機能的単一神経に分離し、白金電極にのせパラフィンプールで乾燥を防ぎながら歯根膜機械受容器の神経活動を記録した。得られた実験結果について応答閾値、潜時、順応性の3項目について検討した。応答閾値は応答が確認できたユニットについて、サウンドモニターとオシロスコープで応答が確認できない値から力刺激の強さを徐々に大きくし、3回の力刺激に対して全て応答が得られた値(N)とした。潜時は機械刺激装置による刺激開始から神経活動を開始するまでの時間(ms)とした。順応性は刺激開始後1秒以上応答の続いていたものを遅順応型、1秒以内に応答の見られなくなったものを速順応型とした。検定にはStudent T検定を用いた。

(3) 三叉神経主知覚核における神経活動の記録実験

下歯槽神経の記録と同様に期間終了後、麻酔下にネコを脳定位固定装置に仰臥位に固定した。力刺激は負荷と反対方向に伸展張力で刺激を加えた。記録は側頭筋を除去した後、頭蓋骨に穴をあけタングステン微小電極を背側へ30°傾斜させながら挿入し、三叉神経主知覚核から歯根膜機械受容ニューロンの活動記録を行

った。得られた結果について応答閾値、潜時、順応性の3項目について検討した。

(4) 免疫組織学的実験

矯正力負荷の期間終了後、ネコを4%パラホルムアルデヒドで灌流固定し、Plank Rychlo液にて脱灰した。下顎犬歯の矢状断凍結切片を作製し、抗PGP9.5抗体を用いてABC法にて免疫染色を施した。対比染色にはヘマトキシレンを用いた。染色された切片を光学顕微鏡で観察し、神経線維・神経終末の様相を観察した。

【実験結果】

(1) 下歯槽神経における神経活動の記録実験

下歯槽神経から総計110ユニットの応答が得られ、対照群は73ユニット、1日間実験群は13ユニット、4日間実験群は24ユニットであった。分析の結果、応答閾値、潜時は1日間実験群、4日間実験群ともに有意($p<0.01$)に上昇した。また実験期間を通じて遅順応型反応を示すニューロンの割合が減少し、速順応型反応を示すニューロンの割合が増加した。

(2) 三叉神経主知覚核における神経活動の記録実験

三叉神経主知覚核から総計85ユニットの応答が得られ、対照群は61ユニット、1日間実験群は13ユニット、4日間実験群は11ユニットであった。分析の結果、三叉神経主知覚核においては1日間実験群の応答閾値が有意($p<0.05$)に上昇した。潜時に有意差は見られなかった。下歯槽神経と同様に実験期間を通じて遅順応型反応を示すニューロンの割合が減少し、速順応型反応を示すニューロンの割合が増加した。

(3) 免疫組織学的実験

対照群では根尖側1/3に神経線維が密に分布しており先の膨らんだ多樹枝状の神経終末を認めた。一方、1日間実験群では歯根膜細胞や神経線維の数の減少といった変性像が見られ、4日間実験群では根尖部圧迫側で無細胞帯を認め、神経線維・神経終末の消失や断裂がみられた。また無細胞帯の周囲では顆粒状に染色された神経終末が観察された。

【考察】

電気生理学的実験結果と免疫組織学的実験結果から、矯正力負荷による歯根膜機械受容器の応答閾値が上昇した理由としては、次の二点が考えられる。第一に根尖部付近で応答閾値の低い受容器が矯正力の負荷により消失したり、断裂したこと。第二に歯根膜線維-神経終末の崩壊によるものであり、歯冠に加えた力刺激が正確に受容器に伝達されていないことが考えられる。歯根膜線維-神経終末複合体の崩壊は、根尖側圧迫側の無細胞帯周囲で顆粒状に染色された神経終末によって確認された。潜時の延長は根尖部圧迫側付近における神経線維・神経終末の消失や断裂により歯冠に対する力刺激が正確に受容器まで伝達されていないためと考えられる。また遅順応型反応を示すニューロンの割合が減少したのは、本来この刺激方向に最適方向を持ち、伸展に対し持続型の反応を示す一群の受容器が消失したためと考えられる。その結果、他の方向に至適方向を持つ受容器が応答し、至適方向を外れて応答したために速順応型反応を示す歯根膜受容器の割合が増加したものと考えられる。

応答閾値と潜時の経日変化についてみると、下歯槽神経では矯正力負荷1日目、4日目と徐々に上昇していた。一方、三叉神経主知覚核では矯正力負荷1日目をピークに上昇し、4日目では対照よりも高いが下降していた。末梢での記録と中枢での記録に差がでたのは二次ニューロンあるいはさらに上位の中枢において持続的刺激に対する順応が生じ、矯正力負荷1日目で上昇していたものが4日目では下降したのと考えられる。

以上の結果から、矯正力の負荷により歯根膜機械受容器の応答特性が1次および2次ニューロンレベルで変化することが明らかになり、これは矯正力負荷による圧迫側歯根膜内の神経線維・神経終末の変性が原因であると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 赤 池 忠
副 査 教 授 中 村 進 治
副 査 教 授 吉 田 重 光

学 位 論 文 題 名

矯正力負荷前後に見られる歯根膜機械受容器と 三叉神経主知覚核ニューロンの応答

審査は、審査員が全員出席のもとに、申請者に対して、口頭試問により、提出論文の内容とそれに関連した学問分野について行われた。

歯列矯正に当たっては、歯槽骨、歯根膜、血管、神経など歯を取り巻く組織構造に重大な変化が生じていると考えられるが、その機序については不明な点が多い。その際負荷1～2日後にピークを迎える不快感があり、その後徐々に消退していく。本研究はネコ下顎犬歯の遠心移動実験を行い、矯正力負荷の初期段階に歯根膜機械受容器の生理機能及び構造にどのような変化が生じているかを明らかにする目的で行われた。矯正歯に伸展刺激を加えて末梢感覚神経及び中枢感覚神経核ニューロンより電気生理学的手法を用いて神経応答を観察し、また神経細胞特異抗原を用いてその構造変化を免疫組織学的に検討したものである。

【実験材料ならびに実験方法】

1. 矯正力負荷条件

健康な成ネコ28匹を用い、矯正用クローズドコイルスプリングを用いて右側下顎犬歯を第2前臼歯を固定源として近心から遠心に牽引した。犬歯臨床的歯頸線の約2mm歯頂側よりのところにつけた溝と第2前臼歯のリングボタンを結紮固定し、荷重の大きさを100gに調節した。荷重の作用期間については臨床的に不快感の増す1日間または不快感の消退していく4日間とした。左側は対照とした。

2. 電気生理学の実験方法

所定の負荷期間終了後、硫酸アトロピン、クロルプロマジン、塩酸ケタミン麻酔下に実験ネコを脳定位固定装置に背臥位に固定した。下歯槽神経を剖出し機能的単一神経に分離した後、白金単極電極にのせ、神経活動の記録を行った。刺激は、立ち上がり時間100ミリ秒・持続時間3秒の力刺激を実験歯に矯正力と反対（近心）方向に加え、張力は0.01～0.9Nの範囲で変化させた。脳定位固定装置に腹臥位に固定し、後頭および側頭筋を除去した後、頭蓋骨に孔を開け、直径0.3mmの先端を除いて絶縁したタングステン微小電極を尾側に30度傾斜させて挿入し、上記の刺激下で三叉神経主知覚核ニューロン応答を記録した。刺激張力と応答信号はADコンバータで精度12ビット、サンプル

周波数10KHzで量子化してコンピュータに取り込み解析した。

3. 免疫組織学的実験方法

所定の負荷期間終了後、灌流固定・脱灰を行い通法に従い凍結切片を作製し、PGP9. 5抗体を用いてABC法にて神経細胞質の免疫染色をして光学顕微鏡下に神経終末を観察した。

【実験結果】

1) 電気生理学的実験

下歯槽神経から110ユニットの記録が得られ、対照群93%は持続型の応答を示した。矯正力負荷により応答閾値は負荷後1日目、4日目と徐々に上昇し有意差 ($p<0.01$) が認められた。潜時は1日目、4日目と有意 ($p<0.001$) に長くなった。持続型の応答の占める割合が82%へ減少した。

三叉神経主知覚核から85ユニットの記録が得られ、対照群では85%が持続型の応答を示した。矯正力の負荷により応答閾値は負荷後1日目で有意差 ($p<0.05$) が認められた。持続型の応答の占める割合が77%へ減少した。

2) 免疫組織学的実験

光学顕微鏡下で歯根膜神経線維を観察したところ対照群では歯根尖側1/3に神経線維が密に認められた。実験群では負荷後1日目で圧迫側歯根膜内の神経線維の分布が疎になっており、負荷後4日目では圧迫側歯根膜内に無細胞帯を認め、その周囲には顆粒状に染色された神経線維が認められた。

【結論及び考察】

1. 下歯槽神経および三叉神経主知覚核の実験結果は、矯正力の負荷により応答閾値、潜時が有意に延長し、持続的応答を示すユニットは減少することを示している。

2. 根尖部1/3付近に多数の認められた神経線維が、矯正力負荷後分布が疎になり、さらに無細胞帯が出現し神経線維が消失しているのが認められた。

以上の観察から矯正力負荷により圧迫側の歯根膜機械受容器が変性消失し、持続的応答を示すユニットが減少したと考えられる。これはLindenらの歯根膜にはただ1種類の伸展受容器が存在しており、これは方向特異性を持ち至適方向以外の伸展刺激に対しては速順応型の反応を示すとの結論と一致している。

論文の審査にあたって、論文申請者による研究の要旨の説明後、研究内容及びその関連事項、さらに本研究の独創性、今後の発展性などについて種々質問がなされた結果、本論文は歯に矯正力を加えた際の歯根膜機械受容器の初期変化について詳細に検討しており、これからの矯正歯科臨床に資するものであると判断された。よって申請者は博士（歯学）の学位を授与される資格をもつものと認められた。