

氏名(本籍) : 佐藤 大 介

学位の種類 : 博士 ( 歯 学 )                      学位記番号 : 歯博第710号

学位授与年月日 : 平成27年3月25日                      学位授与の要件 : 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科(博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目 : Distribution of TRPVs, P2X3 and parvalbumin in the human nodose ganglion (ヒト迷走神経下神経節における TRPVs, P2X3 及び parvalbumin の分布について)

論文審査委員 : (主査) 教授 市川 博 之  
教授 佐々木 啓 一                      教授 笹野 高 嗣

## 論文内容要旨

迷走神経下神経節は嚥下反射の際の感覚受容部である咽喉頭粘膜を支配し、そこに存在する TRPV1や2, P2X3, PV といった様々な神経化学物質は温度や酸, 機械刺激を受容するレセプターとして機能する神経化学物質である。これらの神経化学物質の迷走神経節での分布は近年の研究でラットやマウス等では明らかにされてきているがヒトに及んでは未だ不明である。そこで本研究ではヒト迷走神経下神経節とそこから咽喉頭へいたる咽頭枝, 上喉頭神経及び咽喉頭蓋粘膜面でのこれらの神経化学物質の分布を調べることにより嚥下反射との関連性を解明する事を目的とした。試料には神経変性疾患が死因ではない検体4名から取り出したヒト迷走神経下神経節と咽頭枝, 上喉頭神経及び咽喉頭蓋粘膜を用いた。

初めに肉眼的な所見を取ったところヒト迷走神経下神経節は縦長の紡錘型をしており, 長さは個人差はあるが1/4から咽頭枝が, 下半分から上喉頭神経が分岐していることが共通であった。試料をザンボニー固定により2重固定した後, 8 $\mu$ の凍結切片を作成し上記の神経化学物質をABC法で免疫染色した。尚免疫染色をする前に同一検体のヒト迷走神経下神経節についてはニッスル染色を行い, 細胞核の委縮や濃縮等が無く神経変性が無いことを確認した。免疫染色の結果, TRPV1はヒト迷走神経下神経節の細胞の約89%に存在し, 陽性の神経細胞体の近傍には陽性の神経線維も確認された。TRPV2は約36%の細胞に存在し, 陽性の神経細胞体から伸びている軸索も確認できた。P2X3は約94%の細胞に存在し, 他のレセプターに比べ陽性細胞の神経線維が至る所に豊富に確認された。PVは約30%が陽性細胞であった。どのレセプターの陽性細胞も大きさはレセプターの種類によらず小型が3割, 中型が半数強, 大型が1割程度であり, 各々の共有関係も示唆されることが判った。また陽性細胞のみならず陰性細胞も含めたヒト迷走神経下神経節に存在する全ての細胞を大きさ別に分類してもこの傾向は同様であり, レセプターの有無によらず大きさの分布は一樣の比率であることが明ら

かになった。また喉頭蓋粘膜では粘膜上皮内及び血管，導管周囲に TRPV2陽性神経線維が，咽頭粘膜では粘膜上皮下及び及び導管周囲に確認された。また咽頭や喉頭蓋への枝である咽頭枝や上喉頭神経横断面には TRPV1， TRPV2， P2X3及び PV の全ての陽性神経線維が豊富に確認された。このことからヒト迷走神経下神経節に存在する細胞は咽頭蓋粘膜の1次感覚ニューロンとして温度，酸，機械刺激等を伝達し嚥下反射へと繋げている事が示唆され，今後健常者と接触嚥下障害者のこれらの細胞の分布の相違を調べることで単一或は複数種類の刺激を与えた効率的な接触嚥下リハビリのプログラム構築が期待される。

## 審査結果要旨

迷走神経下神経節は嚥下反射の際の感覚受容部である咽頭蓋粘膜を支配し，そこに存在する TRPV1や TRPV2， P2X3， PV などの神経化学物質は温度や酸，機械刺激を受容するレセプターとして機能する。本研究ではヒト迷走神経下神経節とそこから咽頭へ至る咽頭枝，上喉頭神経及び咽頭蓋粘膜面でのこれらの神経化学物質の分布を調査し，それらと嚥下反射との関連性を解明する事を目的としている。

試料には神経変性疾患が死因ではない検体4名から取り出したヒト迷走神経下神経節と咽頭枝，上喉頭神経及び咽頭蓋粘膜を用いている。試料をザンボニー固定により2重固定した後，8 $\mu$ mの凍結切片を作成し上記の神経化学物質をABC法で免疫染色している。

その結果，以下の点を明らかにしている。①肉眼的所見として，ヒト迷走神経下神経節は縦長の紡錘型をしており，長さに個人差はあるが上部1/4から咽頭枝が，下半分から上喉頭神経が分岐していることが共通であった。② TRPV1はヒト迷走神経下神経節の細胞の約89%に存在し，陽性の神経細胞体の近傍には陽性の神経線維も確認された。③ TRPV2は約36%の細胞に存在し，陽性の神経細胞体から伸びている軸索も確認できた。④ P2X3は約94%の細胞に存在し，他のレセプターに比べ陽性細胞の神経線維が至る所に豊富に確認された。⑤ PV は約30%が陽性細胞であった。⑥いずれのレセプターの陽性細胞も大きさはレセプターの種類によらず小型が3割，中型が半数強，大型が1割程度であり，各々の共有関係が示唆された。⑦ TRPV2陽性神経線維は，喉頭蓋粘膜では粘膜上皮内及び血管，導管周囲に，咽頭粘膜では粘膜上皮下及び導管周囲に確認された。⑧咽頭や喉頭蓋への枝である咽頭枝や上喉頭神経の横断面には TRPV1， TRPV2， P2X3及び PV の全ての陽性神経線維が豊富に確認された。

以上の結果，ヒト迷走神経下神経節に存在する細胞は咽頭蓋粘膜の1次感覚ニューロンとして温度，酸，機械刺激等を伝達し嚥下反射に関与する可能性について示唆している。今後，健常者と接触嚥下障害者について，これらの細胞の迷走神経下神経節における分布の相違を調べることにより単一或は複数種類の刺激を与えた効率的な接触嚥下リハビリテーションのプログラム構築に繋がることが期待される。

本論文は，嚥下のメカニズムに関する理解を大きく前進させるものと評価でき，臨床的にも大きな意義があると判断される。よって本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。