

# 論 文 要 旨

交感及び副交感神経性血流調節の  
歯肉部位特異性と相互作用

令和 4 年 度  
北海道医療大学大学院歯学研究科

岡田 悠之介

## 【諸言】

歯肉の血流動態は歯肉の免疫力の向上や創傷の治癒に重要な因子の一つある。これらの歯肉の機能は細菌の侵入を防ぐ防御機構及び歯を支持するための接着機構とされており歯間乳頭, 遊離歯肉と付着歯肉で異なることが報告されているが, 歯肉の血流動態と機能特性との関係は明確にされていない。しかしながら, 自律神経系の乱れは歯肉の機能障害にしばしば伴うことが知られている事から, 自律神経を介する血流動態は歯肉の機能の良否に密接に関わることが示唆される。

これまでに, 口腔顔面領域には希有な副交感性血管拡張線維[コリン及び血管作動性腸管ペプチド (VIP) などの非コリン作動性]と交感性血管収縮線維が存在することが明らかになっている。また, これらの線維を介する血管反応は, 顕著な血流変化を誘発する事から, 同領域の血流動態と機能の特徴づける重要な因子の一つとして考えられる。

そこで, 本研究では歯肉の各部位 (歯間乳頭, 付着歯肉及び遊離歯肉) の自律神経性血流調節と機能特性との関連性を明らかにすることを目的とし, 1) 副交感神経と交感神経を介する自律神経性血流調節の部位差と 2) 両神経の相互作用について, ウレタン深麻酔・人工呼吸下に迷走神経と交感神経を切断したラットを用いて検討した。

## 【方法】

### 1. 実験動物・実験準備

実験には Wistar 系雄性ラット (9-16 週齢, 295-425 g) を用いた。ラットは, ウレタン麻酔下で片側の大腿静脈 (薬物投与用) と大腿動脈 (体幹血圧と脈拍数測定用) にカテーテルを留置し, 気管切開後, 臭化パンクロニウムにより筋弛緩を得て人工呼吸管理を行なった。

### 2. 歯間乳頭, 付着歯肉及び遊離歯肉の血流の測定

血流変化は二次元血流計 (レーザースペックルイメージング血流計) とレーザードップラー血流計を用いて測定した。また, 血管の拡張或いは収縮度の指標である血管コンダクタンスは以下の式によって算出して評価した。

$$\text{血管コンダクタンス (a. u. /mmHg)} = \text{血流量 (a. u.)} / \text{体幹血圧 (mmHg)}$$

全ての測定結果はデータ収集システムの (LabScribe2) を用いて記録し, 各パラメータの変化量 ( $\Delta$ ) は非刺激状態の基準値と刺激後 5 分間における最大値との差を算出して評価した。

### 3. 舌神経の求心性電気刺激による副交感神経の活性化と頸部交感神経幹の末梢性電気刺激

副交感神経を反射的に活性化するために、舌神経の中枢側に双極電極を留置し、電氣的に刺激した。また、頸部交感神経幹は末梢性に同様の刺激方法を用いて活性化した。舌神経刺激は、0.1 mA, 1-20 Hz, 20 秒間で行った。また、頸部交感神経幹刺激は、0.1 mA, 0.5-5 Hz, 2 分間で行った。

### 4. 使用薬剤

舌神経刺激により誘発される血流変化と自律神経系との関係を明らかにするために、自律神経節遮断薬（ヘキサメトニウムブロマイド）、ムスカリン受容体拮抗薬（アトロピン硫酸塩）、コリン受容体作動薬（アセチルコリンブロマイド）、VIP アゴニスト（AGP-8633）及びVIP アンタゴニスト（AGP-8631）の静脈内投与の影響を検討した。

#### 【結果および考察】

#### 1. 舌神経の求心性刺激が歯肉の血流、血管コンダクタンス及び体幹血圧に与える影響

舌神経の求心性電気刺激は、歯間乳頭、付着歯肉及び遊離歯肉のいずれの血流を刺激頻度依存性に有意に増加させた。また、この血流増加は歯間乳頭、付着歯肉及び遊離歯肉の順で大きかった。一方、舌神経刺激は歯間乳頭と付着歯肉の血管コンダクタンスを有意に増加させたが、遊離歯肉では有意な血管コンダクタンスの変化は認められなかった。体幹血圧は舌神経刺激で有意に増加した。

以上より、歯肉の副交感性血管拡張（血流増加）には部位特異性が存在し、この血流増加は特に歯間乳頭で顕著であることが明らかになった。

#### 2. 歯肉血流に対する自律神経遮断薬とアゴニスト投与の影響

舌神経刺激時の歯間乳頭と付着歯肉の血流及び血管コンダクタンスの増加は、ヘキサメトニウム投与にて約 90%有意に抑制された。また、アトロピン或いはVIP アンタゴニスト投与は舌神経刺激時の両歯肉部位の血流増加をそれぞれ約 50%有意に抑制した。

アセチルコリン投与は、歯間乳頭と付着歯肉の血流及び血管コンダクタンスを有意に増加させたが、その増加量は付着歯肉よりも歯間乳頭で有意に大きかった。一方、VIPアゴニスト投与も歯間乳頭と付着歯肉の血流及び血管コンダクタンスを有意に増加させたが、その増加量は歯間乳頭よりも付着歯肉で有意に大きかった。さらに、アセチルコリンとVIPア

ゴニストの静脈内投与による歯間乳頭と付着歯肉の血流と血管コンダクタンスの増加量の総和は、歯間乳頭が付着歯肉よりも有意に大きかった。

以上より、歯肉の副交感性血流増加にはコリン及び非コリン作動性血管拡張線維が関与していることが明らかになった。また、歯間乳頭の副交感性血管拡張（血流増加）にはアセチルコリンが、付着歯肉の副交感性血流増加には VIP が重要であることが示唆される。また、歯間乳頭と付着歯肉の副交感性血流増加の量的及び質的な差には、歯肉の血管に存在する両受容体レベルでの違いが関連すると考えられる。

### 3. 頸部交感神経刺激が歯肉の血流、血管コンダクタンス及び体幹血圧に与える影響

頸部交感神経刺激は歯間乳頭、付着歯肉及び遊離歯肉のいずれの血流及び血管コンダクタンスを刺激頻度依存性に有意に減少させた。また、この血流減少は遊離歯肉よりも付着歯肉及び歯間乳頭で有意に大きかった。

以上より、歯肉の交感性血管収縮（血流減少）においても部位特異性が存在し、この血流減少は歯間乳頭と付着歯肉で顕著であることが明らかになった。

### 4. 頸部交感神経活動が舌神経刺激時の歯肉の血流増加に与える影響

舌神経刺激（20 s, 0.1 mA, 20 Hz, 2-ms）で誘発される歯間乳頭と付着歯肉の血流及び血管コンダクタンスの増加は、頸部交感神経幹刺激（2 min, 0.1 mA, 5 Hz, 2-ms）で有意に抑制された。

以上より、頸部交感神経活動は歯肉の副交感性血管拡張（血流増加）を顕著に抑制することが明らかになった。

## 【結論】

本研究の結果は、歯肉の副交感性血管拡張による血流増加には部位特異性が存在し、この血流増加は特に歯間乳頭で顕著であることを示している。また、これらの神経機序においても歯間乳頭ではコリン作動性が、付着歯肉では非コリン作動性の VIP が重要であるという部位特異性が示唆される。さらに、過度の頸部交感神経活動は歯肉の副交感性血流増加を顕著に抑制することが示され、この抑制作用が歯周疾患の発症機序や病態に対して重要な役割を担っていることが示唆される。