

[最近のトピックス]

三叉神経領域の侵害入力による顎顔面領域の反射機能の抑制作用
- GABA_B受容体を介する中枢抑制機構 -

石井久淑

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

顎顔面領域に生じる痛みは同領域の慢性的な機能障害（咀嚼や嚥下障害）に多く認められる症候であることから（Lobbezoo et al., *Arch Oral Biol* 51 : 713-720, 2006 ; Ertekin et al., *Clin Neurol Neurosurg* 107 : 32-37, 2004）、三叉神経領域の侵害入力はこれら機能障害の病因に密接に関連していることが示唆される。近年、三叉神経領域への侵害刺激（カプサイシン）は嚥下反射を司る脳幹の孤束核のニューロン活動をGABA入力を介して抑制することが報告されている（Tsumijima et al., *J Physiol* 587 : 805-817, 2009）。したがって、これら侵害刺激によるGABA入力系の変調は顎顔面領域の反射機能障害の誘因として重要であると考えられるが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。

近年我々は、孤束核は頸部迷走神経からの求心性入力で生じる咀嚼筋の反射性副交感神経性血管拡張反応に重要であることを明らかにした（Ishii et al., *Brain Res* 1312 : 41-53, 2010）。この反射性血管拡張反応は体幹血圧の低下時においても顎顔面領域の血液供給を担う総頸動脈の血流を増加させることから、全身的な循環動態の変化時において咀嚼筋のみならず、顎顔面領域の血流維持に関与しており、この反射性血管拡張反応の破綻は顎顔面領域の血流障害の一因となることが示唆された（Ishii et al., *Brain Res* 1370 : 145-153, 2011）。

最近、頸部迷走神経の求心性刺激で誘発される咀嚼筋の反射性血管拡張反応は舌や下唇へのカプサイシン投与によって、顕著に抑制されることが明らかになった（Ishii & Izumi, *Am J Physiol*, in press, 2011）。孤束核に対するGABA_A及びGABA_B受容体アゴニスト（ムシモール及びバクロフェン）の微量注入は咀嚼筋の反射性血管拡張反応を顕著に抑制することから、孤束核に対するGABA入力がカプサイシン投与による咀嚼筋の反射性血管拡張反応の抑制に関わることが示唆された。一方、この抑制作用はGABA_B受容体アンタゴニスト（CGP 35348）によって有意に抑制されたが、GABA_A受容体アンタゴニスト（ビククリン）の投与では影響を受けな

った。これは侵害入力による咀嚼筋の反射性血管拡張反応の抑制作用にはGABA_AよりもGABA_B受容体が密接に関連していることを示している。GABA_B受容体はGタンパク質共役受容体であり、細胞膜を過分極させるK⁺チャネルを活性化して、ニューロンの興奮性を長期的に抑制することが知られている（Brooks et al., *J Physiol* 457 : 115-129, 1992）。したがって、三叉神経領域からの侵害入力はGABA_B受容体を介して顎顔面領域の反射機能に関わる脳幹（孤束核など）のニューロン活動を抑制することが示唆され、この中枢抑制機構が諸種の慢性的な機能障害の発症機序や病態に関連していることが推測される。

慢性痛を有する状態でのGABA_B受容体の質的及び量的変化については不明な点が多いが、長期的なGABA入力（Schousboe, *Neurochem Int* 34 : 373-377, 1999）或いは侵害入力（McCarson & Enna, *Neuropharmacology* 38 : 1767-1773, 1999）は中枢神経系におけるGABA_B受容体の発現量を増加させることが報告されている。また、皮膚に対する侵害刺激はFos（最初期遺伝子）とGABA_B受容体に共染色される孤束核のニューロン数を増加させることも明らかにされている（Pinto et al., *Eur J Neurosci* 17 : 1393-1402, 2003）。したがって、これら中枢神経系のGABA_B受容体の可塑的变化が慢性的な痛みに基づく顎顔面領域の反射機能障害の病因に重要な役割を演じているのかも知れない。