

論文審査の結果の要旨

氏名：大原 絹代

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：三叉神経節 TLR4 シグナル伝達が関与する歯髄炎誘導性舌異常疼痛発症の神経機構

審査委員：(主査) 教授 白川 哲夫 ㊞
(副査) 教授 小木曾 文内 ㊞ 教授 今村 佳樹 ㊞
教授 岩田 幸一 ㊞

末梢組織の感染あるいは炎症、様々な化学伝達物質による刺激は、一次求心性神経の侵害受容器の活動性を亢進する。例えば、顎関節に炎症がおこると、顎関節を支配する小型の三叉神経節（TG）細胞から substance P や calcitonin 遺伝子関連ペプチドが放出され、これらの神経ペプチドが顔面皮膚を支配する隣接した TG 細胞の興奮性を増強すると報告されており、TG における細胞間情報伝達が、口腔顔面領域を支配する TG 細胞の歯髄炎発症後の活動性亢進に対して重要な役割を担っている可能性を示している。

これまでの研究で、TG 内の一次求心性神経細胞に存在する Toll-like receptor（TLR）が、神経細胞の興奮性変調に関与することが知られており、特に一次求心性神経細胞で発現する TLR4 は、末梢組織における炎症後の慢性疼痛発症に関与していると考えられている。一方で、heat shock protein 70（Hsp70）は、TLR の特異的な内因性リガンドとして知られ、歯髄炎により、歯髄内に発現することが報告されている。また、transient receptor potential V1（TRPV1）は化学刺激や侵害熱刺激に対する重要なイオンチャネルであり、歯髄の炎症後に TG 細胞で合成された TLR4 が TRPV1 の合成を促し、歯髄炎後に発症する口腔顔面領域の異所性異常疼痛に関与している可能性が示唆されている。

そこで、本研究では、TG 細胞における Hsp70-TLR4 シグナル伝達を介した TG 細胞間の機能連関が、いかなるメカニズムで歯髄炎に起因する舌痛覚過敏を発症するかを解明することを目的とした。

Sprague-Dawley 系雄性ラットの左側下顎第一臼歯歯髄に complete Freund's adjuvant（CFA）を投与し、歯髄炎モデルラットを作成して研究に用いた。歯髄に炎症が引き起こされ歯髄神経が感作されることによって舌に痛覚過敏が誘発されるが、この神経メカニズムを行動学的、免疫組織化学的、分子生物学的および電気生理学的手法を用いて解析した。

さらに、舌の感覚神経における TRPV1 発現の増加が痛覚過敏の発症に関与するかどうかを解明するため、舌に FG を投与し、TG 細胞における TRPV1 発現を CFA 群および Sham 群において免疫組織化学的に検討した。

その結果、以下に示したメカニズムが推察された。

1. 歯髄に炎症が引き起こされると炎症を起こした歯髄内で Hsp70 の産生が亢進する。
2. 歯髄において産生された Hsp70 は炎症歯髄を支配する TG 細胞へ軸索輸送される。
3. 運ばれた Hsp70 はさらに TG 細胞から細胞外に放出される。
4. TG 細胞から放出された Hsp70 は舌を支配する TG 細胞に発現した TLR4 に結合する。
5. Hsp70 が TLR4 に結合することによって、TG 細胞内における TRPV1 の合成が亢進する。

以上、本研究は歯髄炎後の舌の異所性異常疼痛発症機構の一端を明らかにしたものであり、歯内療法ならびに関連歯科医学の分野に寄与するところがあるものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年3月5日