

## 論文審査の結果の要旨

氏名：鈴木安住

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：三叉神経節における MeCP2 を介した TRPV1 合成変調は炎症性舌痛覚過敏発症に關与する

審査委員：（主査） 教授 今村佳樹

（副査） 教授 白川哲夫 教授 岩田幸一

教授 越川憲明

メチル化 CpG 結合タンパク 2 (MeCP2) 遺伝子の突然変異によって引き起こされるレット症候群患者にみられる主要な症状として、呼吸機能の異常、様々な運動障害および神経発達障害などがあげられる。また、レット症候群の患者では痛覚鈍麻が報告されており、MeCP2 が侵害刺激に対する感受性において重要な役割を果たしていることを示唆しているが、炎症や末梢神経損傷のような病的条件下における MeCP2 による痛みの調節機構は不明である。そこで、MeCP2 が三叉神経節 (TG) ニューロンにおける Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) チャンネルの発現調節に關与しているという仮説を立て、本研究において完全フロイントアジュバント (CFA) の注射により舌の炎症性モデルを作製し、舌の熱感受性や痛覚過敏発症に対する MeCP2 と TRPV1 の關係について検討した。

6 週齡の *Mecp2* ヘテロ欠損雌 (*Mecp2*<sup>+/-</sup>) マウスおよび C57BL/6J 野生型雌 (wild) マウスの舌背に CFA を注射し、舌炎モデルを作製した。熱刺激用プローブを用い舌への熱刺激に対する逃避反射閾値 (HHWT) を経目的に計測した。さらに、あらかじめ逆行性トレーサーである Fluoro-Gold (FG) を舌に注射し、CFA 注射後 3 日目に TG における MeCP2 タンパクの半定量解析および FG でラベルされた細胞における MeCP2, TRPV1 の発現変化を免疫組織化学的に解析した。そして、CFA 注射後に TRPV1 拮抗薬である SB36679, Transient receptor potential melastatin 3 阻害薬である liquiritigenin, および anoctamin 1 阻害薬である T16Ainh-A01 を投与し、HHWT を測定した。さらに、CFA 注射後 3 日目に舌での TRPV1 タンパクの半定量解析を行い以下の結論を得た。

1. Wild マウスにおいて、CFA を注射した群では、CFA 注射後 1 日目に生理食塩水群と比較し HHWT が有意に低下した。一方、*Mecp2*<sup>+/-</sup> マウスでは熱感受性が減少しており、wild マウスよりも HHWT が有意に高かった。さらに、*Mecp2*<sup>+/-</sup> マウスでは wild マウスとは異なり、舌への CFA 注射後の HHWT に変化が現れなかった。
2. Wild マウスに CFA を注射した群では、CFA 注射後 3 日目で生理食塩水群および無処置の wild (naive) マウス群と比較して、TG における MeCP2 タンパク発現ならびに、FG でラベルされた MeCP2 陽性ニューロンおよび TRPV1 陽性ニューロンの数が有意に増加していた。一方、*Mecp2*<sup>+/-</sup> マウスにおいて生理食塩水および CFA を注射した群では、wild 群において生理食塩水を注射した群または naive 群と比較して FG でラベルされた MeCP2 陽性ニューロン数が有意に少なかった。
3. Wild マウスに CFA を注射した群で、CFA 注射後 3 日目に SB36679, liquiritigenin および T16Ainh-A01 を投与すると、CFA 注射によって引き起こされた HHWT の有意な低下が軽減した。
4. Wild マウスに CFA を注射した群では、生理食塩水を注射した群と比較して、CFA 注射後 3 日目で舌における TRPV1 タンパクの発現が有意に増加した。一方、*Mecp2*<sup>+/-</sup> マウスに CFA を注射した群では、wild マウスに生理食塩水を注射した群よりも TRPV1 タンパク発現が有意に少なかった。

以上のことから、MeCP2 の発現変化が TG ニューロンにおける TRPV1 発現調節に關与している可能性が示された。MeCP2 欠損における疼痛感受性低下のメカニズムのさらなる解明は、レット症候群の病因に新たな光を当てるとともに、レット症候群患者の痛覚鈍麻に対する治療法の開発に役立つと考えられる。これらの知見は、歯科医学並びに小児歯科学の発展に寄与するところ大であると考えられる。

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 28 年 3 月 9 日