

論文の内容の要旨

氏名：玉川 崇 皓

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：舌癌により発症する舌痛覚過敏に対するマイクログリア P2X₇受容体の関与

口腔癌は咀嚼や嚥下などの重要な機能を低下させ、それらの機能が欠如することにより患者のQOLは著しく損なわれる。口腔癌に伴う痛みで苦しむ患者に対して適切な治療とQOLの向上の為に口腔癌に起因する病的疼痛の発症メカニズムを明らかにすることは極めて重要である。神経障害性あるいは炎症性疼痛のメカニズムが口腔癌性疼痛に関与していることは広く知られている。口腔領域に炎症が引き起こされたり三叉神経が傷害を受けると、三叉神経節(TG)ニューロンは強く活性化して興奮性が異常に増加し、末梢神経系が過敏状態に陥る。顔面領域の炎症または三叉神経損傷に引き続き、TGニューロンには高頻度の活動電位が発生し、さらに、高頻度の活動電位は中枢神経系に伝えられ、三叉神経脊髄路核尾側亜核(Vc)に存在する侵害受容ニューロンの興奮性の増強が誘導され、最終的にVc侵害受容ニューロンが感作されることが知られている。顔面領域の炎症、三叉神経傷害や口腔癌モデルラットのVc領域では、マイクログリアとアストロサイトが活性化することが知られている。これまでの脊髄後角(SDH)をターゲットにした研究では、活性化したマイクログリアはbrain-derived neurotrophic factor (BDNF)を放出し、放出されたBDNFはSDHニューロンにおけるtropomyosin受容体キナーゼB(TrkB)と結合し、これらのニューロンの過興奮を引き起こすことが知られている。以上の研究結果を勘案すると、舌の腫瘍が増大するとともにVcにおけるマイクログリアの活性化が亢進し、このメカニズムによってVc侵害受容ニューロンに感作が誘導され、結果的に舌の痛覚過敏を引き起こされる可能性があると考えられる。

P2X₇受容体はアデノシン三リン酸(ATP)受容体ファミリーで重要な役割を持っており、SDHにおける様々な細胞の中でATPと結合することにより活性化する。最近の報告ではマイクログリア上に発現するP2X₇受容体が坐骨神経損傷後のSDHにおけるこれらの細胞の活性化に関与すること、あるいは骨髄腫瘍において知られている。しかしながら、P2X₇受容体を介した情報伝達がどのように癌性疼痛メカニズムに関与するかは完全には理解されていない。そこで本研究ではラット舌に扁平上皮癌(SCC)細胞を舌に接種し舌癌モデルラットを作製し、舌への侵害刺激により引き起こされる頭部引込め反射閾値を解析することにより機械痛覚過敏を行動学的に明らかにした。対照群としてPBSをvehicleとして接種したモデルを用いた。さらにVcに存在するマイクログリアに着目し、活性型マイクログリアおよびP2X₇受容体の発現状態を解析し、P2X₇受容体を介したメカニズムが口腔癌性疼痛に関係しているかどうかを解明することを目的とした。

中枢神経系にはマイクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなどのグリア細胞が存在することが知られている。その中でもマイクログリアは中枢神経系のマクローファージとして存在しており、脊髄後角ニューロンの保護、栄養供給の役割があると言われている。近年、中枢や末梢組織の損傷に反応してマイクログリアが活性化し、活性型マイクログリアの作用によって、二次ニューロンの活動性が亢進して異常疼痛が引き起こされることが報告されている。不活性時のマイクログリアは分岐の多い突起を伸ばしたラミファイド型で存在しているが、活性時には太く短い突起を伸ばしたアメボイド型に変化する。これまでは活性型マイクログリア数を算定した研究が多くみられたが、形態が複雑であるため、活性型グリア細胞数の正確な算出が不可能であると考えられる。そこで、本研究では、活性化マイクログリアのマーカーであるIba-1陽性細胞の出現領域の面積を解析した。

近年の報告によれば、マイクログリアの活性化はアストログリアに比べ非常に早く、受傷後2日目には多くの活性型マイクログリアが出現するといわれている。また、マイクログリアは一度活性化されると長期間にわたって活性化状態が続くことも明らかにされている。本研究においても、マイクログリアの活性化マーカーであるIba1は癌の接種後3日目には有意な発現増加を認め、14日を経過しても活

性化は継続しており、舌癌モデルにおいてもその時間経過は炎症や神経傷害モデルにおける研究結果と同様であると考えられる。

SCCを接種したSCC群あるいはvehicleを接種したPBS群どちらの群も、ともに接種3日後にIba1陽性細胞の有意な平均領域の増大、同時にどちらの群においても有意なMHWTの低下を認めた。さらに、PBS群では接種14日後にMHWTの有意な回復およびIba1陽性細胞の平均領域の有意な減少を示したのに対し、SCC群では接種14日後においても、MHWTの有意な低下およびIba1陽性細胞の平均領域の有意な増大が認められた。このよう結果から、おそらくPBS群では、接種後3日目に局所の炎症が引き起こされ、機械刺激に対する過敏化およびIba1陽性細胞の発現増加が誘導された可能性があると考えられる。一方、SCC群においては接種後3日目においては炎症が引き起こされ、接種後14日を経過すると、癌の浸潤による組織破壊や神経損傷誘導され、MHWTの低下が持続したものと思われる。

また、本研究結果では、SCCモデルラットのVcには多くのIba1陽性細胞発現が認められ、さらにP2X₇受容体アンタゴニストであるA-438079を14日間持続髄腔内投与したところ、SCC接種後初期のIba1発現抑制だけでなく低下したMHWTが有意に回復した。これらの結果は、舌癌に起因する舌痛にはVcにおけるP2X₇受容体を介したマイクログリアの活性化が関与する可能性を示している。このように、舌の癌性疼痛には炎症性疼痛および神経障害性疼痛が関与している可能性が考えられるが、SCC接種後のどの段階から炎症や神経傷害による疼痛から癌細胞そのものに起因した舌痛に移行するのか、あるいは炎症や神経損傷と癌細胞の働きが共同して舌痛が生じるのかを判断する明確な基準が不明なため、舌における癌性疼痛の詳細な発症機構を明らかにするためには、今後さらなる検討が必要であると思われる。

以上により、舌癌性疼痛の初期段階ではP2X₇受容体を介してVcに存在するマイクログリアが活性化し、さらに何らかの作用によってVcの侵害受容ニューロン活動が亢進し、それによって腫瘍が発育、増大し慢性化するに従って病的な舌に異常疼痛が発症する可能性が示された。