

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 越川 憲 明

（副査） 教授 米原 啓 之

教授 今村 佳 樹

教授 岩田 幸 一

口腔癌による痛みは咀嚼や嚥下などの重要な機能を低下させ、患者の QOL は著しく損なわれる。この痛みに対して適切な治療を行う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の癌性疼痛に関与していることは広く知られており、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脊髄後角におけるマイクログリアの活性化に関与することや、骨悪性腫瘍における癌性疼痛への関与が知られている。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、ラットの舌に扁平上皮癌（SCC）細胞を接種して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（MHWT）を解析することで舌癌により発症する舌痛覚過敏を行動学的、免疫組織学的に検討している。

研究には6週齢のFischer系雄性ラット（n = 118）を用い、SCC細胞の懸濁液（SCC細胞 5×10^6 を 0.1 M phosphate buffered saline (PBS) に攪拌したもの）を 30 μ l 26G 針で舌左側縁、先端から 5 mm 後方の位置に接種した。対照として 0.1 M PBS の vehicle を用い、同様の方法で行った。接種後 3, 14 日目で舌に機械刺激を加え MHWT の測定を行い、また同じタイムコースで延髄を摘出し連続凍結切片を作製し、マイクログリア、P2X₇受容体の免疫組織学的解析を行った。マイクログリアの発現量の評価は画像解析ソフト(Image J 1.37v, NIH)を用いて行った。また P2X₇受容体選択的アンタゴニスト (A-438079) を用い、同様の方法で行動学的、免疫組織学的に検討を行った。

その結果、以下の結論を得ている。

1. 舌癌モデルラットの舌の MHWT は SCC 接種により有意に低下した。
2. SCC 接種により三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）における活性型マイクログリア発現が有意に増大した。
3. P2X₇受容体アンタゴニストの持続髄腔内投与により舌癌モデルラットの舌の MHWT は、舌癌の初期では有意な低下の抑制を認めたが後期には有意な変化は認められなかった。
4. 舌癌モデルラットの Vc には多くの活性型マイクログリアが発現したが、この細胞のほとんどには P2X₇受容体が共発現した。
5. P2X₇受容体アンタゴニストの持続髄腔内投与により舌癌モデルラットの Vc における活性型マイクログリアは初期では増大の抑制が認められるのに対し、後期では有意な変化は認められなかった。

以上により、舌の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、腫瘍が発育・増大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。

本研究結果は、舌癌における癌性疼痛の生理学的機序の理解や治療可能性についての基礎的知見を提供するものであり、口腔外科領域をはじめとする癌性疼痛の基礎研究に寄与するところ大と考えられた。

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28年3月9日