

論文審査の結果の要旨

氏名：梶 佳 織

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：下歯槽神経損傷後に発症する顔面部異所性機械痛覚過敏に対する Connexin 43 の関与

審査委員：（主査） 教授 白川 哲夫

（副査） 教授 清水 典佳 教授 岩田 幸一

教授 越川 憲明

下歯槽神経が損傷されると、損傷を受けていない三叉神経によって支配されている口腔顔面領域に異常疼痛が引き起こされるが、その発症機構に関しては不明な点が多く残されている。最近、神経損傷による痛覚過敏の発症機構の一つとして、感覚神経節内における主要なギャップ結合タンパク質である Connexin 43 (Cx43) および衛星細胞の可塑的变化が一次ニューロンの興奮性調節に重要な役割を果たすことがわかってきた。本研究では、この点に注目し、行動薬理的、免疫組織化学的および生化学的手法を用いて下歯槽神経損傷によって誘発されるラットの口髭部皮膚における機械痛覚過敏発症に対して、三叉神経節 (TG) に発現する Cx43 の役割を解明し、下歯槽神経損傷に起因する異所性機械痛覚過敏の新たな治療法の開発に寄与する基礎的データをを得ることを目的とした。

Sprague-Dawley 系雄性ラットを sodium pentobarbital (50 mg/kg, i.p.) で麻酔し、左側咬筋上部顔面皮膚を切開し、下歯槽神経 (IAN) を切断して IAN 切断 (IANX) モデルを作製した。IANX 後、左側上眼瞼部皮膚あるいは口髭部皮膚へ機械刺激を与え、頭部の逃避反射閾値 (MHWT) を測定した。また、口髭部皮膚あるいは下口唇部皮膚に逆行性トレーサー (FG) を注射し、各々を支配する TG 細胞を同定した。本研究では Grial Fibrillary Acid Protein (GFAP) 陽性 (-IR) 細胞または GFAP-IR かつ Cx43-IR (GFAP-IR/Cx43-IR) 細胞に周囲を 1/2 以上囲まれた FG 標識 TG 細胞数をカウントし、発現を定量化した。さらに、IANX ラットの TG 内へ選択的ギャップ結合阻害薬 (Gap27) あるいは衛星細胞活性阻害薬 (Fluorocitrate : FC) を持続投与し、MHWT 測定および GFAP や Cx43 の定量解析を行った。

その結果、以下の結論を得た。

1. IANX 後 1 日目から 14 日目まで、Sham 群に比較して有意な MHWT の低下を示した。また、IANX 後 8 日目、TG 内の Cx43 と GFAP のタンパク量は、Sham 群に比較して有意に増加した。

2. IANX 後 8 日目、GFAP-IR 細胞または GFAP-IR/Cx43-IR 細胞に周囲を 1/2 以上囲まれた FG 標識 TG 細胞数は、TG の三叉神経第二枝領域 (V2) および第三枝領域 (V3) で Sham 群と比較して有意に多かった。特に 199 μm^2 以下の小型 FG 標識 TG 細胞数が有意に増加した。

3. IANX 後 1, 2, 4, 6, 8 日目において上眼瞼部皮膚と口髭部皮膚の MHWT の低下は、TG 内への Gap27 持続投与により有意に抑制された。また、IANX 後の上眼瞼部皮膚と口髭部皮膚の MHWT の低下は IANX 後 4 日目における TG 内への Gap27 単回投与によっても有意に抑制された。

4. IANX 後 8 日目、Gap27 持続投与群の GFAP-IR 細胞で囲まれた FG 標識 TG 細胞数は生理食塩水 (vehicle) 投与群に比べて有意に少なかった。

5. IANX 後 8 日目、三叉神経第一枝・第二枝領域 (V1-V2) および V3 における Cx43 と GFAP のタンパク量増加は、Gap27 持続投与により有意に抑制された。さらに、FC の TG 内持続投与は、Cx43 のタンパク量増加を有意に抑制した。

よって、TG における Cx43 で構成されているギャップ結合を介した衛星細胞の活性化伝播が、IANX 後の口髭部皮膚における異所性機械痛覚過敏発症に重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上、本研究結果は口腔顔面領域における疼痛機構の一端を解明したもので、歯科基礎医学研究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