

## 論文の内容の要旨

氏名：伊藤 玲 央

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：顎関節炎によって惹起される咬筋機械痛覚過敏に対する三叉神経節内 TNF- $\alpha$  の関与

顎関節症 (TMD) 患者はしばしば、顎関節 (TMJ) や顎顔面領域に痛みを訴えて来院することがよく知られている。さらに、多くの TMD 患者では咀嚼運動により顎顔面領域全体にわたって疼痛が増強すること、また咀嚼や嚥下のような口腔顔面機能が明らかに低下するとされている。このようなことから、TMD による口腔顔面領域に引き起こされた運動機能障害は最終的に摂食障害を誘導し、患者の QOL の低下を招くと考えられている。顎関節症に起因する顎顔面痛の適切な治療法を開発するためには、顎関節症に関連する咬筋痛の発症メカニズムを解明することが重要である。

TMJ の炎症は TMJ だけでなく咬筋にも慢性痛を引き起こす。TMJ の炎症が長く続くと、TMJ を支配している三叉神経節 (TG) 細胞の興奮性は著しく増大することによって感作され、高頻度の活動電位が三叉神経脊髄路核尾側亜核や上部頸髄などの上位中枢へ伝達される。さらに TMJ 領域に多くの免疫細胞が現れ、様々なサイトカインや炎症性メディエーターが放出される。その結果、一次求心性神経の感作が進むと言われている。同時に、satellite glial cells (SGCs) は顎顔面の炎症または三叉神経損傷によって TG 内で活性化することが知られている。TG 内の SGCs とニューロンが互いに 10  $\mu$ m 以下に近接していることは、SGCs とニューロンが強固な機能的相互作用を有する可能性がある。SGCs は活性化に伴って細胞体の膨化や突起の短縮などの形態変化を示すことが知られている。活性化型 SGCs は glial fibrillary acidic protein (GFAP) 免疫陽性を示すことが知られ、conexin43 (Cx43) を介して活性化が TG 内に広まることが明らかにされている。これらの報告は、活性化型 SGCs はニューロンと同様に様々な分子を放出して、TG 内の広い領域に分布するニューロンの活動性に影響を与える可能性を示している。

Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) は末梢の炎症組織において産生される主要な炎症性サイトカインのひとつであり、炎症部のマクロファージから放出される TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$  およびリンホトキシン  $\beta$  の3つサブタイプから構成されている。TNF- $\alpha$  は TNF 受容体と結合し、nuclear factor kappa B (NF $\kappa$ B) の核内移行に関与している。これらのことから TNF- $\alpha$  は細胞免疫システムの重要な調節分子としての機能を有すると考えられる。TNF- $\alpha$  は神経節ニューロンからも放出され、グリア細胞に発現する TNF 受容体と結合して神経細胞の興奮性に関与していることも明らかにされている。

以上のことから、著者は、①TMJ に炎症が引き起こされると TG ニューロンの活動性が亢進し、神経節内に TNF- $\alpha$  の放出が促される。さらに、②放出された TNF- $\alpha$  は SGCs の存在する TNF 受容体と結合することによって SGCs の活性化を誘導する。③活性化型 SGCs は咬筋を支配する TG ニューロンの活動性をさらに増加させ、これによって咬筋の機械痛覚過敏が誘導されるという仮説を立てた。

そこで、本研究では TMJ 炎症発症時の TG における TNF- $\alpha$  伝達が咬筋機械痛覚過敏へいかに関与するかを明らかにすることを目的とした。ラット左側 TMJ に炎症起因性物質である complete Freund's adjuvant (CFA) 投与、咬筋に径の太いデジタルフォースゲージまたは径の細いフォンフライフィラメントにより機械刺激を加え、逃避反射閾値を経日的に測定し、咬筋の機械感受性の変化を解析した。また、TG 内 SGCs の活性化と TNF- $\alpha$  の発現は免疫組織化学染色によって調べた。

その結果、TMJ に炎症が引き起こされたラットでは、デジタルフォースゲージによる測定では1日目から3日目まで逃避反射閾値の有意な低下がみられた一方、フォンフライフィラメントで測定した結果に有意な差はみられなかった。このことから、TMJ での炎症は咬筋を覆う上皮ではなく咬筋そのものに機械痛覚過敏を引き起こしたことが示された。さらに、TMJ 炎症群において逃避反射閾値の低下を示した3日目のラット TG 内を免疫組織化学的に検索した結果、SGCs の活性化と TNF- $\alpha$  陽性細胞数が有意に増加していることが明らかになった。

以上の結果は、TMJ 炎症による持続的な咬筋機械痛覚過敏が TG 内 TNF- $\alpha$  シグナル伝達を介した SGCs-TG ニューロン間の機能的相互作用によってもたらされることを示唆しており、TG 内 SGCs または TNF- $\alpha$  の阻害を顎関節炎誘導性の咬筋機械痛覚過敏治療に用いることができる可能性が示された。