

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 小林 真之

（副査） 教授 祇園白 信仁

教授 岩田 幸一

教授 松村 英雄

補綴臨床において、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低下すると言われている。したがって、TMD によって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惹起し、患者の QOL を低下させると考えられており、TMD 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、TMD に関連する咬筋痛の発症メカニズムを解明することが必須である。

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、TNF 受容体と結合し、nuclear factor kappa B (NF $\kappa$ B) の核内移行に関与する。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ている。

そこで本研究では、TMJ 炎症発現時の三叉神経節（TG）内での TNF- $\alpha$  の発現が咬筋機械痛覚過敏とどのように関連しているか明らかにすることを目的とした。

Sprague-Dawley 系雄性ラットの左側 TMJ に生理食塩水に溶解した炎症起因性物質である complete Freund's adjuvant (CFA) を投与し、TMJ 炎症モデルラットを作製して以下の実験に用いた。また、左側 TMJ に生理食塩水を投与したものを対照として用いた。

行動観察実験では、左側咬筋に対して先端が円形で平らな径の太いデジタルフォースゲージを用い、咬筋部を覆う皮膚に対しては、径の細いフォンフライフィラメントを用いて機械刺激を加え、各々の逃避反射閾値（HWT）を7日間経目的に測定し、咬筋および咬筋を覆う皮膚の機械感受性の変化を解析した。免疫組織化学的解析では、CFA 投与4日前に咬筋支配 TG 細胞を標識するために FluoroGold を咬筋に注入した。CFA 投与後3日目に灌流固定し、TG の組織切片標本を作製した。免疫組織化学染色後、TG 内において異所性疼痛に関与することで知られている satellite glial cells (SGCs) のマーカーである glial fibrillary acidic protein (GFAP) と TNF- $\alpha$  の発現数の変化を調べた。

その結果、以下の結論を得た。

1. TMJ 炎症群では、対照群と比較して1日目から3日目まで咬筋への機械刺激に対する HWT が有意に低下した。
2. TMJ 炎症群および対照群とも、顔面皮膚への機械刺激に対する HWT に変化は認められなかった。
3. 3日目において TMJ 炎症群では、対照群と比較して GFAP 陽性 TG 細胞数および TNF- $\alpha$  陽性 TG 細胞数が有意に多かった。

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- $\alpha$  を阻害することにより、顎関節炎によって惹起される咬筋機械痛覚過敏を軽減できる可能性を示すことから、補綴臨床に寄与すること大であると認められた。

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29年3月8日