

論文の内容の要旨

氏名：丸 野 充

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：舌痛症モデルマウスの舌冷痛覚過敏に対する TRPA1 の役割

舌痛症は、口腔粘膜に何ら器質的変化が認められないにもかかわらず口腔粘膜に灼熱感などの痛覚異常が見られる代表的な口腔粘膜疾患である。一般に、舌痛症患者は数ヶ月から数年にわたる口腔粘膜の痛覚異常に苦しむことが多い。過去の研究から、舌神経損傷または口腔粘膜の炎症により、舌投射三叉神経節ニューロンにおいて痛覚の調節に密接に関係する様々な受容体やセカンドメッセンジャーの発現および機能変化が誘導されることが分かっている。その結果、舌投射三叉神経節ニューロンの興奮性が増大し、舌痛覚過敏が引き起こされると考えられている。したがって、舌痛症において発症する痛覚異常においても、舌投射三叉神経節ニューロンの感作により興奮性が増大し、舌痛覚異常が発症することが予想されるが、その詳細なメカニズムに関してほとんど明らかにされていない。

舌に発症する痛覚異常のメカニズムに関する研究は散見されるが、そのほとんどが舌組織損傷や口腔粘膜への起炎物質投与による舌の器質的変化を伴う舌痛覚異常モデルを使用している。そのため、舌の器質的変化を伴わない実際の舌痛症患者に発症する痛覚異常メカニズムの解析には、これらの舌痛覚異常モデルは適当でないと考えられる。最近、2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) の舌塗布により、舌組織に何ら病理学的変化が認められないにもかかわらず舌粘膜に熱痛覚過敏が発症する舌痛症モデルが開発され、その熱痛覚過敏には舌投射三叉神経節ニューロンにおける transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) の発現増加が関与していることが示された。

多くの臨床研究において、舌痛症患者においては熱痛覚のみならず冷痛覚や侵害機械痛覚も変調していることが報告されている。末梢の侵害受容器において発現する transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) は、冷刺激やマスタードによって活性化されるイオンチャネルであり、冷痛覚の受容に関与していると考えられている。また、セリン/スレオニンタンパクキナーゼファミリーに属するマイトジェン活性化タンパクキナーゼ (MAPK) は、感覚ニューロンの興奮性調節に関与する細胞内シグナル伝達および遺伝子発現を調節することが知られており、MAPK ファミリーの一つである p38 は疼痛シグナル伝達の調節において重要な役割を果たすことが報告されている。例えば、炎症組織にて産生されるケミカルメディエーターが細胞内セカンドメッセンジャーを介して p38 のリン酸化を引き起こし、痛覚過敏発症に関与する電位依存性ナトリウムチャネル 1.8 (Nav1.8) の興奮性増大をもたらす。また、末梢神経損傷に起因した神経障害性疼痛患者の後根神経節において Nav1.8 とリン酸化 p38 の発現が増加することが報告されている。さらに、TNBS 舌塗布により発症する舌熱痛覚過敏には、舌投射三叉神経節ニューロンにおける p38 リン酸化を介した TRPV1 の増加が重要な役割を果たしていることが示されている。

しかし、①TNBS 舌塗布による舌痛症モデルマウスにおいて冷痛覚過敏および侵害機械痛覚過敏が発症するのか、②同モデルにおいて、舌投射三叉神経節ニューロンにおける TRPA1 発現が変化するのかについては、全く明らかにされていない。そこで本研究では、口腔粘膜に何ら器質的変化が認められないにもかかわらず口腔粘膜に熱痛覚過敏を発症する舌痛症モデルを作製して以下の実験を行った。

- 1) 深麻酔下にてマウス舌背に TNBS を一時間塗布することによって、舌に何ら器質的変化が認められないにもかかわらず舌粘膜に熱痛覚過敏を発症する舌痛症モデルマウスを作製した。
- 2) TNBS 舌処置後、麻酔深度を一定にした浅麻酔下にて舌背に冷刺激 (35 - 0°C, -1°C/s) および機械刺激 (30 - 55 g, 5 g/s) を与え、逃避反射閾値を経日的に計測した。
- 3) TNBS 舌処置前にあらかじめ逆行性トレーサー (FluoroGold) を舌背注射した後、TNBS 舌処置後 5 日目に灌流固定し、三叉神経節を摘出した。免疫組織化学的手法により FluoroGold 標識 TRPA1 陽性三叉神経節ニューロンを検出し、全 FluoroGold 標識三叉神経節ニューロンにおける TRPA1 陽性三叉神経節ニューロンの割合を算出した。

その結果、TNBS 舌処置後 5 日目から 11 日目まで舌への冷刺激に対する逃避反射閾値は上昇したが (冷痛覚過敏)、機械刺激に対する逃避反射閾値に変化は見られなかった。また TNBS 舌処置後 5 日目、FluoroGold 標識 TRPA1 陽性三叉神経節ニューロン数が有意に増加した。よって、TNBS 舌処置に

よる舌痛症モデルにおいて舌冷痛覚過敏が発症し、舌投射三叉神経節ニューロンにおいて TRPA1 発現が増加していることが示された。この結果は、TNBS 舌処置による舌痛症モデルにおいて発症する舌冷痛覚過敏は舌投射三叉神経節ニューロンにおける TRPA1 の発現増加によって発症したことを示唆しており、TRPA1 シグナルの遮断が舌痛症患者に発症する舌冷痛覚過敏の治療法の有力な候補となる可能性が示された。