

## 論文審査の結果の要旨

氏名：渡 瀬 哲 郎

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Involvement of TRPV1 channel and Connexin 43 expression in trigeminal ganglion neurons in facial hypersensitivity following tooth pulp inflammation

（歯髄炎に起因した顔面皮膚痛覚過敏発症に対する三叉神経節内 TRPV1 および Connexin 43 の関与）

審査委員：（主 査） 教授 浅 野 正 岳

（副 査） 教授 小 木 曾 文 内

教授 今 村 佳 樹

教授 岩 田 幸 一

歯髄炎では、しばしば原因菌の明示が困難となる歯痛錯誤と呼ばれる症状が発症することが知られている。このような症例では、「誤診」や「誤治療」を招く恐れがあり、歯科臨床において大きな問題となっている。この誘因として、「関連痛」や「異所性の疼痛異常」などの異常感覚が考えられるが、発症メカニズムには未だ不明な点が多く、その解明は診査診断精度を向上させることから臨床的に極めて意義深いことである。

歯髄の炎症は、三叉神経節 (TG) 細胞の興奮性を著しく上昇させ、炎症性サイトカインやケミカルメディエーター等を TG 内に放出し、周囲に存在する satellite glial cells (SGCs) を活性化させる。SGCs は、connexin43 (Cx43) などで構成されるギャップ結合を通じて、興奮性の情報を周囲の神経細胞や SGCs に拡散し、これにより異所性疼痛が発現すると考えられている。一方、無髄 C 線維に多く発現する transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) は、炎症により発現が増強することが報告されており過剰に発現した TRPV1 は末梢組織における痛覚過敏あるいは異所性疼痛発現に重要な役割を担っている可能性がある。

そこで本研究では、歯髄炎に関連した異所性痛覚過敏発症における TRPV1 および Cx43 の関与について検索することを目的とした。

ラットの右側上顎第一臼歯歯髄に 50% complete freund's adjuvant (CFA) に浸漬したペーパーポイントを投与し、歯髄炎モデルを作製した。侵害刺激に対する逃避行動の閾値変化は、顔面皮膚に機械刺激 (von Frey filament) あるいは熱刺激 (接触型ヒートプローブ) を与えることにより観察した。TRPV1, glial fibrillary acidic protein (GFAP) および Cx43 の発現変化は、逆行性トレーサーである 10% fluorogold (FG) 0.5  $\mu$ L を皮内投与した後、免疫組織学的に観察した。さらに、TRPV1 アンタゴニストである SB366791 を用いて、機械刺激および熱刺激に対する逃避反射閾値の変化を測定した。

その結果、以下の結論を得ている。

1. CFA 誘導性歯髄炎ラット群における同側顔面皮膚の機械あるいは熱刺激に対する逃避反射閾値は、歯髄炎発症後 1 日目でコントロール群と比較し有意に低下した。
2. 歯髄炎発症後 1 日目において、TG 内では FG 陽性かつ TRPV1 陽性細胞数の有意な増加と、FG 陽性細胞周囲での GFAP 陽性の活性化型 SGCs の増加および Cx43 の発現増強が認められた。
3. TRPV1 アンタゴニストの顔面皮膚内投与によって、機械刺激では 30 分で、熱刺激では 30 分および 60 分で、それぞれ有意な逃避反射閾値低下の回復が認められた。

以上のように、本研究は SGCs の活性化と Cx43 の発現増強、神経細胞における TRPV1 発現増強が、口腔顔面領域での異所性痛覚過敏発症に深く関与している可能性を明らかにし、その発現機構の一端を解明したものであり、歯科保存学ならびに関連歯科臨床分野に寄与するものと考えられた。

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 29 年 3 月 8 日