

論文審査の結果の要旨

氏名：佐藤 有華

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：眼窩下神経損傷モデルラットにおける神経障害性疼痛の発症機構

審査委員：（主査） 教授 小林 真之

（副査） 教授 今村 佳樹

教授 岩田 幸一

教授 白川 哲夫

口腔外科的処置により三叉神経が傷害されると、口腔粘膜や顔面皮膚に神経障害性疼痛が引き起こされることがある。その多くは難治性で治療に苦慮することが多く、神経障害性疼痛の適切な診断および治療法を確立するためには、その発症のメカニズムを解明することが極めて重要である。

本研究では、三叉神経第二枝の枝である眼窩下神経（infraorbital nerve：ION）を傷害することにより引き起こされる神経障害性疼痛モデルラットを作製し、侵害受容ニューロンの興奮性増強に関与するphosphorylated extra-cellular signal-regulated kinase（pERK）と、シナプス伝達に関与し、侵害受容との関与が示唆されているalpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionic acid（AMPA）受容体のサブユニットであるGluR1のリン酸化（pGluR1）の機能的相互作用について、三叉神経脊髄路核尾側亜核（Vc）において調べることを目的とした。

雄性Sprague-Dawley系ラットの左側IONを剖出して腹側半分を結紮したION部分損傷ラット（IONI群）と、神経の剖出のみを行い結紮は行わずに創を縫合したSham群を作製した。行動学的観察に当たっては、左側口髭部皮膚へ機械刺激を与えて頭部逃避反応閾値（HWT）を測定した。免疫組織化学的検討として、まず、IONIもしくはSham処置後3日目の口髭部に、侵害的機械刺激を10分間与えた後のVcにおけるpERK陽性細胞の発現を定量化した。次に、上記と同様の刺激を与えたIONI群において、pERK陽性細胞とpGluR1陽性細胞発現の関係を免疫組織化学的解析によって検討した。また、pGluR1陽性細胞がニューロンであるか否かを検討するため、pGluR1とニューロンマーカーである neuronal nuclei（NeuN）の免疫組織化学的解析を行った。次に、IONI 3日前より、ラットの大槽内にERKリン酸化阻害薬であるPD98059もしくは溶媒を持続投与した群（PD群およびVehicle群）を作製した。PD群とVehicle群における機械刺激に対するHWTの変化と、VcにおけるpERK陽性細胞発現の変化を免疫組織化学的に解析した。さらに、IONIに起因するGluR1とpGluR1タンパク発現量の変化を、Naïve群、IONI群、Sham群、PD群のVcにおいて、Western blot法を用いて検討した。

その結果、以下の結論を得た。

1. IONIにより口髭部への機械刺激に対する痛覚過敏が発症した。
2. IONI後、口髭部への機械刺激により、Vcの三叉神経第二枝領域の侵害受容ニューロンが活性化した。
3. IONIによる機械痛覚過敏は、ERKのリン酸化を阻害することで有意に抑制された。
4. pGluR1陽性細胞はニューロンであり、pERKとpGluR1は機能的に関連する可能性が示された。
5. IONIによりERKのリン酸化が亢進し、引き続いてGluR1がリン酸化され、AMPA受容体を介したVcニューロンの感受性が増大することにより、機械痛覚過敏が発症する可能性が示唆された。

以上の知見より、ION損傷により引き起こされる口髭部の機械痛覚過敏にはERKのリン酸化とGluR1のリン酸化が重要な役割を担っている可能性が示された。

本研究によって得られた知見は、口腔顔面領域における神経障害性疼痛のメカニズムを解明することに寄与すること大であり、口腔診断学の発展に貢献するものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるにふさわしいものと認められる。

以上

平成30年3月7日