

論文審査の結果の要旨

氏名：渡 邊 雅 弘

博士の専攻分野の名称：博士(歯学)

論文題名：Peripheral glial cell line-derived neurotrophic factor promotes the functional recovery of mechanical nociception following inferior alveolar nerve transection in rats

(末梢のグリア細胞由来神経栄養因子はラットの下歯槽神経切除による機械的侵害受容の機能的回復を促進する)

審査委員：(主査) 教授 浅 野 正 岳

(副査) 教授 佐 藤 秀 一

教授 今 井 健 一

教授 岩 田 幸 一

下顎神経の枝である下歯槽神経 (IAN) は抜歯、歯科インプラント埋入などの外科的処置によって損傷されることがあるが、損傷後の感覚機能障害に対する効果的な治療法は確立されていない。損傷神経の末梢端において神経成長因子である Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) が合成され、形態学的に損傷神経の軸索再生および髄鞘形成が促進されることが知られている。そこで、本研究は IAN 損傷後の損傷部位における GDNF の内在性供給源を同定し、GDNF シグナル伝達が顔面痛覚へおよぼす効果について検討した。

実験には 6~7 週齢、雄性的 Sprague Dawley ラットを用いた。左頬部に切開を加え、下顎骨表面を切削して IAN を露出させ、IAN 切除 (IANX) を行い縫合し IANX モデルとした。機械的侵害受容のレベルは、左顔面皮膚に対する機械的刺激によって誘発される頭部引っ込め反射閾値 (MHWT) を測定することにより評価した。IANX 後 5 日目に、IANX 部位の GDNF 量を測定するとともに、損傷 IAN を含む下顎骨の切片標本作製し免疫組織学的解析を行った。つぎに、生理活性物質の持続放出を行う MedGel に 20 μ l の GDNF を混和して IANX 部位へ填入した群を作製し、IANX 後 5 日目に経心的灌流固定を行った。さらに、損傷 IAN の組織学的回復を検証するため、4% FluoroGold (FG) を顔面皮膚に注入し、投与 3 日後に FG 陽性三叉神経節 (TG) 細胞の細胞面積と細胞数を計測した。GDNF 局所投与が侵害受容感覚機能回復に及ぼす影響を確認するために、IANX+GDNF 群へ GDNF family receptor alpha 1 (GFR α -1) 中和抗体 (GFR α 1 Nab) を毎日 IANX 部位へ投与し、MHWT を測定した。また、IANX 後 8 日目に、Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)、TRP vanilloid 1 (TRPV1) または Tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel (Nav1.8) 陽性 TG 細胞における GFR α -1 発現について検討した。

その結果、以下の結論を得ている。

1. IANX により 1 日目から 11 日目まで MHWT が上昇し感覚機能障害が生じた。また GDNF 投与は MHWT を回復させ、これは GFR α 1 Nab 投与により有意に抑制された。
2. IANX 処置後、切除部位の GDNF 量の増加を認め、これはリンパ球、好中球およびマクロファージにより産生された可能性がある。
3. IANX 部位への GDNF 投与により、FG 陽性小型 TG 細胞の有意な増加を認めた。また TG 細胞において GFR α -1 の発現を確認した。
4. IANX 後に GFR α -1 を発現している TRPV1 陽性細胞数は有意に増加した。

以上の結果は、IANX 部位に産生された GDNF が軸索形成と侵害受容性神経の再生を促すことにより、IAN 損傷後の機械的侵害受容の機能的回復をもたらしている可能性を示唆している。この結果は、GDNF の臨床応用の可能性を示唆するものであり、歯周病学ならびに関連歯科領域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 30 年 3 月 7 日