

論文審査の結果の要旨

氏名：古川明彦

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Involvement of endothelin in tongue cancer pain

（舌癌性疼痛におけるエンドセリンの関与）

審査委員：（主査） 教授 今村佳樹

（副査） 教授 米原啓之

教授 磯川桂太郎

教授 岩田幸一

扁平上皮癌が90%を占めている口腔癌患者において、癌発症末期では重度の痛みが主な症状の一つである。しかし、癌発症早期においては痛みを訴えることが少ないため、早期発見が困難なことが多い。Endothelin 類は、局所的な炎症、末梢神経障害または発癌によって誘発される痛覚過敏に関与しており、最近では endothelin-1 が痛覚過敏を誘発することも報告されている。この endothelin-1 シグナル伝達は endothelin-A および endothelin-B の受容体を介して侵害受容ニューロンの興奮性を高めることが示唆されている。一方、 β -endorphin は正常ケラチノサイトにおける endothelin-1 シグナル伝達の活性化によって放出されるとの報告があり、 β -endorphin は μ -opioid 受容体を活性化することにより、痛みを抑制することが知られている。しかし、この相反する知見の詳細なメカニズムは不明である。そこで本研究では、endothelin-1 シグナル伝達が舌癌発症早期における侵害受容ニューロンの興奮性を調節するメカニズムについて明らかにした。

実験には、F334 系雄性ラットを用い、外耳道由来扁平上皮癌細胞（SCC-158 細胞）をラットの舌に接種してラット舌癌モデルを作製した。ラット舌癌モデルを用いて行動学的・電気生理学的解析、各種受容体アゴニストおよび、アンタゴニスト投与による行動学的変化、endothelin-1 および β -endorphin の放出および各種レセプターの発現変化を検索し、以下の結果を得た。

1. SCC-158 細胞接種後、舌に腫瘍が観察され経日的な腫瘍の増大を認めた。
2. 機械侵害刺激では SCC-158 細胞接種後、閾値の低下を認めた。しかし、熱侵害刺激による閾値の低下は認められなかった。
3. 舌を支配する三叉神経節ニューロンにおいて、SCC-158 細胞種後、静止膜電位および活動電位に影響を与えなかったが、基電流および活動電位閾値は、舌癌発症末期に有意に減少した。
4. 培養 SCC-158 細胞から endothelin-1 が放出されていることが確認され、SCC-158 細胞接種後の舌組織において経日的な endothelin-1 量の増加を認めた。
5. Endothelin-A 受容体は SCC-158 細胞上に発現しており、endothelin-A 受容体アンタゴニストを添加することにより培養 SCC-158 細胞からの β -endorphin の放出を抑制し、endothelin-1 の添加により β -endorphin の放出を増加させた。
6. 培養 SCC-158 細胞における NF- κ B シグナル伝達の阻害は、 β -endorphin の放出を抑制した。Endothelin-A 受容体アンタゴニスト添加による endothelin-1 シグナリングの阻害は、培養 SCC-158 細胞における β -endorphin 放出の抑制をもたらし、さらに SCC-158 細胞接種後の舌組織において β -endorphin 量の増加を抑制した。
7. SCC-158 細胞を接種した舌における endothelin-A 受容体選択的アンタゴニスト投与は、舌癌早期における舌の機械感受性を増強した。さらに、SCC-158 細胞を接種した舌における機械痛覚過敏は、 μ -opioid 受容体選択的アンタゴニスト投与によって増強した。
8. μ -opioid 受容体は vehicle または SCC-158 細胞を接種した舌を支配する三叉神経節ニューロンにおいて発現していたが、 μ -opioid 受容体タンパク量の経日変化は認められなかった。

以上の結果より、endothelin-1 シグナル伝達によって SCC-158 細胞から放出された β -endorphin が、 μ -opioid 受容体を介して SCC-158 細胞を接種した舌を支配する侵害受容性ニューロンの過興奮性を抑

制し，結果的に舌癌発症早期の舌の機械感受性増強の抑制をもたらすことが明らかとなった。

本研究によって得られた結果は口腔顔面領域における口腔癌発症における疼痛メカニズムの一端を解明したもので，歯科基礎医学研究の発展に寄与すると考えられる。

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