

## 論文審査の結果の要旨

氏名： CHEN JUI YEN

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名： Involvement of primary afferent p38-TRPV4 pathway in dry-tongue pain

（一次ニューロンにおける p38-TRPV4 経路の dry-tongue pain への関与）

審査委員：（主査） 教授 小林 真之

（副査） 教授 岩田 幸一

教授 白川 哲夫

教授 今村 佳樹

口腔乾燥症は臨床において散見される疾患であり、舌をはじめとする口腔内の様々な部位に異常な痛みを発症することが知られているが、その発症メカニズムは不明である。そのため口腔乾燥症の患者に対して、原因治療ではなく対症療法に終始しているのが現状である。

近年、組織損傷に重要な役割を果たす受容体として TRP チャンネルが注目されている。その中でも TRPV4 は、末梢における機械刺激、温度の変化、低浸透圧により活性化され、神経障害性疼痛や炎症性に起因する慢性疼痛などの難治性疼痛にも関与していると報告されていることから、舌乾燥後に惹起される機械痛覚過敏のメカニズムに含まれている可能性がある。

MAPK ファミリーの一つである p38 は、細胞外から刺激を受けるとリン酸化され、pp38 となり、様々な細胞内分子の合成に関与する。特に pp38 は、末梢神経障害または局所的な炎症によって神経節細胞に存在する TRPV1 の発現増加に強く関与すると報告されている。そこで本研究では、TRPV4 の発現増加には p38 のリン酸化が関与し、この経路を介して舌痛覚過敏が発症するという仮説を立てた。

実験には雄性 SD ラットを毎日 2 時間ずつ計 7 日間、吸入麻酔下で舌を突出させて作製した、舌乾燥モデルを用い、行動薬理的、免疫組織学および電気生理学的解析を行い、以下の結果を得た。

1. 舌乾燥群では頭部引っ込み反射閾値が低下した。
2. 三叉神経節ニューロンに発現した TRPV4 陽性細胞数は、舌乾燥群でシャム群と比較して有意に多かったが、TRPV1 陽性細胞数については有意差がなかった。
3. pp38 陽性細胞数は舌乾燥群で有意に多かった。
4. p38 MAPK 阻害薬を三叉神経節に投与すると、頭部引っ込み反射閾値が回復した。
5. 舌乾燥 7 日目に、TRPV4 アンタゴニストを舌に投与すると反射閾値は一時的に回復した。
6. p38 MAPK 阻害薬は、舌乾燥群での TRPV4 陽性および pp38 陽性神経細胞数の増加を抑制した。
7. 舌を支配する三叉神経ニューロンにおいて、静止膜電位および基電流は、舌乾燥群でシャム群において差がなかった。

以上より、舌乾燥により発症する舌の機械痛覚過敏には三叉神経節細胞における p38 のリン酸化の促進と、それに続く TRPV4 の活性化亢進が関与する可能性が示された。この所見は、ドライマウスにおける舌痛のメカニズムの解明に寄与すること大であり、歯科基礎医学および歯科臨床を発展させるものであると考えられる。

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

平成 31 年 3 月 12 日