

論文審査の結果の要旨

氏名：相馬久実

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：TNF α signaling is involved in the enhancement of hypersensitivity in the adulthood-injured face associated with facial injury in infancy

(TNF α シグナルは幼児期顔面損傷に起因した成体期顔面損傷における痛覚過敏の増強に関与する)

審査委員：(主査) 教授 浅野正岳

(副査) 教授 白川哲夫

教授 岩田幸一

教授 今村佳樹

幼児期に、組織損傷に伴って神経が損傷されると、神経回路の再編成が誘導され、成人期にさまざまな機能障害が引き起こされることが知られている。過去の報告から、乳児における三叉神経損傷が、成人期の末梢および中枢神経系の神経回路の機能不全を引き起こし、口腔顔面領域に感覚異常をもたらす可能性が考えられる。神経の損傷は、ニューロンの興奮性増強だけでなく、衛星細胞の活性化とマクロファージの集積も誘導する。下歯槽神経切断モデルラットを用いた研究では、神経損傷後に三叉神経節 (TG) において衛星細胞の活性化とマクロファージの集積が誘導され、これらの細胞は炎症誘発性サイトカインである腫瘍壊死因子 α (TNF α) を産生し、放出することによってニューロンの興奮性を増強することが知られている。このことから、TNF α が幼児期の組織損傷に伴う成体期組織損傷後の TG ニューロンの興奮性増強に関与する可能性が高いと考えられる。また、炎症性転写因子である nuclear factor- κ B (NF- κ B) は、活性化により炎症性サイトカイン産生を促進することが報告されており、TNF α の受容体結合により NF- κ B シグナルが活性化され、痛覚過敏が亢進する可能性も考えられる。

以上のことから、著者は TNF α を介した TG ニューロンと衛星細胞の機能連関によって、乳児期の顔面皮膚損傷に起因する成人期の顔面皮膚損傷後の機械痛覚過敏増強が誘導されると仮定した。そこで本研究では、TNF α を介したニューロン-衛星細胞の機能連関とそれに伴う NF- κ B 活性化が、乳児期の組織損傷に伴って誘導される成人期神経障害性疼痛の増強にどのように関与するかについて検討した。

その結果、以下に示す知見を得た。

1. 成体期切開後 2~8 日では incision+incision 群と sham+incision 群で機械逃避閾値 (MHWT) の有意な差は認められなかった。その後、10 日目以降 incision+incision 群において、sham+incision 群と比較し顕著な MHWT の低下を認めた。
2. 切開側 TG において FG 標識ニューロンが観察され、そのいくつかは GFAP 免疫反応陽性 (IR) 細胞に囲まれており、TNF α 免疫反応性を示した。TG ニューロンの多くが TNF α 免疫反応性を示し、GFAP-IR 細胞に囲まれていた。TG における TNF α -IR 細胞の相対数および TNF α タンパク質の相対量は、incision+incision 群の方が sham+incision 群と比較して有意に多かった。
3. incision+incision 群に対する抗 TNF α 中和抗体の切開側 TG 内投与により、MHWT の有意な上昇に加え、GFAP-IR 細胞に囲まれた FG 標識ニューロン相対数の有意な減少を認めた。
4. sham+incision 群に対する recombinant rat TNF α の切開側 TG 内投与により、MHWT の有意な低下が認められた。
5. incision+incision 群の切開側 TG での NF- κ B 阻害により、MHWT の有意な上昇が認められた。

本研究は、乳児期の顔面損傷に伴う成体期顔面損傷後の TG ニューロンの興奮性増強のメカニズムの一端を明らかにしたものであり、小児歯科領域の発展に寄与するものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

令和2年3月11日