

## 論文の内容の要旨

氏名：安藤正敏

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Oxytocin attenuates orofacial mechanical allodynia following infraorbital nerve injury  
(オキシトシンは眼窩下神経損傷による口腔顔面領域の神経障害性疼痛を軽減する)

抜歯や上顎骨骨折、あるいは歯科インプラント埋入により三叉神経末梢枝が損傷されると、口腔顔面領域に神経障害性疼痛が引き起こされることがある。この神経障害性疼痛は、難治性で長期間続くことがある。しかし、詳細な発症メカニズムが不明であるため、治療に苦慮することが多い。したがって、三叉神経末梢枝の損傷に起因した神経障害性疼痛発症メカニズムを解明することは今後の治療法を確立するうえで重要であると考えられる。オキシトシン (OXT) は視床下部の室傍核と視索上核から産生されるホルモンであり、乳汁分泌や子宮平滑筋の収縮を促すことが知られている。また、OXTの脊髄腔内または全身投与は、鎮痛作用があることが知られている。近年、OXTの三叉神経節 (TG) 内投与は三叉神経末梢枝である眼窩下神経損傷後の神経障害性疼痛に対して鎮痛効果を示すことが報告された。そこで本研究では、眼窩下神経損傷後の損傷部に発現する TRPV1 陽性および TRPV4 陽性ニューロンの量的変化およびその OXT 受容体シグナルの役割を解明した。

深麻酔下にて口腔内よりラットの右側眼窩下神経を剖出し、6-0 絹糸で神経束の 1/2-1/3 を半結紮した眼窩下神経損傷モデルラットを作製し、infraorbital nerve injury (IONI) 群とした。また、神経束半結紮せず眼窩下神経の剖出のみ施行したラットを sham 群とした。口髭部に von Frey filaments を用いた機械刺激または熱刺激を加え、逃避行動が見られた刺激強度をそれぞれ head withdrawal threshold for mechanical stimulation (MHWT) または head withdrawal threshold for heat stimulation (HHWT) とした。IONI 後 14 日目まで、sham 群と比較して IONI 群の MHWT および HHWT が有意に低下した。IONI 後 0 日目から 5 日目まで、OXT (10  $\mu$ l, 1 mM) または vehicle (PBS, 10  $\mu$ l, 10 mM) を半結紮側口髭部に皮下投与 (1 回/日) したが、OXT 投与群において vehicle 投与群と比較して MHWT の有意な差は認められなかった。次に、IONI 直後から MedGel<sup>®</sup>を用いて OXT (高濃度: 50 mM, 低濃度: 1 mM) の神経損傷部への持続投与 (高濃度:  $7.1 \times 10^{-8}$  mol/日, 低濃度  $7.1 \times 10^{-10}$  mol/日) を行った。高濃度 OXT の損傷部への持続投与により IONI 後に生じる MHWT 低下の有意な回復が認められた一方、HHWT 低下の回復は認められなかった。

OXT 投与後 5 日目、TG における口髭部投射 OXT 受容体、TRPV1、TRPV4 陽性ニューロン数の変化を免疫組織化学的に解析した。IONI 群の口髭部投射 TRPV1 および TRPV4 陽性ニューロン数は sham 群と比較して有意に増加した。一方で、口髭部投射 OXT 受容体陽性ニューロン数に変化は認められなかった。口髭部投射 OXT 受容体陽性ニューロンのほとんどは小型 (細胞面積  $< 599 \mu\text{m}^2$ ) ニューロンであった。IONI 群の口髭部投射 TRPV1 および TRPV4 陽性ニューロン数の増加は、高濃度 OXT 損傷部持続投与により有意に抑制された。さらに、OXT 受容体阻害薬 (Atosiban, 100 mM) と高濃度 OXT の損傷部への持続共投与により、高濃度 OXT の持続投与による IONI 後の MHWT 低下を回復する効果は抑制され、口髭部投射 TRPV1 および TRPV4 陽性ニューロン数の増加を抑制する効果も阻害された。

さらに、IONI 直後から、TRPV1 アンタゴニスト (SB366791, 10  $\mu$ l, 5 mM) の損傷部への持続投与または SB366791 (5 mM) と高濃度 OXT の損傷部への持続共投与を行った。IONI 後 5 日目、SB366791 投与と比較して SB366791 と高濃度 OXT の共投与は、MHWT 低下からの回復を促進した。また IONI 後 5 日目、SB366791 (10  $\mu$ l, 5 mM) または TRPV4 アンタゴニスト (RN1734, 10  $\mu$ l, 5 mM) を口髭部へ皮下投与し、経時的に MHWT を測定したところ、SB366791 投与後 30 分まで、RN1734 投与後 15 分まで MHWT 低下からの回復が認められた。Sham 処置 5 日目、SB366791 (10  $\mu$ l, 5 mM)、RN1734 (10  $\mu$ l, 5 mM) または TRPV4 アンタゴニスト (HC067047, 10  $\mu$ l, 100 mM) を口髭部へ皮下投与し、経時的に MHWT を測定したが、有意な変化は見られなかった。

これらの結果から以下に示す結論を得た。

1. IONI 後、口髭部への OXT の皮下投与では鎮痛効果は得られなかったが、神経損傷部に対する MedGel®を用いた高濃度 OXT (100 mM) の持続投与により、OXT 投与開始後 5 日目より MHWT 低下からの有意な回復が認められた。
2. IONI 後、口髭部投射 OXT 受容体陽性 TG ニューロン数に変化は認められなかったが、口髭部へ投射する TRPV1 陽性および TRPV4 陽性 TG ニューロン数の増加が認められ、それらは神経損傷部への OXT 持続投与により有意に抑制された。
3. 神経損傷部への OXT 持続投与による IONI 後の MHWT 低下の回復は、OXT 受容体阻害薬の神経損傷部への持続投与により抑制された。

以上より、IONI 後の神経損傷部 OXT 持続投与は、OXT 受容体シグナルを介して口髭部へ投射する TRPV1 陽性および TRPV4 陽性 TG ニューロンの増加を抑制することにより、口髭部に生じる機械アロディニアを減弱している可能性が示唆された。