

## 論文審査の結果の要旨

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）

審査委員：（主査） 教授 小林真之

（副査） 教授 米原啓之

教授 今村佳樹

教授 篠田雅路

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、難治性でしばしば長期間続く。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極めて重要である。オキシトシン (oxytocin: 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 (trigeminal ganglion: TG) 内投与は三叉神経末梢枝である眼窩下神経損傷 (infraorbital nerve injury: IONI) 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、IONI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することを目的とした。

深麻酔下にて、口腔内より右側眼窩下神経を剖出した後 6-0 絹糸にて神経束の 1/2-1/3 を半結紮し、IONI モデルラットを作製した。IONI 直後から OXT (10  $\mu$ l, 1 mM) の右側口髭部への皮下投与 (1 回/日) または MedGel<sup>®</sup>を用いた OXT 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)を行い、経目的に右側口髭部への機械刺激に対する頭部逃避閾値 (head withdrawal threshold for mechanical stimulation: MHWT) を測定した。また、IONI 後 5 日目、高濃度 OXT 持続投与による口髭部へ投射する OXT receptor, TRPV1, TRPV4 陽性の各 TG ニューロン数の変化を免疫組織化学的に解析した。さらに、口髭部への TRPV1, TRPV4 アンタゴニスト投与による MHWT の経時的变化を計測した。

その結果、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、IONI 部に対する MedGel<sup>®</sup>を用いた高濃度 OXT 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、口髭部へ投射する 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 受容体拮抗薬の神経損傷部への持続投与により抑制された。
4. 口髭部機械アロディニアおよび熱痛覚過敏は口髭部への TRPV1 アンタゴニスト投与により抑制されたが、TRPV4 アンタゴニスト投与では口髭部機械アロディニアのみ抑制された。

本研究は、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を示したものであり、神経科学ならびに関連歯科臨床分野に寄与することが大であると考えられた。

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

令和 3 年 3 月 1 0 日