

論文審査の結果の要旨

氏名：大 音 樹

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：三叉神経節ニューロンにおける TRPV1 および TRPV2 発現の老化による変化が口腔粘膜疼痛感受性に及ぼす影響

審査委員：（主 査） 教授 浅 野 正 岳

（副 査） 教授 飯 沼 利 光

教授 篠 田 雅 路

教授 松 村 英 雄

老化は、侵害刺激の受容など身体の様々な感覚機能に影響を及ぼすことが知られている。例えば、熱刺激および機械刺激による手足の皮膚における疼痛閾値は、老化により上昇または低下するとされている。このように四肢領域での侵害刺激に対する老化の影響は数多く報告されているが、顎顔面領域の、特に口腔粘膜での侵害刺激の受容に対する老化の影響に関する報告は少ない。口腔粘膜は熱、化学、および機械的な侵害性および非侵害性の様々な刺激に暴露されている組織であり、近年では口腔粘膜での侵害刺激の受容は、高齢者における誤嚥性肺炎の回避を含めた生体防御メカニズムにおいて非常に重要な機能と考えられている。しかし老化による口腔粘膜での侵害刺激の受容の変化や詳しいメカニズムについては明らかではない。

また、生体組織に広く分布する侵害受容体には、複数の侵害刺激のトランスデューサーとして機能する Transient receptor potential (TRP) チャネルがある。TRP チャネルの一種である TRP vanilloid (TRPV) ファミリーの内、TRPV1 は 43°C 以上、TRPV2 は 52°C 以上の熱刺激によって活性化し、また TRPV1 と TRPV2 は機械刺激によっても活性化することが報告されている。この TRPV1 および TRPV2 は、口腔粘膜を神経支配する三叉神経節 (TG) ニューロンにも発現することが明らかになっている。しかし、TG ニューロンにおける TRPV1 および TRPV2 の発現に対し、老化がどのような影響を及ぼすかについては不明である。そこで本研究は、Senescence-accelerated mice prone 8 (SAMP8) マウスを用い、TG ニューロンにおける TRPV1 および TRPV2 発現の老化による変化が、侵害熱および機械刺激による口腔粘膜の疼痛感受性にどのように影響するか検討した。

その結果、以下に示す結論を得た。

1. 老齢 SAMP8 マウスは、若齢 SAMP8 マウスと比較して、口蓋粘膜の熱刺激による逃避反射閾値 (HHWT) の有意な上昇と、機械刺激による逃避反射閾値 (MHWT) の有意な低下を認めた。
2. 老齢 SAMP8 マウスは、小型の TRPV1 陽性 TG ニューロンが有意に少なく、中型の TRPV2 陽性 TG ニューロンが有意に多く発現した。
3. SB366791 投与により、若齢 SAMP8 マウスは、投与 30 分後に HHWT の有意な上昇を認めたが、老齢 SAMP8 マウスでは、HHWT の有意な変化を認めなかった。また、SB366791 投与後の MHWT は、若齢および老齢 SAMP8 マウス共に有意な変化を認めなかった。
4. Tranylactam 投与により、若齢 SAMP8 マウスは、HHWT および MHWT の有意な変化を認めなかったが、老齢 SAMP8 マウスでは、投与 30 分後に HHWT および MHWT の有意な上昇を認めた。

以上のことから、老化により口腔粘膜の熱および機械刺激に対する疼痛感受性は変化し、口腔粘膜を神経支配する TG ニューロンにおける TRPV1 および TRPV2 発現の変化に依存していることが示唆された。本研究は、高齢者における口腔内疼痛感受性メカニズムの一端を明らかにしたものであり、歯科臨床の分野に寄与するもの大きいと考えられた。

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 4 年 3 月 1 0 日