

論文審査の結果の要旨

氏名：木村有貴

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：IL-33 causes orofacial neuropathic pain via phosphorylation of GluN2B in the trigeminal spinal subnucleus caudalis

(IL-33 は三叉神経脊髄路核尾側亜核の GluN2B のリン酸化を介して神経障害性疼痛を惹き起こす)

審査委員：(主査) 教授 小林真之
(副査) 教授 外木守雄 教授 今村佳樹
教授 篠田雅路

【目的】

口腔顔面領域における外傷、抜歯、インプラント埋入術などにより末梢神経の損傷が生じることがある。組織損傷を起因として発症する神経障害性疼痛は、触刺激のような非侵害刺激に対して痛みを感じるアロディニアを特徴とする。このような痛みは既存の鎮痛薬では治療に難渋するため、患者の生活の質を著しく低下させることが問題視されている。今日に至るまで多くの研究がなされているものの、口腔顔面領域における末梢神経損傷後の疼痛発現メカニズムは未だ十分に解明されていない。したがって、効果的な治療薬の開発には神経障害性疼痛のメカニズム解明が重要であると考えられる。近年、坐骨神経損傷モデル動物を用いた神経障害性疼痛の研究において、脊髄後角における interleukin (IL)-33 シグナルの重要性が示唆されている。IL-33 シグナルの抑制は、既に発症した痛みに対して鎮痛効果を示すことから、神経障害性疼痛の有効な治療標的になり得ることが期待できる。しかし、口腔顔面領域における神経障害性疼痛への IL-33 の関与は不明である。そこで本研究では、口腔顔面領域の神経障害性疼痛発症時における三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) での IL-33 の役割を検討した。

【実験方法】

本実験には、6週齢の雄性および雌性 C57BL/6J マウスを使用した。三種混合麻酔による深麻酔下にて口腔内より三叉神経第二枝の眼窩下神経を剖出し、6-0 絹糸で神経を部分結紮した群を infraorbital nerve injury (IONI) 群とし、神経の部分結紮を行わず術部を閉創した群を対照群とした。IONI 後、口髭部に von Frey フィラメントを用いて機械刺激を加えた際の頭部引っ込み反射閾値 (head withdrawal threshold: HWT) を測定した。また、解析法として免疫組織学的科学的解析、ウエスタンブロット法、パッチクランプ法を用いた。

【結果】

- IONI 群では術後 1 日目より HWT の低下が認められたが、対照群では術後の HWT の低下は認められなかった。
- IL-33 は Vc のオリゴデンドロサイトに発現し、IL-33 陽性細胞数は IONI 後に増加した。
- IONI 後 5 日目に ST2 組換え体タンパク質の大槽内投与により、低下した HWT が上昇した一方で、正常マウスに対する IL-33 の大槽内投与により HWT が低下した。
- Vc のシナプトソーム画分の GluN2B のリン酸化が IL-33 大槽内投与により促進した。
- IL-33 大槽内投与により GluN2B 含有型 NMDA 受容体を介したシナプス電流が増強した。
- IL-33 大槽内投与後に Vc において Fyn キナーゼがリン酸化された。これは Fyn キナーゼ阻害薬である saracatinib により阻害された。さらに、IL-33 大槽内投与により生じる GluN2B のリン酸化は saracatinib により阻害された。
- 雌性マウスへの IL-33 の大槽内投与により、雄性マウスと同様に HWT の低下が認められた。

以上により、IONI 後に Vc のオリゴデンドロサイトで産生された IL-33 は Fyn キナーゼのリン酸化を惹き起こし、さらに GluN2B のリン酸化を介して Vc ニューロンの興奮性が増大することで HWT の低下をもたらすことが示唆された。これらの結果は歯科医学に寄与すること大である。

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 4 年 3 月 1 0 日