

論文審査の結果の要旨

氏名：藤原 慎太郎

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：加齢による三叉神経節内マクロファージの変化が下歯槽神経損傷後に発症する異所性機械アロディニアに及ぼす影響

審査委員：（主査） 教授 浅野 正 岳

（副査） 教授 飯沼 利 光

教授 小 峰 太

教授 篠 田 雅 路

インプラントの誤埋入などの侵襲的歯科治療により、しばしば三叉神経の第三枝である下歯槽神経の損傷が生じる。下歯槽神経損傷は下口唇の感覚異常だけでなく、下歯槽神経支配領域から離れた口腔顔面領域に異常な痛みを引き起こす、いわゆる異所性疼痛を発症する。この異所性疼痛の発症機構には、三叉神経節（TG）におけるマクロファージの関与が報告されている。マクロファージは炎症性あるいは抗炎症性へ極性変化を生じることが知られており、この極性変化は加齢の影響を受けるとされている。しかし、加齢による TG 内マクロファージの変化が異所性疼痛の発症に及ぼす影響については不明である。そこで、本研究では、加齢による TG のマクロファージの様相および極性変化が、下歯槽神経切除（IANX）後の異所性疼痛に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

実験には老化促進マウスである SAMP8 雄性マウスおよび正常老化マウスである SAMR1 雄性マウスを使用した。それぞれにおいて、IANX 処置を施した群およびコントロール群を作製した。行動観察実験として、2%イソフルラン吸入による浅麻酔下にて、IANX 後 21 日間、隔日的に左側口髭部皮膚へデジタルフォンプライによる機械刺激を加え頭部引込め反射閾値（MHWT）を測定し IANX 後の異所性疼痛の発症を確認した。次に免疫組織化学的解析として、口髭部皮膚を支配する TG における、マクロファージのマーカーである Iba1 陽性細胞（Iba1⁺）数、Iba1 陽性かつ炎症性 M1 マクロファージマーカー CD11c 陽性細胞（Iba1⁺/CD11c⁺）数、Iba1 陽性かつ抗炎症性 M2 マクロファージマーカー CD206 陽性細胞（Iba1⁺/CD206⁺）数を解析した。さらに、IANX 処置を行った SAMP8 マウスに、マクロファージ枯渇剤である liposomal clodronate Clophosome-A（LCCA）を TG 内持続的投与した後、口髭部皮膚の MHWT の測定を行った。その結果、以下の結論を得た。

1. 左側口髭部皮膚の MHWT は、SAMP8 マウスは IANX 後 3 日目から 11 日目まで、SAMR1 マウスでは IANX 後 1 日目から 5 日まで有意な低下を認め、IANX 後 5 日目において、SAMP8 マウスでは SAMR1 マウスと比較して MHWT の有意な低下を認めた。
2. IANX により SAMP8 マウスと SAMR1 マウスでは Iba1⁺ の有意な増加を認め、SAMP8 マウスは SAMR1 マウスと比較して有意に多くの Iba1⁺ を認めた。
3. IANX 後 5 日目において、SAMP8 マウスと SAMR1 マウスでは、Iba1⁺/CD11c⁺ の有意な増加を認め、SAMP8 マウスでは SAMR1 マウスと比較して有意に多くの Iba1⁺/CD11c⁺ を認めた。
4. IANX 後 5 日目において、SAMR1 マウスでは Iba1⁺/CD206⁺ の有意な増加を認めたが、SAMP8 マウスでは有意な変化を認めなかった。
5. LCCA 投与により SAMP8 マウスでは IANX 後 3 日目から 5 日目において MHWT の低下の有意な回復を認めた。

以上の結果より、IANX 後に口髭部皮膚で生じる異所性疼痛は、加齢により増強し、その増強は TG における M1 マクロファージの増加と関与することが示唆された。本研究の結果は、口腔領域における異所性疼痛の発症と加齢との関係を明らかにしたものであり、歯科臨床上極めて重要な成果であると考えられる。

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 5 年 3 月 9 日