

## 論文審査の結果の要旨

氏名：坂 梨 公 亮

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：マウス舌神経損傷による舌神経障害性疼痛の性差に対する中枢神経系免疫細胞の役割

審査委員：（主 査） 教授 野 間 昇

（副 査） 教授 篠 田 雅 路 教授 浅 野 正 岳

教授 川 戸 貴 行

舌は筋線維が縦横に走行し多彩な運動ができる運動器であり、特殊感覚である味覚の受容器と体性感覚である痛覚や触覚の受容器を配する感覚器でもある。舌に存在する自由神経終末に **Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)** の発現が認められ、TRPV1 が舌の痛覚に関与していることが報告されている。さらに、舌癌、舌炎や舌乾燥は、舌からの侵害情報の三叉神経感覚核における処理機構の変調を惹き起こし、舌痛を発症すると報告されている。しかし、舌からの侵害情報の三叉神経感覚核における処理機構の性差に関する研究はほとんどない。

歯科臨床において、口腔内灼熱症候群 (**BMS**) 患者は、臨床的に明らかな原因を認めず、1 日に 2 時間以上で 3 カ月以上続く舌痛またはピリピリした不快な舌異常感覚を訴える。また、**BMS** は全人口の 0.7~3%に発症するとされており、患者の男女比は 1:8~1:10 である。**BMS** 患者は更年期の女性に多く、舌に原因となる器質的変化が無いことから、**BMS** は中枢神経系の変調によって発症し、その発症機構に性差があることが示唆されている。

近年、マウスの坐骨神経損傷後や足底の炎症によって惹起される疼痛の強度および中枢神経系の機能的変化には、性差があることが報告されている。**Otsuji** らは、雄性マウスではミクログリア、雌性マウスでは T 細胞に発現するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $2\gamma$  (**PPAR2 $\gamma$** ) シグナルを介した **Interleukin-17A (IL-17A)** の産生抑制が異常疼痛発症を抑制したと報告している。この結果から、中枢神経系における機能的変化による異常疼痛強度の変調には性差があることが強く示唆され、ミクログリア活性化阻害薬であるミノサイクリン投与および **PPAR2 $\gamma$**  アゴニストであるピオグリタゾン投与による異常疼痛強度の変調には性差がある可能性がある。

本研究では、雄性および雌性マウスを用いて、舌神経の圧迫による舌神経損傷 (**LNI**) 後に発症する舌機械アロディニアおよび熱痛覚過敏に対するミノサイクリンおよびピオグリタゾン大槽内投与の効果を検討し、**LNI** 後の舌痛発症の性差に関わる中枢神経系における免疫細胞の役割を解明することを目的とした。

**Institute of cancer research** 系マウス (雄性マウス, n=47, 7-12 週齢; 雌性マウス, n=46, 7-12 週齢) を実験に用いた。雌性マウスにおいては、全身麻酔下 (イソフルラン導入 4%, 維持 2.5%) でインピーダンスチェッカーのプローブを膺に挿入して測定したインピーダンスにより性周期を判断し、性周期に偏りがないように実験開始時期を設定した。全身麻酔下で、左側の舌根部粘膜を切開して舌神経を露出し、クリップを用いて舌神経を 30 秒間 30 g の強さで圧迫することで **LNI** モデルを作製した。舌神経の圧迫のみを施行せず、上記と同様の処置を行った群を **Sham** 処置群とした。マウスが十分な全身麻酔下にあることを確認後に 0.5%イソフルラン吸入を維持した。その後、足ひっこめ反射が起こり、呼吸数が毎分 180~200 回となる麻酔レベルに達したことを確認した後すぐに、舌への機械刺激または熱刺激に対する頭部逃避反射閾値 (**HWRT**) を測定した。**LNI** または **Sham** 処置後 3 日目に機械刺激および熱刺激に対する **HWRT** を測定後に全身麻酔下にて、ミノサイクリン、ピオグリタゾン、生理食塩水または **DMSO** を 10  $\mu$ l 大槽内投与した。投与 0.5, 1, 2 および 24 時間後に機械刺激および熱刺激に対する **HWRT** を測定し、舌機械アロディニアおよび熱痛覚過敏に対する薬物効果の性差を検討した。

**LNI** 後の舌への機械刺激および熱刺激に対する **HWRT** は、雄性マウスでは **LNI** 後 1 日目に、雌性マウスでは **LNI** 後 3 日目に **HWRT** が最も低下した。**LNI** 後 3 日目におけるミクログリア活性化阻害薬であるミノサイクリン大槽内投与は、雄マウスに発症する **LNI** 後の舌機械アロディニアおよび熱痛覚過敏を抑制した。さらに、T 細胞に発現する **PPAR2 $\gamma$**  アゴニストであるピオグリタゾン大槽内投与は、

雌マウスに発症する LNI 後の舌機械アロディニアおよび熱痛覚過敏を抑制した。

末梢神経損傷後に生じる異常疼痛は、雄マウスではミクログリア活性化阻害薬であるミノサイクリン投与により、雌性マウスでは PPAR2 $\gamma$  アゴニストであるピオグリタゾン投与により抑制された。したがって、雄マウスではミクログリアを介したシグナル、雌マウスでは T 細胞に発現する PPAR2 $\gamma$  を介したシグナルが異常疼痛発症に関与していると考えられる。

以上より、舌神経損傷後の舌神経障害性疼痛の性差には、上行性侵害情報伝達系の興奮性を調節する免疫細胞の相違が関与することが示唆された。本研究は、舌神経障害性疼痛の性差に対する中枢神経系免疫細胞の役割の一端を解明したものであり、神経科学ならびに歯科医学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 6 年 3 月 7 日