

# 論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	浅岡 諒
論文審査 委員氏名	主査 副査	後藤 滋巳 戸苺 彰史 福田 理 宮澤 健	
論文題名	ラット三叉神経脊髄路核尾側亜核におけるプロスタグランジン E <sub>2</sub> 誘発性自発性シナプス伝達に対するシナプス前終末の TRPV1 チャンネルの関与		

インターネットの利用による公表用

歯科矯正治療は良好な咬合を得るために広く行われているが、同時に矯正力は不快感や疼痛を引き起こすことも少なくない。主に痛覚は三叉神経脊髄路核 (Vsp) の尾側亜核 (Vc) に伝達される。Vc 領域において、薄層 II (substantia gelatinosa; SG) は侵害情報の処理には重要であると考えられている。

中枢のニューロンにおける PGE<sub>2</sub> は様々な生理学的機能に影響する。実際に、PGE<sub>2</sub> は、シナプス前 EP1 受容体を活性化することによって SG 領域に位置する Vc ニューロンにおける自発性興奮性および抑制性シナプス伝達の促進効果を有することが先行研究で明らかになっている。

一方、Vc に発現する transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) チャンネルも活性化することで侵害受容シグナル伝達の増強をもたらす。PGE<sub>2</sub> は、Vc 領域において EP1 受容体を介してシナプス前 TRPV1 チャンネルを活性化し、神経伝達物質の放出を増強することで相互作用を示すと考えられるが、これについてはまだ明らかにされていない。

したがって本研究では、whole-cell patch clamp 法を用いて、ラット脳幹スライス of SG 領域に位置する Vc ニューロンから自発性興奮性および抑制性後シナプス電流 (sEPSC および sIPSC) に対する Capsaicin による TRPV1 チャンネル活性化の効果、および PGE<sub>2</sub> によるシナプス伝達の促進における TRPV1 チャンネルの関与を調べたものである。

Wistar 系雄性ラットを用い、麻酔し三叉神経脊髄路核尾側亜核を含む脳

幹部を摘出し、マイクロスライスカッターを用いて、三叉神経脊髄路核を含む水平断スライスを作成した。

作成した脳幹スライスを顕微鏡下に固定し、Vc領域の神経細胞からの膜電流の記録は whole-cell patch clamp 法を用い、細胞膜を流れるイオン電流を記録した。使用薬物は主に AMG9810 (TRPV1 チャンネル遮断薬, 0.1 $\mu$ M)と Capsaicin (TRPV1 チャンネル作動薬, 0.1, 0.3, 1.0 $\mu$ M)、PGE<sub>2</sub> (1.0, 5.0, 10.0 $\mu$ M) を用いている。

結果を以下に示す。

- ・ sIPSC、sEPSC に対して Capsaicin によって頻度は濃度依存的に増加したが、振幅は変化しなかった。その作用は AMG9810 によっては抑制された。また高濃度の Capsaicin では内向き電流を誘発したことから、Vc ニューロンの一部にシナプス後膜への影響を及ぼした。

- ・ PGE<sub>2</sub> の適用は sIPSC、sEPSC とともに頻度を促進し、その作用は AMG9810 によって抑制された。高濃度 PGE<sub>2</sub> においても内向き電流は誘発せず、それを繰り返し適用したところ、頻度を促進したことから PGE<sub>2</sub> は脱感作を示さなかった。

- ・ Capsaicin を 2 回繰り返し適用すると 1 回目より 2 回目の効果が有意に減少し、脱感作作用を示した。脱感作ニューロンでは、PGE<sub>2</sub> 誘発性の促進効果は、正常なニューロンよりも有意に小さかった。

- ・ PGE<sub>2</sub> と Capsaicin の低濃度を共適用することで頻度促進作用を示した。

以上のことから Capsaicin は Vc ニューロンの振幅に有意な影響を及ぼさずに濃度依存的に sEPSC および sIPSC の頻度を増加させ、またそれは AMG9810 によって完全に阻止された。これは、シナプス前終末に位置する TRPV1 チャンネルの活性化が、興奮性および抑制性伝達物質の放出を増強することを示唆するものである。また PGE<sub>2</sub> 誘導性の sIPSC および sEPSC の促進が AMG9810 によって有意に抑制されたことから、PGE<sub>2</sub> 誘導性のシナプス伝達の促進における TRPV1 チャンネルの関与が示唆された。これは、Capsaicin の反復適用によって脱感作されたニューロンにおいて PGE<sub>2</sub> の作用が減少し、低濃度の Capsaicin と PGE<sub>2</sub> の共適用が sEPSC および sIPSC の頻度を増加させたという結果からも支持される。これらの結果は、PGE<sub>2</sub> が少なくとも一部においてシナプス前終末の TRPV1 チャンネルを感作し、顎顔面領域から Vc ニューロンへの侵害受容シグナルの修飾において、PGE<sub>2</sub> と TRPV1 チャンネルとの相互作用することにより、自発的シナプス伝達を促進することを示唆すると述べている。

本研究では、SG 領域に位置する Vc ニューロンにおける自発的シナプス伝達の調節における PGE<sub>2</sub> と TRPV1 チャンネルとの相互作用を明らかにした。これは歯科矯正治療の疼痛管理への可能性について重要な情報を提供しており、歯科矯正学のみならず関連諸学科に寄与するところが大きい。よって、本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。