

# 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	玉田 真誉
論文審査 委員氏名	主査 副査	後藤 滋巳 戸蒔 彰史 木本 統 宮澤 健	
論文題名	オトガイ神経部分結紮による痛覚過敏における 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

顎顔面口腔領域における神経線維は硬組織の内部や近接部を複雑に走行しており、歯科治療によって損傷を受けやすい。特に顎矯正手術を併用した矯正治療では術後に神経損傷を伴うことがあり、治療が終わっても痛みが治らないなど原因不明の訴えがみられることがある。このような神経損傷により起こる慢性的な痛みは痛覚伝導路の神経の変性によって生じると考えられており、神経障害性疼痛と呼ばれる。神経障害性疼痛では自発痛や痛覚過敏がみられるがこれらの発症メカニズムには不明な点が多い。

三叉神経脊髄路核 (Vsp) の Vc に発現する transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) チャンネルは顎口腔侵害受容伝達に関与すると言われている。TRPV1 は、後根神経節 (DRG) ニューロンの持続的な炎症性刺激によってアップレギュレーションされる。増加した TRPV1 は、Vc ニューロンのシナプス伝達に長期的な影響を及ぼし、持続的な痛みの主な原因であると仮定されている。

実験において神経損傷を作り出した神経障害性疼痛モデルは、神経伝達物質と受容体の発現の長期的な変化を示し、いくつかの炎症性および疼痛メディエーターの放出に応答して中枢性感作を引き起こし、これにより損傷部位および中枢神経系における末梢感覚求心性神経の感度が高まることが報告されている。

顎矯正手術を併用した矯正治療で起こる慢性的な痛みの発症メカニズムを解明することで神経障害性疼痛の治療法の確立につながると考え研究を

行なった。

本研究では、三叉神経の枝であるオトガイ神経を部分結紮(PNL)し、神経障害性疼痛モデルラットを作成し、下記項目について検討している。

1) PNL ラットの神経障害性疼痛に対する TRPV1 拮抗薬の効果をフォンフレイフィラメントによる下顎皮層への機械的刺激に対する逃避閾値で評価した。

2) Vc ニューロンの興奮性シナプス伝達に対する TRPV1 アゴニストまたはアンタゴニストの効果を脳幹スライス標本で評価した。

結果を以下に示す。

#### 1. フォンフレイテストによる逃避閾値の測定

PNL ラットの逃避閾値は日数の経過とともに低下し、手術後約 1 週間で一定になった。

神経障害性疼痛における中枢性 TRPV1 の関与を明らかにするために、TRPV1 拮抗薬である AMG9810 の効果を調べた。髄腔内投与法にて TRPV1 拮抗薬である AMG9810 (1.5、5.0  $\mu$ g) を投与した結果、PNL ラットの逃避閾値の低下を軽減したが、sham ラットでは有意差は認められなかった。溶媒 (30  $\mu$ l) の投与は効果がなかった。

さらに、神経障害性疼痛は成体 PNL ラット (8 週齢) でも発症し、髄腔内投与法にて AMG9810 (5.0  $\mu$ g) を投与した結果、逃避閾値の低下が軽減された。これらの結果は、若い PNL ラット (3 週齢) から得られた結果と一致し

た。

## 2. 脳幹スライス実験

PNL ラットの Vc ニューロンの sEPSC に対して低濃度カプサイシンは sEPSC の頻度を増加させたが振幅には影響を及ぼさなかった。sham のラットでは、カプサイシンは sEPSC に明らかな影響を及ぼさなかった。PNL ラットでは、AMG9810 は低濃度カプサイシンの効果を抑制した。

PNL ラットの Vc ニューロンの mEPSC に対して低濃度カプサイシンは mEPSC の頻度を増加させたが振幅には影響を及ぼさなかった。sham のラットでは、カプサイシンは mEPSC に明らかな影響を及ぼさなかった。PNL ラットでは、AMG9810 は低濃度カプサイシンの効果を抑制した。

以上のことから、PNL モデルにおける神経障害性疼痛の発症及び、TRPV1 のアンタゴニストである AMG9810 が PNL ラットの機械的刺激に対する過敏症を軽減できることを初めて明らかにしたと報告している。

本研究は、TRPV1 の遮断が、(1) 機械的刺激に対する逃避閾値の低下を軽減し、(2) Vc ニューロンにおける興奮性シナプス伝達のカプサイシン誘発性促進を軽減することを示している。これらの結果は、PNL モデルの神経障害性疼痛が Vc 領域の TRPV1 の増加に起因し、三叉神経求心性神経からのグルタミン酸放出の促進に起因することを示唆すると述べている。したがって、Vc 領域の TRPV1 は、少なくとも部分的に慢性口腔顔面痛に寄与し、神経障害性疼痛の治療標的となると考えられると報告している。これは歯科

(論文審査の要旨)

No. ....4.....

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

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。