

論 文 要 旨

氏 名	野代 知孝
タイトル (日英併記)	Endothelin-1 elicits TRP-mediated pain in acid-induced oral ulcer model エンドセリン-1 は酢酸誘発潰瘍性口内炎モデルラットにおける TRP チャンネル関連疼痛を誘発する
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>歯科治療において口内炎による疼痛は患者の協力度に影響を及ぼし、治療の中断や患者の QOL 低下を招く。口内炎は口腔内で最も頻発する疾患であるが、病態生理学的な症状や疼痛発症の機序についてはほとんど研究されておらず、有効な治療法も存在しない。口内炎の病態解明のため、近年、我々は覚醒下ラットで疼痛関連行動の観察が可能な新規の実験方法を開発し、酢酸処理による口内炎モデルラットの疼痛発生機序の解析を進めてきた。エンドセリン-1 (Endothelin-1: ET-1)は口腔粘膜での潰瘍形成により発現が増加することが知られているが、疼痛発症にも関与することが知られている。そこで本研究では、酢酸処理口内炎モデルにおける疼痛発生に ET-1 が関与するかどうかを検討した。</p> <p>ペントバルビタール麻酔下にて 50%酢酸を雄性 Wistar ラットの顎口腔前庭部に 30 秒間塗布することで、2 日後に潰瘍を伴う口内炎が発症する。これを口内炎モデルとして本研究に使用した。コントロール群と合わせ、酢酸処理 1, 2 日後の口内炎部組織における ET-1 の発現を免疫組織学的手法と ELISA 法にて解析した。また、口内炎部組織の細菌コロニー数測定、三叉神経節での各種 mRNA の定量、蛍光免疫染色を行った。ET-1 受容体拮抗薬を含む各種薬物を口内炎部位に 5 分間塗布もしくは全身投与した後の 1 時間後の変化について評価した。覚醒下で自発ラビング時間の延長(自発痛の評価)と機械逃避閾値の低下(接触痛の評価)を指標として、口内炎疼痛への影響について検討した。</p> <p>酢酸処理 2 日目の潰瘍形成に一致して、細菌コロニー数の増加、ET-1 発現量の増加をみとめた。血小板活性化因子受容体拮抗薬や各種 ET-1 合成酵素阻害薬の結果も合わせて、これらの結果は、口腔粘膜上皮の剥離による口腔内細菌の組織内浸潤が血小板活性化因子受容体を刺激し、マスト細胞から放出されるキマーゼ等の酵素を介した ET-1 合成が促進することを示唆している。三叉神経節での ET-1 合成関連遺伝子の発現に変化はなかったため、ET-1 合成は口内炎部位の細胞(血管内皮細胞や線維芽細胞)にて行われている。既に癌性疼痛抑制薬として臨床で使用されている ET_A/ET_B拮抗薬ボセンタンは口内炎による自発痛と接触痛を共に抑制した。さらに ET_A選択的拮抗薬と ET_B選択的拮抗薬の影響から、自発痛は ET_B受容体を介して、接触痛は ET_Aと ET_B受容体を介して誘発されることが明らかとなった。侵害受容チャンネルである TRP チャンネルの拮抗薬の影響を検討したところ、自発痛は TRPA1 チャンネルを介し、接触痛は TRPA1 に加えて TRPV1 の関与が示唆された。口内炎部位を支配する三叉神経節ニューロンにおける蛍光免疫染色の結果より、TRPA1 の発現増加が示唆された。これらの結果は、口内炎部位での ET-1 産生により TRP チャンネル依存性疼痛を発症することを示唆する。ボセンタンは口内炎疼痛に対する新規の有効な治療薬となり得ることが示された。</p>	