

学位審査結果報告書

学位申請者氏名: 森井 葵

学位論文題目: Orthodontic force-induced oxidative stress in the periodontal tissue and dental pulp elicits nociception via activation/sensitization of TRPA1 on nociceptive fibers

審査委員 (主査) 古 株 彰一郎



(副査) 中 道 郁 夫



(副査) 竹 内 弘



学位審査結果の要旨

矯正歯科治療中、患者の多くは痛みや不快感を訴える。しかしながら、矯正歯科治療により誘発される痛みの発症メカニズムは不明な点が多い。これまでに、歯根膜線維芽細胞に機械刺激あるいは低酸素刺激を加えることで酸化物が産生されることが報告されているが、歯科矯正力による酸化ストレスが侵害受容を誘発するかどうかは解明されていない。そこで申請者らは、実験的歯牙移動 (ETM) モデルラットを用いて歯の移動に伴う疼痛と酸化感受性 TRPA1 チャンネルの関連性について研究を行った。

ETM モデルとして、雄性 Wistar 系ラットの上顎右側第一臼歯と同側切歯間に Ni-Ti コイルスプリングを装着し、50 g の矯正力を負荷した。活性酸素消去薬または TRPA1 拮抗薬を腹腔内投与し、疼痛関連行動を測定した。次に、ETM モデルにおける歯根膜と歯髄での酸化ストレスの評価および末梢神経線維上の TRPA1 の発現を免疫組織化学法により解析した。また、ラットとヒトの各組織における TRPA1 の発現量について検討した。さらに、酸化物による TRPA1 の活性化および機械感受性感作について検討するために、カルシウムイメージングを行った。

ETM モデルで延長した疼痛関連行動は、活性酸素消去薬および TRPA1 拮抗薬により有意に抑制された。実験側歯根膜は、対照側と比較して酸化的 DNA 損傷のマーカーである 8-OHdG 抗体により濃染された。また、各薬物投与後の 8-OHdG の免疫反応性は、非薬物投与 ETM 群よりも明らかに弱かった。そして、この結果は歯髄においても同様の傾向を示した。TRPA1 陽性線維は神経線維のマーカーである PGP9.5 と共染色された。TRPA1 はラットでは三叉神経節に高発現しており、ヒトでは後根神経節に最も発現していたが、歯根膜細胞での発現には個体差があった。過酸化水素により増強した浸透圧機械刺激に対するカルシウム応答は、TRPA1 拮抗薬により抑制された。

これらの結果は、矯正力によって誘発される歯根膜および歯髄における酸化ストレスが、歯根膜および歯髄領域の末梢侵害受容神経線維上の TRPA1 の活性化および機械感受性感作を介して侵害受容を誘発することを示したものである。

本研究内容について申請者の森井氏に対し、主査と2名の副査による試問を行い、実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等についておおむね適切な回答を得た。本研究は歯科矯正力による酸化ストレスが侵害受容を誘発する新たなメカニズムを見出したものであり、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。