

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 伊藤 美紗

学位論文題目 Prostanoid-dependent spontaneous pain and
PAR₂-dependent mechanical pain following oral mucosal trauma:
involvement of TRPV1, TRPA1 and TRPV4

審査委員(主査) 竹内 弘

(副査) 松尾 拓

(副査) 椎葉俊司



論文審査結果の要旨

矯正器具や義歯等を使用すると、口腔粘膜に外傷性潰瘍が頻繁に生じる。このような粘膜炎は重度の痛みを引き起こし、患者の QOL や治療に対する協力度の低下につながる。しかし、外傷性口腔粘膜炎の病態生理学的特徴や疼痛メカニズムは不明である。

そこで申請者の伊藤美紗氏は、口腔内の器具装着による粘膜外傷の動物モデルを開発し、機械的外傷による粘膜疼痛発生のメカニズムを明らかにすることを目的として本研究を行った。

まずラット口腔内へのワイヤー装着により誘発された粘膜炎モデルを新規に開発し、組織・生化学的手法にて病態生理学的特徴を評価した。すなわち、8 週齢雄性 Wistar 系ラットの下顎切歯間に角ワイヤーを装着し、ワイヤー先端を下唇粘膜に接触させ、装着 1 日目にワイヤーを除去した。ワイヤー接触部位において、外傷性の潰瘍と粘膜下膿瘍が認められた。潰瘍はその翌日に急速に治癒し、膿瘍は 5 日までに徐々に消失した。

次に、申請者らが開発した覚醒下における口腔内疼痛の解析法を用いて、疼痛関連分子の transient receptor potential (TRP) チャンネルに着目し、自発痛および接触痛への関与と各種薬物の効果を検討した。自発痛は 1 日目のみ認められ、接触痛は 1 日目から 3 日目まで続いた。抗菌薬処置は、いずれの疼痛行動にも影響を及ぼさなかった。一方、シクロオキシゲナーゼ阻害薬のインドメタシン、プロスタノイドレセプター EP1 の拮抗薬 ONO-8711、TRPV1 拮抗薬の SB-366791、HC 拮抗薬 HC-030031 による処置により、自発痛が抑制された。プロスタグランジン E2 および TRPA1 の内因性アゴニストである 15-デオキシ Δ12, 14-プロスタグランジン J2 は、1 日目にのみ産生が増加した。一方、PAR2 拮抗薬 FSLRY-NH2 および TRPV4 拮抗薬 RN-1734 は接触痛を抑制した。PAR2 の内因性アゴニストである好中球エラストラーゼは、1 日目および 2 日目に産生が増加した。

新たに開発した動物モデルを用いて得られた以上の結果は、口腔内装着器具による外傷性潰瘍形成後の疼痛のうち、自発痛はプロスタノイド依存的な TRPV1 および TRPA1 の活性化を介して、また接触痛は PAR2 依存的な TRPV4 の感作を介して発症することを示唆するもので、大変意義深い。

本研究の内容に関して、申請者の伊藤氏に対し、主査と 2 名の副査から、開発したモデルの有効性や、各実験方法から得られたデータの解釈・意義などについて質問したが、概ね適切な回答を得た。総じて、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。