

Title	慢性口腔顔面痛モデルを用いた片頭痛の増悪因子としての三叉神経系感作の解明
Author(s)	遠山, 緑
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/52334
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

氏 名 (遠山 緑)	
論文題名	慢性口腔顔面痛モデルラットを用いた片頭痛の増悪因子としての三叉神経系感作の解明
論文内容の要旨	
<p>【目的】</p> <p>片頭痛は、激しい頭痛発作を繰り返す疾患であるが、その発症メカニズムは解明されていない。疫学調査の結果、片頭痛患者の多くが、顎関節症や副鼻腔炎などの慢性の口腔顔面痛を伴う疾患を合併していることが明らかとなっている。さらに片頭痛発作の前兆として頭部皮膚のアロディニアが頭痛薬の早期服用の指標とされている。これらの事実は片頭痛の病態には何らかの形で三叉神経の感作が重要な役割を果たしていることを示唆するものである。</p> <p>本研究では、片頭痛の発症機序および増悪因子における三叉神経系感作の役割を明らかにすることを目的として、片頭痛誘発動物モデルに対し、三叉神経第二枝の慢性絞扼神経損傷 (chronic constriction injury: CCI) による三叉神経の感作が、片頭痛発作にどのような影響を与えるかについて検討した。</p>	
<p>【方法】</p> <p><u>1. 慢性口腔顔面痛モデルラット (CCI-ION) の作製</u></p> <p>三叉神経第二枝領域での慢性口腔顔面痛モデルラット (CCI-ION) を作製するため、250-300 gの雄性SDラットの右側眼窩下神経 (infraorbital nerve: ION) を二か所緩く結紮した (CCI-ION群)。対照群 (Sham群) は右側眼窩下神経に対し、模擬手術として神経の露出のみ行い閉創した。CCI-ION群のうち、結紮後21日目のvon Frey testにより測定された逃避閾値が、結紮直前の逃避閾値より低下したものを慢性口腔顔面痛モデルラットとして実験に使用した。</p> <p><u>2. 片頭痛モデルラットの作製と行動観察</u></p> <p>本研究では、硬膜上に10 mMカプサイシン (Cap) を投与して片頭痛モデルを作製した。結紮後14日目にCCI-IONラットの右側頭蓋骨の一部を除去して右側横行静脈洞上の硬膜を露出させた。カニューレを硬膜の表面に当たるように植立し、頭蓋骨に歯科用レジンにて固定した。結紮後21日目 (カニューレ植立後7日目) に、片頭痛モデルとしてカニューレより10 mM Cap 20 μlを硬膜上に投与した。Cap投与後、行動をビデオカメラにて30分間撮影し、①Immobilization (不動化)、②Exploration (探索行動)、③Face Grooming (顔面領域の毛づくろい) を観察した。</p> <p><u>3. 片頭痛モデルラットの作製と免疫組織化学的検討</u></p> <p>結紮後21日目に、CCI-IONラットの右側横行静脈洞上の硬膜を露出させ、その上に10 mM Capを投与した。4分後に灌流固定を行い、三叉神経節 (TG)、三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) 及び上部頸髄 (C1-C2) を摘出した。その後、免疫組織化学的手法により、TG、Vc、C1-C2における痛覚伝達に関係するextracellular signal-regulated kinaseのリン酸化 (pERK) について比較検討した。</p>	
<p>【結果】</p> <p><u>1. von Frey test</u></p> <p>CCI-ION群は結紮前と比較して、結紮後7日、14日、21日目において逃避閾値が有意に低下していた。また、CCI-ION群の逃避閾値は、Sham群と比較しても、結紮後の経時的変化において有意な差を認めた。</p> <p><u>2. 行動評価</u></p> <p>CCI-IONラットにCapを投与した群 (CCI-ION+Cap群) はShamラットにCapを投与した群 (Sham+Cap群) と比較して、Immobilizationの時間が有意に延長していた。</p>	

3. 免疫組織化学的検討

TG領域において、CCI-ION+Cap群では、抗pERK抗体陽性細胞数がSham+Cap群と比較して有意に増加していた。

VcおよびC1-C2領域において、CCI-ION+Cap群では、刺激側のObexから3600 μmと4320 μm尾側にかけて、抗pERK抗体陽性細胞数がSham+Cap群と比較して有意に増加していた。

【考察および結論】

1. 行動評価

本実験において、CCI-ION+Cap群はSham+Cap群と比較してImmobilizationの時間が有意に延長していた。

Immobilizationは痛みにより引き起こされるという報告や、ラットに片頭痛を誘発するとImmobilizationが増加するという報告があることより、眼窩下神経結紮による三叉神経第二枝の感作によって、Cap投与により誘発された片頭痛がより増強された可能性が考えられた。

2. 免疫組織化学的検討

TG領域において、CCI-ION+Cap群では、抗pERK抗体陽性細胞数がSham+Cap群と比較して有意に増加していた。このことより、TGでの三叉神経の活動性の増強（pERK発現の増加）は、三叉神経第二枝障害（眼窩下神経結紮）により、片頭痛発症に関与している三叉神経第一枝においても末梢性感作が誘導されたためと考えられた。

VcおよびC1-C2領域において、硬膜へのCap刺激により発現する抗pERK抗体陽性細胞数はObexレベルと3600 μm尾側においてピークを有する2峰性の分布を示すという報告があることより、Obexから3600 μmと4320 μm尾側での抗pERK抗体陽性細胞数の増加は三叉神経第一枝領域での増加と考えられる。このことより三叉神経第一枝の活動性の増強は、三叉神経第二枝障害（眼窩下神経結紮）による中枢性感作も強く関与していると考えられた。

本研究の結果より、CCI-IONにより三叉神経第二枝の持続的興奮が起こり、それにより片頭痛発症に関与している三叉神経第一枝の末梢性感作と中枢性感作が起こることで、第一枝の興奮が増強され、その結果片頭痛が増悪したと推測された。以上より、口腔顔面痛領域の慢性疼痛疾患の存在は片頭痛の増悪因子となり得る可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (遠 山 緑)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 丹羽 均
	副 査 教授 森崎 市治郎
	副 査 講師 相川 友直
	副 査 講師 齋藤 充
論文審査の結果の要旨	
<p>本研究は片頭痛誘発動物モデルラットを用い、三叉神経第二枝の慢性絞扼神経損傷 (CCI-ION) による三叉神経系の感作が、片頭痛発作にどのような影響を与えるかについて、行動学的、免疫組織学的に検討したものである。本研究の結果より、CCI-ION により三叉神経第二枝の持続的興奮が起こり、それにより片頭痛発症に関与している第一枝の末梢性感作と中枢性感作が起こることで、第一枝の興奮が増強され、その結果片頭痛が増悪することが示された。以上より、口腔顔面痛領域の慢性疼痛疾患の存在は片頭痛の増悪因子となることが示唆された。</p> <p>この結果は片頭痛と三叉神経系の感作の関連を解明する一助となるものであり、よって、博士 (歯学) の学位論文として価値のあるものと認める。</p>	