

Title	慢性口腔顔面痛モデルを用いた, 片頭痛発症の誘発因 子としての三叉神経系感作の解明
Author(s)	遠山, 緑; 工藤, 千穂; 向井, 千加子 他
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2017, 62(1), p. 19-20
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/68269
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

慢性口腔顔面痛モデルを用いた, 片頭痛発症の誘発因子としての三叉神経系感作の解明

遠山 緑*, 工藤 千穂*, 向井 千加子*, 川添 由貴*, 丹羽 均* (平成29年8月9日受付)

はじめに

片頭痛は激烈な頭痛発作を繰り返す疾患であるが, その発症メカニズムについては多くの研究が行われているにも関わらず, いまだに完全に解明されていない^{1,2)}。現在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。また, 片頭痛が原因で非歯原性歯痛が生じるという報告がある³⁾。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系の感作が重要な役割を果たしていることを示唆する。本研究⁴⁾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 (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。

Immobilization に対する カプサイシン刺激と CCI の影響

右側眼窩下神経(ION)を結紮して作製した CCI-ION ラットの硬膜上にカプサイシン(Cap)を投与して片頭痛発作を誘発し、行動変化を検討した。過去に、ラットに片頭痛を誘発すると Immobilization(不動化)が増加するという報告があるが、本研究において、CCI-ION ラットにカプサイシンを投与した群 (CCI-ION+

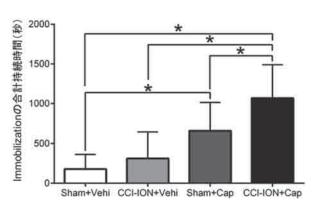


図 1 カプサイシン投与による Immobilization 合計持続時間の変化

平均値±標準偏差を示す。*: p < 0.05. (文献 4 より改変・転載)

Cap 群)は模擬手術ラットにカプサイシンを投与した 群(Sham+Cap 群)と比較して、Immobilization の時 間が有意に延長した(図 1)。この結果より眼窩下神経 の慢性絞扼神経損傷は片頭痛を増悪させることが示唆 された。

pERK 発現に対するカプサイシン刺激と CCI の影響

免疫組織化学的手法により、三叉神経第一枝、第二枝を含む三叉神経節(TG)と三叉神経脊髄路核尾側 亜核(Vc)及び上部頸髄(C1-C2)における痛覚伝達に関与するpERK発現について比較検討した。第一枝、

本総説の一部内容は、平成29年7月6日に開催された大阪大学歯学会第124回例会において、平成28年度大阪大学歯学会優秀研究奨励賞の受賞講演(対象論文: Toyama, M., Kudo C. et al. (2016): Trigeminal nervous system sensitization by infraorbital nerve injury enhances responses in a migraine model. Cephalalgia)として発表した。本研究は日本学術振興会科学研究費補助金 22592257の支援のもと行われた。

^{*} 大阪大学大学院歯学研究科 口腔科学専攻 高次脳口腔機能学講座(歯科麻酔学)

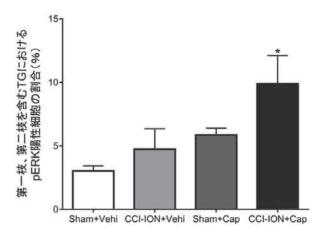


図2 第一枝, 第二枝を含む TG 領域に発現した pERK 陽性細胞の割合

平均値 ± 標準偏差を示す。*: p<0.05 vs Sham + Vehi, CCI-ION + Vehi, Sham + Cap. (文献 4 より改変・転載)

第二枝を含む TG 領域において、CCI-ION+Cap 群は、Sham+Cap 群と比較して pERK 陽性細胞の割合が有意に増加した(図 2)。今回の結果は第一枝、第二枝を含む TG 領域での検討であるため、第一枝のみに対する末梢性感作は明らかではないが、その可能性は否定できないと考えられた。また、Vc 及び C1-C2 領域において、Obex から 3600μm、4320μm 尾側においてのみ、カプサイシン刺激によりほぼ有意に pERK 発現が増加したことより、硬膜に分布している三叉神経第一枝はこの領域に多く投射していると考えられた(図 3)。さらにこの三叉神経第一枝が多く投射している領域で、Sham+Cap 群と比較して CCI-ION+Cap 群における pERK 陽性細胞数が有意に増加した。以上より、三叉神経第一枝活性化の増強は、三叉神経第二枝障害による中枢性感作が関与していることが示唆された。

おわりに

本研究より、CCI-IONにより三叉神経第二枝の持続的な興奮が起こり、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中枢性感作が誘導されることで、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。また、本研究の結果は片頭痛の随伴症状

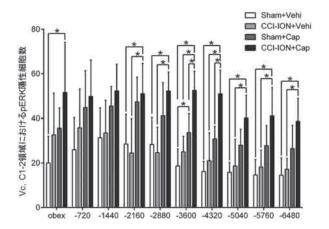


図3 Vc, C1-C2 領域に発現した pERK 陽性細胞数 平均値 \pm 標準偏差を示す。 *: p < 0.05. (文献 4 より 改変・転載)

であるアロディニアと三叉神経系感作のメカニズムを 解明する一助となると期待される。

謝辞

本研究遂行に当たり,多大なる御協力と御助言を頂いた大阪大学大学院歯学研究科 歯科麻酔学教室の教室員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- Bartsch, T. and Goadsby, P.J. (2003): Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*, 126, 1801–1813.
- Iwashita, T., Shimizu, T., Shibata, M. et al. (2013): Activation of extracellular signal-regulated kinase in the trigeminal ganglion following both treatment of the dura mater with capsaicin and cortical spreading depression. Neurosci Res. 77, 110-119.
- 3) Namazi, M.R. (2001): Presentation of migraine as odontalgia. *Headache*, **41**, 420–421.
- 4) Toyama, M., Kudo, C., Mukai, C., Inoue, M., Oyamaguchi, A., Hanamoto, H., Sugimura, M., Niwa, H. (2016): Trigeminal nervous system sensitization by infraorbital nerve injury enhances responses in a migraine model. *Cephalalgia*, Epub ahead of print.