

論文審査の要旨

報告番号	総研第 628 号	学位申請者	新納 彩子
審査委員	主査	中村 典史	学位 博士 (医学・ <u>歯学</u> ・学術)
	副査	後藤 哲哉	副査 松永 明
	副査	佐藤 友昭	副査 栗原 崇

Diurnal variation in trigeminal pain sensitivity in mice

(マウスの三叉神経支配領域における痛みの日内変動)

近年、ペインクリニックの領域では痛みの日内変動に言及した臨床報告が散見され、時間の概念を取り入れた上で診断と治療を行うことの重要性が認識され始めている。しかし、痛みに関する基礎研究において痛みの日内変動を考慮した研究は少なく、また日内変動のメカニズムに言及したものはほとんどない。

そこで本研究では、歯科において重要な感覚神経である三叉神経支配領域の痛みの日内変動とそのメカニズムに関して検討を行った。学位申請者はまずマウスの上口唇にホルマリンを注射し、疼痛関連行動の持続時間を測定した。次に免疫化学染色法を用いて三叉神経脊髄路核尾側亜核の c-Fos 陽性細胞数をカウントした。さらに、侵害刺激を受容する TRPA 1 を標的として三叉神経節でリアルタイム PCR を行った。

その結果本研究では以下の知見が明らかになった。

- 1) ホルマリン投与後 45 分間観察したところ、疼痛関連行動の持続時間はホルマリン群において昼間と比べて夜間の方が有意に長かった。
- 2) ホルマリ投与後 45 分間を侵害受容反応を示す第 I 相 (ホルマリン投与後 0-3 分) と炎症性の反応を示す第 II 相 (ホルマリン投与後 15-39 分) に分けたところ、ホルマリン群において第 I 相では昼夜差は認められなかったが、第 II 相では昼間に比べて夜間で有意に長かった。
- 3) 三叉神経脊髄路核尾側亜核における c-Fos の発現数に関しては、ホルマリン群において昼間に比べて夜間で有意に発現数が多かった。
- 4) 三叉神経節におけるリアルタイム PCR では TRPA 1 mRNA の発現量が昼間に比べて夜間で有意に多かった。

以上のことから、本研究はマウスの三叉神経支配領域では痛みの感じ方に昼夜差があること、またその昼夜差を生み出す原因の 1 つとして TRPA1 の関与が示されており、メカニズムにも言及した点で非常に興味深い。今回、マウスを用いて痛みの感じ方の昼夜差を示したことから、ヒトにおいても痛みの昼夜差を検討した上で鎮痛薬を投与することで、より効果的な投薬につながる可能性もあり、今後の臨床応用が大いに期待される研究である。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。