

大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部 顎機能咬合再建学分野 大本勝弘

研究課題名 神経障害性疼痛に対する新規治療法の開発

1. 研究目的と成果内容

日本では、現在世界に類を見ないほど急速に、高齢化が進行しつつあり、歯科においても高齢者の受診患者は激増している。高齢者に多発する三叉神経障害性疼痛はその病態が十分解明されていないものもあり、不治の疼痛に苛まれている症例も少なくない。

我々はこれら難治性の疼痛に対する新しい治療法を確立するために継続して神経障害性疼痛の基礎研究に携わってきた。その結果、世界に先駆けて、新しい一次侵害受容ニューロンの過敏化メカニズムの一端を解明し、三叉神経障害性疼痛モデルに対し、神経毒素のみを高度に精製した改良 A 型ボツリヌス毒素 (BoNT/A) の鎮痛効果を明らかにした (Matsuka et al. Brain Res 2001, Matsuka et al. Neuroscience 2006, Matsuka et al. Mol Pain 2008, Kitamura et al. Neuroscience 2009)。

末梢皮内投与した BoNT/A の効果メカニズムに関して、BoNT/A が神経内を軸索輸送される可能性 (Wieagnd et al. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1976, Antonucci et al. J Neurosci 2008) が考えられるが、三叉神経節における疼痛伝達を軽減する詳細なメカニズムは解明されていない。そこで、本研究計画において、BoNT/A の軸索輸送、知覚神経節細胞での効果、BoNT/A の知覚神経節への直接投与による鎮痛効果などを観察し、効果的な治療法の開発に結び付けたい。これまでに三叉神経節 (TRG) ニューロンの枝である眼窩下神経結紮 (IoN 結紮) により誘発された接触性アロディニアと眼窩下神経領域での小胞性の神経伝達物質の遊離が BoNT/A を末梢投与することにより抑制されることが確認されている。しかし、BoNT/A 投与効果発現メカニズムとして中枢における作用の検討は不十分である。

そこで、本研究ではラットの眼窩下神経を片側のみ結紮し、温熱刺激に対する痛覚過敏を誘発した上で、片側の三叉神経節への BoNT/A 直接投与を行った。これによって投与部位の左右の厳格化を行い、障害側と同側の三叉神経節への BoNT/A 直接投与による効果と、健常側への BoNT/A 直接投与による効果が障害側の温熱刺激に対する痛覚過敏を軽減するかどうかを検討した。成果としては現段階では統計的な有意差は得られていない。

2. 自己評価

本実験では一つのサンプルデータを獲得するために長期に渡る時間を要する。そのため、短い期間では十分なサンプル数が確保できていない状況である。また、本実験は先行研究を元に行っているが、今後更なる検討を行った上で、実験を継続していきたいと考えている。

3. 学会発表

該当なし

4. 論文

該当なし