

論文要旨

氏名	伊藤美紗
タイトル	Prostanoid-dependent spontaneous pain and PAR ₂ -dependent mechanical pain following oral mucosal trauma: involvement of TRPV1, TRPA1 and TRPV4
<p>論文の要旨</p> <p>矯正器具や義歯等の使用は、口腔粘膜に外傷性潰瘍を頻繁に生じさせることが知られている。このような粘膜炎は患者に重度の痛みを引き起こし、QOL や治療に対する協力度の低下につながる。しかしながら、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。そこで本研究では、モデル動物を開発し、機械的外傷による粘膜疼痛メカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>まず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ラットを新規に開発し、組織・生化学的手法にて病態生理学的特徴を評価した。次に、我々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。</p> <p>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。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影響を及ぼさなかった。自発痛は、シクロオキシゲナーゼ阻害薬インドメタシン、プロスタノイドレセプター EP₁ 拮抗薬 ONO-8711、TRPV1 拮抗薬 SB-366791、HC 拮抗薬 HC-030031 により抑制された。プロスタグランジン E₂ および TRPA1 のアゴニストである 15-デオキシΔ^{12,14}-プロスタグランジン J₂ は、1 日目のみ発現増加した。一方、接触痛は PAR₂ 拮抗薬 FSLRLRY-NH₂ および TRPV4 拮抗薬 RN-1734 により抑制された。PAR₂ のアゴニストである好中球エラストアーゼは、1 日目および 2 日目に発現増加した。</p> <p>これらの結果より、本モデルは、プロスタノイド依存性に TRPV1 および TRPA1 の活性化を介した自発痛を発症し、PAR₂ 依存性に TRPV4 の感作を介した接触痛を発症することが示唆された。</p>	