

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18983

研究課題名（和文）歯髄痛覚系に対する交感神経の末梢修飾機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of a peripheral modification mechanisms of sympathetic nerves to the pulpal pain system.

研究代表者

嶋田 雄介（Shimada, Yusuke）

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号：60789163

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：多根管を有する下顎第一小臼歯の特徴的なエックス線所見を調査し、パノラマエックス線撮影による診断精度を明らかにした。結果、単根管歯では、根尖側1/4レベルと根尖レベルの間に急な狭窄が生じた歯の割合が最も高かった。多根管歯では、歯頸部レベルと歯根1/2レベルの間に急な狭窄を起こす歯の割合が最も高かった。パノラマエックス画像における根管の急な狭窄の位置は、単根管歯と多根管歯とで異なり、歯根長の根尖測1/4以上の高さで根管形態の急な狭窄がみられた場合を複数根管の診断基準とした場合、高い診断能を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科臨床ではコーンビームCTを用いた歯根・根管形態の3次元的な診断が進んでいるが、難治症例などで治療後に撮影を行うことが多い。この結果は口内法エックス線画像やパノラマエックス線画像を用いて従来よりも精度の高い治療前の根管数の予測・診断に利用でき、根管治療失敗のリスクを低減して疼痛制御・治療成績の向上といった点で大きく貢献することができる。

研究成果の概要（英文）：The characteristic radiographic findings of mandibular first premolars with multiple root canals were investigated to determine the diagnostic accuracy of panoramic radiography. The results showed that the highest percentage of teeth with steep stenosis occurred between the apical 1/4 level and the root apex level in single root canal teeth. The highest percentage of teeth with steep stenosis occurred between the cervical level and the root 1/2 level in the multi-root canal teeth. The location of the steep narrowing of the root canal in the panoramic X-ray image differs between single and multiple root canal teeth, and when the steep narrowing of the root canal morphology is seen at a height of more than 1/4 of the root apex measurement of the root length as the diagnostic criteria for multiple root canals, it showed high diagnostic performance.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：根管形態

## 1. 研究開始当初の背景

自律神経活動をつかさどる交感神経が痛みの発生・維持に重要な役割を演じていることは古くから知られているが、痛みに対する交感神経の末梢修飾機序については不明な点が多く、これまで交感神経の血管収縮作用に基づく痛みの悪循環説が有望であった。近年、交感神経と感覚神経の間の相互作用 (cross talk) が皮膚領域で明らかとなり、感覚神経は正常では交感神経の感作やノルアドレナリン局所投与に対して反応しないが、受容野に神経損傷や炎症が生じると反応するようになること、またこの反応は交感神経受容体 (  $\alpha_2$  ) 阻害薬の前投与によって消失することが報告された。すなわち痛みが増強されるメカニズムとして、交感神経の興奮が末梢レベルや脊髄神経節内で異常連絡を形成し、感覚神経を興奮させるのではないかと考えられている。一方、歯痛は日常の歯科臨床において最も頻繁にみられる症状であるが、この痛みに関与するかどうかについては現在のところ不明である。

我々は既に、WGA-HRP 順行性標識法および電子顕微鏡を用いて、炎症歯髄における交感神経の発芽を世界で始めて明らかとしており (Neuroscience Letters 435: 73-77, 2008)、歯髄炎において交感神経-感覚神経間の interaction が存在することが予想される。

## 2. 研究の目的

皮膚における神経損傷モデル・炎症モデル (ラット) では、炎症時に出現する交感神経-感覚神経間の interaction の詳細および関与物質をはじめ、神経損傷部位・痛覚受容器への  $\alpha_2$  アドレナリン受容体のアップレギュレーションや交感神経線維の脊髄後根神経節への進入等が明らかとされているが、歯髄および三叉神経節領域では未解決である。

また上顎神経節領域での交感神経切除は、顎顔面領域において CGRP の産生を抑制させるといった報告がなされている一方、修復象牙質の形成阻害や破骨細胞を増加させて骨吸収を促進させるといった報告もみられ、まず交感神経が実際に疼痛閾値にどのように関与するのかを明らかにする必要があったと考えた。

## 3. 研究の方法

前述したように炎症歯髄において交感神経が発芽することを明らかとしたが、発芽した交感神経が痛みを抑制するのか、増強するのかについては明らかでない。そこでまず、正常歯髄および炎症歯髄における交感神経末端の発芽の生理学的意義 (痛みの修飾等) を知るため、末梢側における変化について検討する。なぜなら、歯髄の炎症により交感神経末端が発芽するが、発芽した交感神経が感覚神経である三叉神経と異常連絡 (痛みを修飾) を形成している可能性が考えられるからである。

具体的には、実験動物として体重 300 ~ 400g の成熟オス、ウイスター系ラットを用い、窩洞形成による炎症歯髄モデルを作成する。ネンプタルによる麻酔導入後、上顎左側第一臼歯近心咬頭に No.1/2 ラウンドバーを用いて咬頭が無くなるまで窩洞を形成する。このラットを炎症歯髄群とし、窩洞形成を行わないラットをコントロール群とする。

炎症歯髄における交感神経の発芽の程度を知るため、神経ペプチドである neuropeptide Y (NPY) 発現について免疫染色を行い分子の局在を調べる。その後、noradrenarine (NA) と NPY を ELISA にて定量し、両群で交感神経の発芽の程度を検討する。またさらに、三叉神経節や三叉神経感覚核といった中枢については、免疫染色にて NPY 発現を示す細胞体の大きさや数の分布について統計的手法を用いて両群間の評価検討を行うほか、ELISA での定量解析も行う。そして前述した WGA-HRP 順行性標識法 (交感神経) および Fluoro-Gold を用いた逆行性標識法 (感覚神経) を併用し、より選択的な検討を重ねる。

次に、炎症歯髄における交感神経の発芽が痛み閾値に及ぼす影響を検討するため、上顎神経節を切除したラット、および上顎神経節を切除しないラットに先述の方法でそれぞれ歯髄炎を惹起させ、神経興奮マーカー (c-fos) や神経ペプチド (substance P、VIP、CGRP 等) について免疫染色にて発現量や分布の変化を確認すると共に、ELISA により定量する。具体的には窩洞形成処置後の炎症歯髄群およびコントロール群それぞれの上顎神経節を実体顕微鏡下に剖出し、剖出のみのラット (Sham 群)、上顎神経節を切除したラット (切除群) を作製する。その後、全ての群のラットを交感神経の発芽が認められる 3 週間飼育した後、それぞれの歯髄、三叉神経節および三叉神経感覚核の組織切片と組織ブロックを作製する。それぞれの組織切片について NPY や神経興奮マーカー (c-fos)、神経ペプチド (substance P、VIP、CGRP 等) の発現量・分布を免疫染色法にて解析・評価するほか、ELISA での定量を行う。

## 4. 研究成果

(1) 三叉神経系における知覚伝達のメカニズムを解明するための基礎的検討として、ガラニンなどの神経ペプチド類や、電位依存性ナトリウムチャネルなどを対象として、免疫組織化学的検索を行った。そこで電位依存性ナトリウムチャネルのひとつである SCN2B が、顔面皮膚や口腔粘

膜で低閾値機械受容器である小体終末に分布し、三叉神経節では大型の神経細胞に含まれていることから、触覚や圧覚の情報伝達に関与していると考察した。また口腔顔面領域において SCN2B を含む自由神経終末は非常に希で、SCN2B と CGRP の共存はほとんど観察されなかった。しかし一方で、三叉神経尾側亜核表層における神経網には SCN2B の反応が認められなかったものの、このサブユニットが三叉神経節における小型の神経細胞にも分布し、それらの細胞体においては CGRP との共存が観察されたことから、脊髄神経系と同様に侵害受容伝達に関与している可能性が示唆された。また同様に免疫組織化学的手法を用いて炎症歯髓モデル(ラット)に対しても SCN2B 含有ニューロンの検索を行い、sham 群との間で比較検討を試みたが、両群間に有意な差を見出すことはできなかった。

これ以降、所属機関の COVID-19 感染予防対策により大幅な実験の停止・制限が長期にわたって継続した。よって画像解剖学的検討を中心に手段・システムを変更して研究活動を行った。

(2) 歯髓痛覚系の末梢修飾機序解明の一環として、ステロイド長期使用患者にみられた全顎的な歯髓腔の狭窄について画像所見を中心に検討を行った。ステロイドは象牙質シアロリントリパク質遺伝子(DSP-PP 遺伝子)やⅠ型コラーゲンの発現量、アルカリホスファターゼ活性を増強させるとの報告があり、これらの事象が歯髓腔狭窄に関与している可能性が考えられている。本検討ではさらに、ステロイド投与の開始年齢や累計投与量・期間などが歯髓腔狭窄と関連する可能性が示唆された。しかし、過去に報告したステロイド歯痛との関連は不明であり、更なる検討が必要であると思われた。

(3) 多根管を有する下顎第一小臼歯の特徴的なエックス線所見を調査し、パノラマエックス線撮影による診断精度を明らかにした。パノラマエックス線撮影と歯科用コーンビーム CT(CBCT)を受けた186人(13~87歳、平均年齢37歳、男性49名、女性137名)の患者347本の下顎第一小臼歯を4人の放射線科医が評価した。2名の放射線科医が、CBCTを用いて単根管または多根管の存在を確認した。他の2名の放射線科医は、パノラマエックス線撮影による根管形態の画像所見を評価し、緩やかな狭窄と急な狭窄の2パターンに分類した。また、急な狭窄パターンの場合は、狭窄の発生部位も評価した。結果、単根管歯では、根尖側1/4レベルと根尖レベルの間に急な狭窄が生じた歯の割合が最も高かった。多根管歯では、歯頸部レベルと歯根1/2レベルの間で急な狭窄を起こす歯の割合が最も高かった。多根管歯の歯頸部レベル-歯根1/2レベル間における急な狭窄パターンの割合は、根尖側1/4レベル-根尖レベルとは異なり、単根管歯のそれよりも有意に高かった。パノラマエックス画像における根管の急な狭窄の位置は、単根管歯と多根管歯とで異なり、歯根長の根尖側1/4以上の高さで根管形態の急な狭窄がみられた場合を複数根管の診断基準とした場合、高い診断能を示した。

この結果は治療前の根管数の予測・診断に利用でき、根管治療失敗のリスクを低減し、臨床に大きく貢献することができる。一方で、根管形態に影響すると思われる加齢変化や、う蝕・象牙質知覚過敏症などの既往や治療歴といった要素は考慮していないため、さらなる検討が必要と思われる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimada Yusuke, Kojima Ikuho, Iikubo Masahiro	4. 巻 2021
2. 論文標題 Comparative Study of Multiple High-Signal-Intensity Spots on 3D and 2D Magnetic Resonance Sialography for Patients with Sjögren's Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology Research and Practice	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2021/5846637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimada Yusuke, Kojima Ikuho, Nishioka Takashi, Sakamoto Maya, Iikubo Masahiro	4. 巻 111
2. 論文標題 Root canal narrowing patterns of mandibular first premolars on panoramic radiographs according to the number of root canals diagnosed on cone beam computed tomographic images	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 172~177
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10266-022-00713-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kojima Ikuho, Shimada Yusuke, Watanabe Naoko, Takanami Kentaro, Morishita Yohei, Ohkoshi Akira, Iikubo Masahiro	4. 巻 52
2. 論文標題 Imaging findings of arrested pneumatisation and differentiation from other skull base lesions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dentomaxillofacial Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1259/dmfr.20230297	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kojima Ikuho, Nogami Shinnosuke, Hitachi Shin, Shimada Yusuke, Ezoe Yushi, Yokoyama-Sato Yuka, Iikubo Masahiro	4. 巻 54
2. 論文標題 Temporomandibular joint ankylosis suspected to be associated with ankylosing spondylitis based on cervical computed tomography images: A pictorial essay	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Imaging Science in Dentistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5624/isd.20230243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西岡 貴志 , 小川 武則 , 村田 隆紀 , 小嶋 郁穂 , 嶋田 雄介 , 飯久保 正弘 , 阪本 真弥	4. 巻 60
2. 論文標題 嚢胞成分を有する腫瘍との鑑別が困難であった耳下腺導管嚢胞の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 歯科放射線	6. 最初と最後の頁 24-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 渡辺 尚子 , 横山 由加 , 小嶋 郁穂 , 嶋田 雄介 , 後藤 弓里子 , 泉田 一賢 , 熊坂 晃 , 飯久保 正弘	4. 巻 62
2. 論文標題 全顎的な歯髓腔の狭窄がみられたステロイド長期使用患者のX線画像	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 歯科放射線	6. 最初と最後の頁 39-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yusuke Shimada , Ikuho Kojima , Takashi Nishioka , Maya Sakamoto , Masahiro Iikubo
2. 発表標題 Panoramic radiographic features of mandibular first premolars with multiple root canals diagnosed on cone beam computed tomography
3. 学会等名 The 13th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikuho Kojima , Yusuke Shimada , Masahiro Iikubo
2. 発表標題 Imaging findings of arrested pneumatization and differentiation from other skull base lesions
3. 学会等名 The 13th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoko Watanabe , Yuka Yokoyama Sato , Ikuho Kojima , Yusuke Shimada , Yuriko Goto , Kuniyuki Izumita , Akira Kumasaka , Masahiro Iikubo
2. 発表標題 Narrowing pulp cavities associated with long-term steroid therapy: two case reports and literature review
3. 学会等名 The 13th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡辺尚子、横山由加、小嶋郁穂、嶋田雄介、後藤弓里子、泉田一賢、熊坂晃、飯久保正弘
2. 発表標題 全顎的な歯髓腔の狭窄がみられたステロイド長期使用患者のエックス線画像
3. 学会等名 NPO法人日本歯科放射線学会 第233回関東地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 嶋田 雄介 , 小嶋 郁穂 , 西岡 貴志 , 飯久保 正弘 , 阪本 真弥
2. 発表標題 複数根管を有する下顎第一小臼歯のパノラマエックス線写真における特徴的画像所見の検討
3. 学会等名 NPO法人日本歯科放射線学会 第24回臨床画像大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶋郁穂 , 野上晋之介 , 常陸 真 , 嶋田雄介 , 横山由加 , 飯久保正弘
2. 発表標題 顎部CTで強直性脊椎炎が疑われた顎関節強直症の1例
3. 学会等名 NPO法人日本歯科放射線学会 第234回関東地方会・第41回北日本地方会・第29回合同地方会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------