

令和 3 年 4 月 23 日現在

機関番号：27102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K19300

研究課題名（和文）ノシセプチンに着目した矯正歯科治療時の疼痛メカニズムの解明

研究課題名（英文）Mechanism underlying orthodontic force-induced pain focusing on nociceptin

研究代表者

左合 美紗（Sago, Misa）

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：40815825

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：矯正歯科治療中、多くの患者は痛みや不快感を訴える。矯正力を加えた1日後に痛みはピークとなり、その後徐々に軽減はしていく。しかし持続的な矯正力が加わるにも関わらず、疼痛が消失するメカニズムについての報告はない。本研究では実験的歯の移動モデルラットを用い、内因性オピオイドと矯正力による疼痛との関連性について行動学的検討を行った。侵害受容行動は1日目に有意に延長し、5日目はコントロールレベルまで回復した。初期の疼痛にはTRPA1チャンネルの活性化の関与が示唆され、5日目における疼痛抑制は内因性オピオイドによるものではないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は、矯正治療時の疼痛発症機序の解明にとどまらず、口腔顔面領域で生じる疼痛や不快感などの病態解明や治療法、治療薬開発へ貢献すると期待される。痛みのために治療を断念していた患者をなくし、さらに患者のQOLや治療に対するモチベーションも大いに向上することが期待され、社会にも大きな影響を与える。

研究成果の概要（英文）：Many orthodontic patients complain of pain and tooth discomfort, which peak at 1 day after applying orthodontic force and gradually resolve within 5-7 days. Nickel titanium coil springs are designed to produce light continuous forces. However, few studies examined mechanism underlying the later disappearance of orthodontic force-induced pain. In the present study, we examined relationship between endogenous opioids and orthodontic force-induced pain using experimental tooth movement (ETM) model rats. The behavioral signs of orofacial nociception, facial rubbing and wiping, increased to a peak on day 1 and gradually diminished to the control level on day 5. The enhanced nociceptive behaviors on day 1 were suppressed by the administration of TRPA1 antagonist. Systemic administration of the morphine receptor antagonist naloxone did not show any changes in mouth rubbing behavior in ETM model rats on day 5. The later disappearance of nociception was independent of endogenous opioids.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯科矯正 疼痛

1. 研究開始当初の背景

矯正歯科治療中、多くの患者は痛みや不快感を訴える。矯正力を加えた1日後に痛みはピークとなり、その後徐々に軽減していく (Scheurer et al. 1996 ; Hosseizadeh et al. 2015)。しかしながら、矯正歯科治療により誘発される痛みの発症メカニズムは不明な点が多い。オピオイド関連受容体の内在性リガンドとして発見されたノシセプチンとその受容体は、痛みを中心とする感覚線維受容部位に発現し、その受容部位により内因性に発痛および鎮痛作用を有する。げっ歯類においては、中枢(脊髄上位)レベルでは痛覚過敏、末梢(脊髄)レベルでは鎮痛作用に関与していることが報告されている (Xu et al. 1996)。NiTi コイルスプリングにより持続的な矯正力が加えられているのにも関わらず、疼痛が減少するメカニズムについては報告がない。NiTi コイルスプリングを用いた実験的歯の移動 (ETM) モデルの三叉神経尾側核において、ノシセプチンは歯の移動開始2日目以降に有意に増加し、7日目にピークに達している (Liao et al. 2013)。このノシセプチンの発現変化は、歯の移動による疼痛関連行動の減少と逆の経日変化を示している。以上より、矯正力を加えた初期の時点では、歯槽骨に対し持続的な圧力が加わり、生体防御システムの警告反応として、中枢レベルのノシセプチンが発現増加する。それにより疼痛が誘発される。その疼痛から逃れようとするという生理的な反応により、内因性疼痛抑制機構が作動し、末梢レベルのノシセプチン発現・増加による鎮痛作用が働くという仮説をたて、ノシセプチンと矯正力による疼痛との関連性に焦点を当てた。

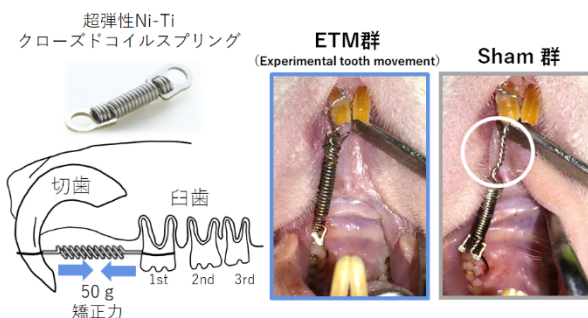
2. 研究の目的

実験的歯牙移動 (ETM) モデルラットを用い、ノシセプチンと矯正力による疼痛との関連性に焦点を当て、疼痛が消失するメカニズムとノシセプチンの関連性を明らかにし、疼痛に対する新規治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) ETM モデルラットの作製

250-350 g の雄性 Wister 系ラットを用いた。三種混合麻酔したラットの上顎右側切歯の歯肉辺縁部に、エンジンにて溝を掘り、上顎右側第一臼歯と同側切歯間に Ni-Ti コイルスプリングを装着、スーパーボンドで右側切歯部の溝と固定し、50 g の矯正力を負荷した (ETM 群)。さらに、対照実験として、同部位に NiTi コイルスプリングを装着し、矯正力を加えないコントロール群 (Sham 群) を用意した。



(2) ETM モデルラットの疼痛評価

30 x 30 x 30 cm のアクリル樹脂箱内にて、口腔顔面痛の指標とされているマウスラビング時間とフェイシャルワイピング回数を10分間測定した (Hitomi et al. 2015)。歯の移動に伴う疼痛関連行動の経日変化を調べるために、コイルを装着してから5日間継続して行動評価を行った。次に疼痛抑制と内因性オピオイドの影響を調べるために、疼痛関連行動が抑制される5日目にオピオイド受容体拮抗薬 (Naloxone (NLX)) を行動評価の30分前に腹腔内投与した。さらに1日目の侵害受容行動に対する TRPA1 と TRPV1 の影響を調べるために、疼痛関連行動が延長した1日目に TRPA1 拮抗薬 (HC-030031 (HC)) および TRPV1 拮抗薬 (SB-366791 (SB)) を行動評価の30分前に腹腔内に投与した。

4. 研究成果

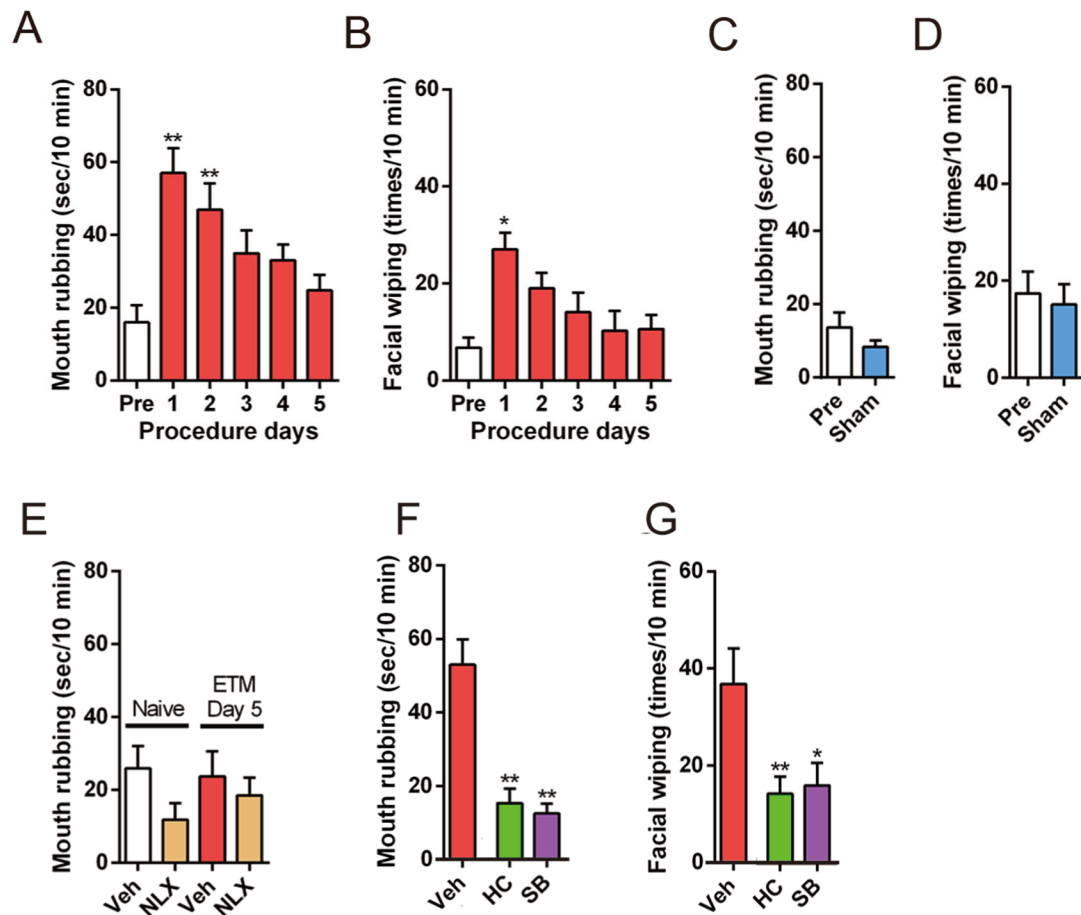
ETM 群ではコイルスプリングを装着する前に測定した Pre 値と比較して、コイルスプリング装着後1日目と2日目にマウスラビング時間が有意に延長した (図 A)。同様にフェイシャルワイピング回数は1日目でも有意に増加した (図 B)。どちらの侵害受容行動も1日目にピークに達し、その後徐々に Pre 値レベルまで回復した。この結果はこれまでの報告や、実際の臨床報告とも一致しており、本モデルが妥当であったと考えられた。また Sham 群では1日目のどちらの侵害受容行動も Pre 値と比較して変化はなかった (図 C, D)。

5日目においてもコイルスプリングは活性化状態にあったため、1日目と同等の矯正力が加わっていたと考えられた。しかし、侵害受容行動は5日目には減少していた。5日目には内因性オピオイドが産生され、疼痛が抑制されているのではないかと考え、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンの腹腔内投与により、侵害受容行動が増えるのではないかと仮定し

たが、侵害受容行動に変化はなかった (図 E)。

また最も疼痛関連行動が延長した 1 日目の ETM 群に TRPA1 拮抗薬 (HC) を腹腔内投与したところ、両方の侵害受容行動が有意に抑制された。またこれまでに歯の移動に伴う疼痛発症への関与が報告されている TRPV1 拮抗薬 (SB) によっても両侵害受容行動は有意に抑制された (図 F, G)。

以上の結果より、矯正力による誘発される初期の疼痛に TRPA1 と TRPV1 の活性化が寄与していることが示唆され、また疼痛抑制は内因性オピオイドによるものではないことが示唆された



<引用文献>

- P.A. Scheurer, A.R. Firestone, W.B. Bürgin(1996). Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances, *Eur. J. Orthod.* 18 (4) 349-357.
- H. Qiao, Y. Gao, C. Zhang, H. Zhou(2015). Increased expression of TRPV1 in the trigeminal ganglion is involved in orofacial pain during experimental tooth movement in rats, *Eur. J. Oral Sci.* 123 (1) 17-23.
- Xu XJ, Hao JX, Wiesenfeld-Hallin Z(1996). Nociceptin or antinociceptin: potent spinal antinociceptive effect of orphanin FQ/nociceptin in the rat. *Neuroreport.* 2;7(13):2092-4.
- Lina Liao, Xiaochuan Hua, Hu Long, Niansong Ye, Yang Zhou, Sheng Wang, Wenli Lai(2013). Expression patterns of nociceptin in rats following experimental tooth movement. *Angle Orthod.* 83(6):1022-6.
- Hitomi S, Ono K, Miyano K, Ota Y, Uezono Y, Matoba M, Kuramitsu S, Yamaguchi K, Matsuo K, Seta Y, Harano N, Inenaga K(2015). Novel methods of applying direct chemical and mechanical stimulation to the oral mucosa for traditional behavioral pain assays in conscious rats. *J Neurosci Methods.* 15;239:162-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Aoi Morii, Yuichi Miyamura, Misa I Sago, Masahiro Mizuhara, Takemi Shikayama, Mako Naniwa, Suzuro Hitomi, Izumi Ujihara, Kayoko N Kuroishi, Kaori K Gunjigake, Momotoshi Shiga, Yasuhiro Morimoto, Tatsuo Kawamoto, Kentaro Ono.	4. 巻 147
2. 論文標題 Orthodontic force-induced oxidative stress in the periodontal tissue and dental pulp elicits nociception via activation/sensitization of TRPA1 on nociceptive fibers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free radical biology & medicine	6. 最初と最後の頁 175-186
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.016.	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Morii A, Hitomi S, Ujihara I, Sago-Ito M, Mizuhara M, Shikayama T, Gunjigake K, Kawamoto T, Ono K.
2. 発表標題 Tooth movement-induced pain is mediated by mechanical and ROS stimulation via TRP channels.
3. 学会等名 Asia Pacific Conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森井 葵、宮村侑一、人見涼露、鹿山武海、氏原 泉、左合-伊藤美紗、水原正博、郡司掛香織、川元龍夫、小野堅太郎
2. 発表標題 機械・活性酸素種感受性TRPA1チャネルは歯の移動に伴う疼痛発症に関与する
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2020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
---------	---------