

機関番号：15401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21890162

研究課題名（和文） 顎顔面領域慢性疼痛時のギャップ結合の役割

研究課題名（英文） gap junction contributes to neuropathic pain following mental nerve injury

研究代表者

高橋 拓史 (TAKAHASHI KOUJI)

広島大学・病院・歯科診療医

研究者番号：30551048

研究成果の概要（和文）：オトガイ神経切断によって誘発される異痛症・痛覚過敏の発生機序として、三叉神経脊髄路核における星状膠細胞が分泌する IL-1beta によって誘発される二次ニューロンの感作が示された。また、末梢に加えられた非侵害刺激の伝達には、IL-1beta による中枢性の感作のみではなく、NMDA 受容体も必要であることが示された。

研究成果の概要（英文）：These results suggest that IL-1beta in the Vc plays an important role in the development of extra-territorial tactile allodynia/hyperalgesia after MN transection.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,050,000	315,000	1,365,000
2010年度	950,000	285,000	1,235,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：解剖学

1. 研究開始当初の背景

ラットオトガイ神経傷害後、非傷害上顎神経支配領域のひげ部分において異痛症・痛覚過敏を発現することが報告されているが、その詳細は不明である。近年、慢性疼痛の発生と持続に中枢神経系の支持細胞である神経膠細胞の役割が注目されている。末梢神経傷害後に中枢神経における星状膠細胞と小膠細胞が活性化され、神経膠細胞が IL-1beta を含む炎症性サイトカインを分泌することが示されている。また、IL-1beta はグルタミン酸受容体である NMDA 受容体のリン酸化

を促進することから、痛覚過敏とグルタミン酸との関連性も予想される。

2. 研究の目的

本研究では、ラットオトガイ神経傷害後のひげ部分における異痛症・痛覚過敏を詳細に検討するとともに、炎症性サイトカインに着目して疼痛発現機序を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

麻酔下にてラット左側オトガイ神経を切断し切断近位側を絹糸で結紮した後、以下の実験項目について検討した。

(1) 顎顔面領域における疼痛逃避行動テスト

(2) 三叉神経脊髄路核の星状膠細胞と小膠細胞の活性化と IL-1beta の局在の検討

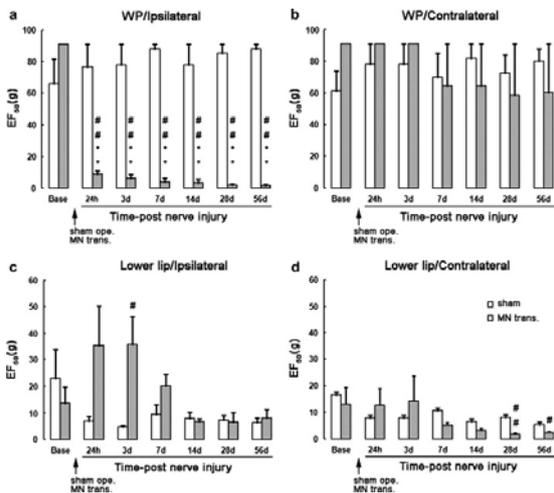
(3) IL-1 受容体拮抗薬である IL-1ra 投与後の疼痛逃避行動テスト

(4) IL-1ra を投与し、ひげ部分に非侵害刺激を加えた後の三叉神経脊髄路核における c-Fos 蛋白の検索

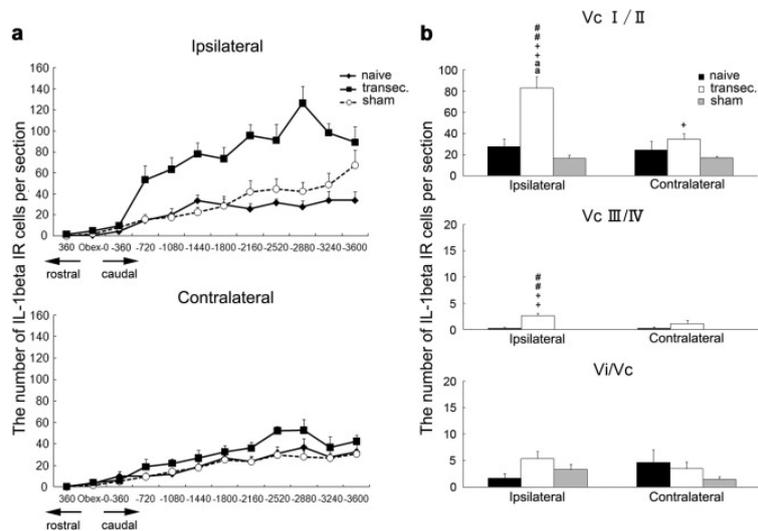
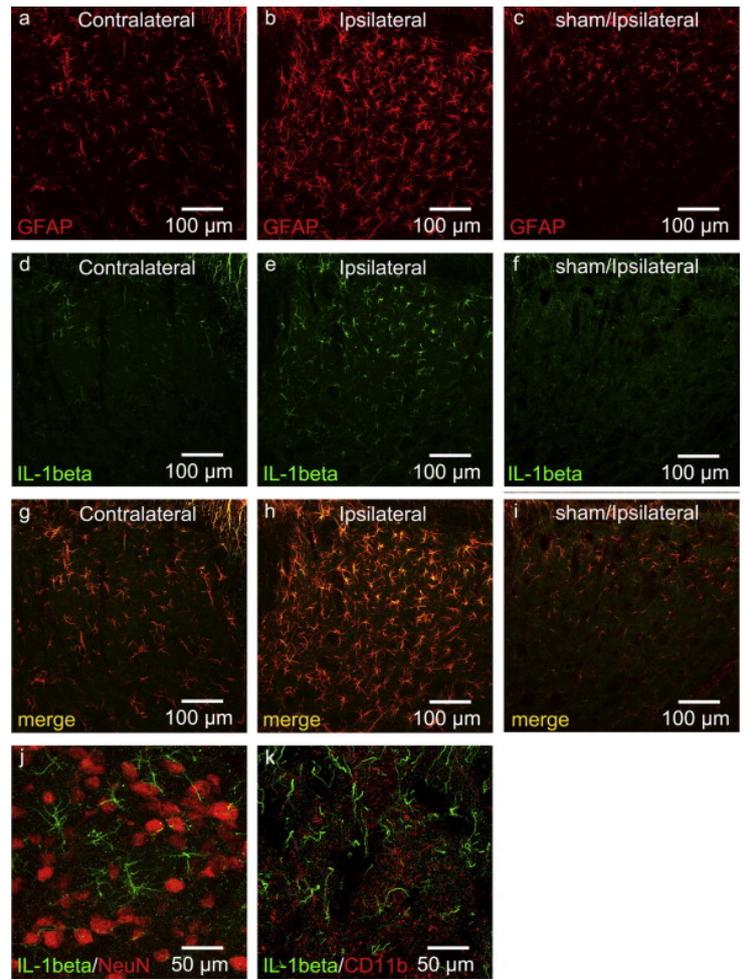
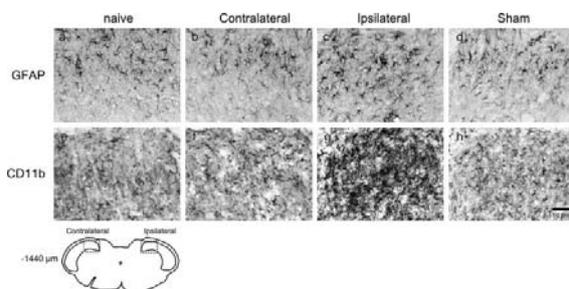
(5) NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 投与後の疼痛逃避行動テスト、IL-1 受容体と c-Fos またはリン酸化 NR1 との二重免疫染色

4. 研究成果

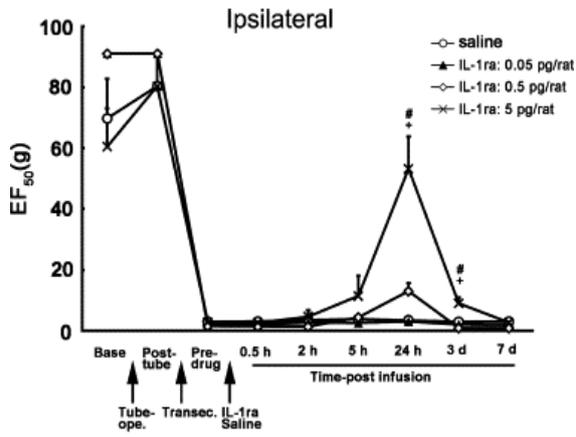
(1) オトガイ神経を切断後、ひげ部において異痛症・痛覚過敏が持続的に発現した。



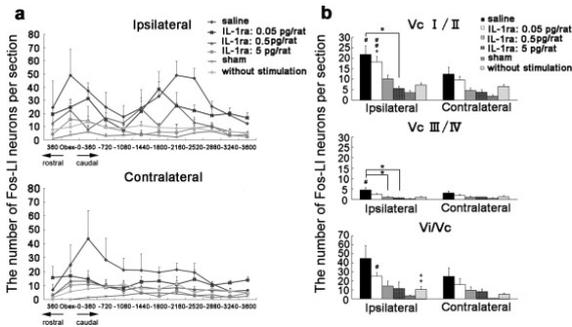
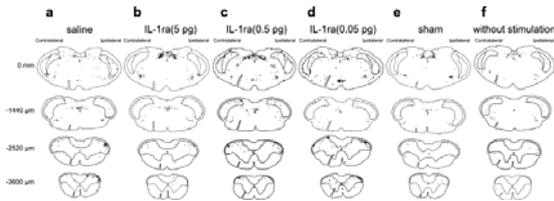
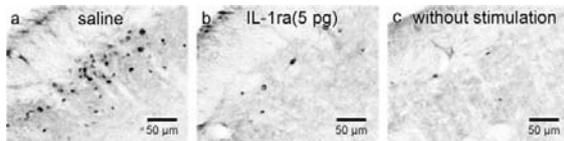
(2) オトガイ神経を切断後、三叉神経脊髄路尾側核において星状膠細胞と小膠細胞の活性化が認められ、星状膠細胞において IL-1beta の発現亢進が認められた。



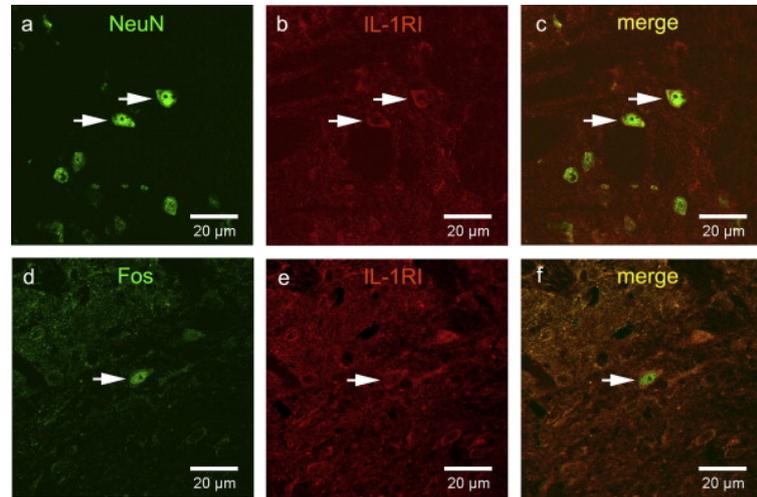
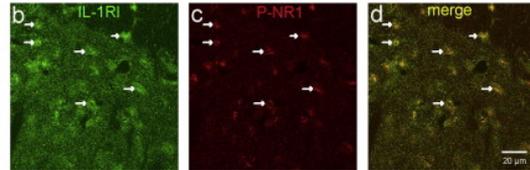
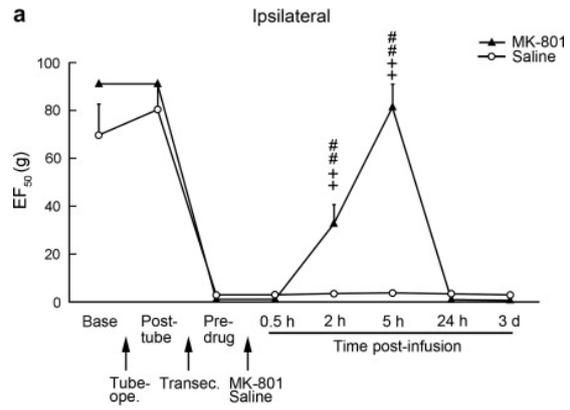
(3) IL-1beta の受容体拮抗薬である IL-1ra を投与すると異痛症・痛覚過敏が抑制された。



(4) ひげ部分に非侵害刺激を加えると三叉神経脊髄路尾側核に c-Fos 蛋白の発現が認められ、IL-1ra を投与すると c-Fos 蛋白発現が抑制された。



(5) MK-801 を投与すると異痛症・痛覚過敏は抑制された。また、IL-1 受容体は c-Fos とリン酸化 NR1 免疫陽性細胞に発現していることが確認された。



以上の結果より、オトガイ神経切断後のひげ部における異痛症・痛覚過敏の発現に、三叉神経脊髄路尾側核の星状膠細胞に発現する IL-1beta の関与が明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Kouji Takahashi, IL-1beta in the trigeminal subnucleus caudalis contributes to extra-territorial allodynia/hyperalgesia following a trigeminal nerve injury, *European Journal of Pain*, 2010, 電子媒体、巻・頁なし
査読無

〔学会発表〕（計 1 件）

1. Kouji Takahashi, Astrocytic Interleukin-1beta contributes to neuropathic pain following mental nerve injury, LADR, 2010.7.14～17, Barcelona, Spain

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 拡史 (TAKAHASHI KOUJI)

広島大学・病院・歯科診療医

研究者番号：30551048

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(2) 連携研究者

()

研究者番号：