

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月16日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22792021

研究課題名（和文） 舌痛症に発症する舌熱性痛覚過敏の分子メカニズムの解明

研究課題名（英文） Heat hyperalgesia in mice model of burning mouth syndrome

研究代表者

篠田 雅路（SHINODA MASAMICHI）

日本大学・歯学部・准教授

研究者番号：20362238

研究成果の概要（和文）：舌痛症は、舌に炎症や腫瘍などの器質的な変化が認められないにもかかわらず、舌に慢性的な痛みや痛覚過敏が生じる原因が不明な疾患である。舌への TNBS 投与により舌に組織学的変化のない舌痛症モデルの作成に成功した。TNBS 投与により舌に発症する熱痛覚過敏は、舌上皮に発現する Artemin による GFR $\alpha$ 3 を介した TRPV1 陽性神経の増加が関与していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We established burning mouth syndrome model induce by TNBS treatment on tongue in mouse. The results indicated that Artemin-GFR $\alpha$ 3 signaling plays an important role in tongue thermal hyperalgesia caused by TNBS administration on tongue.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔外科学一般、舌痛症

## 1. 研究開始当初の背景

（1）舌痛症は、舌に炎症や腫瘍などの器質的な変化が認められないにもかかわらず、舌に慢性的な痛みや痛覚過敏が生じる疾患である。原因が不明であり、適切な診断と治療がされていない。

（2）Artemin は、神経細胞の GFR $\alpha$ 3 と結合し、神経細胞にさまざまな変化をもたらすことがわかっている。

## 2. 研究の目的

舌痛症に対する新規治療法の開発を目指して舌痛症モデルマウスを作成し、舌に発症する熱性痛覚過敏における Artemin-GFR $\alpha$ 3 signaling の役割を解明する。

## 3. 研究の方法

（1）TNBS 舌投与により舌痛症モデルマウスを作成し、Artemin および TRPV1 アンタゴニストの末梢投与後の機械的および熱刺激に対する逃避行動変化の行動薬理学的解

析を行う。

(2) 舌の組織学的評価ならびに Artemin, GFR $\alpha$ 3 および TRPV1 の発現の解析を行う。

(3) 三叉神経節舌投射神経細胞において GFR $\alpha$ 3 および TRPV1 を免疫組織学的手法により解析する。

#### 4. 研究成果

(1) C57/BL6 雄性マウス(7w)の舌背に TNBS (10 mg/ml, 1h)を投与すると、投与後 1 日目より舌背に熱痛覚過敏が生じた(図 1)。

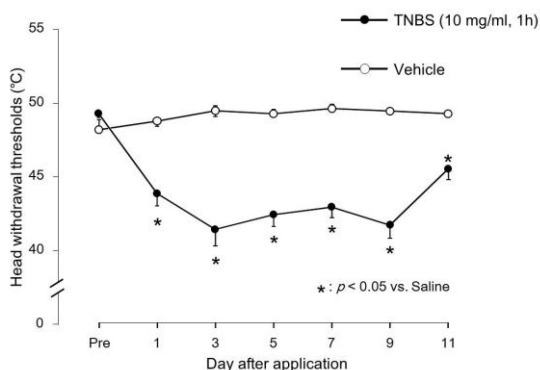


図 1 : TNBS 舌投与後の熱刺激に対する逃避閾値の変化

(2) TNBS 舌背投与後 5 日目、舌に組織学的変化は認められなかったが(図 2)、舌背粘膜において Artemin 発現量が増加した(図 3、4)。

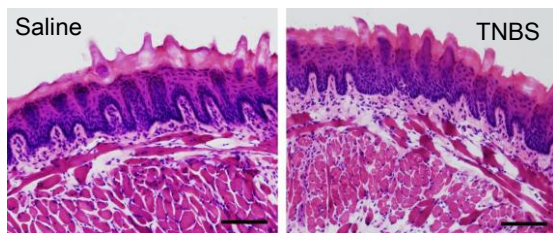


図 2 : TNBS 舌背投与後 5 日目の舌組織

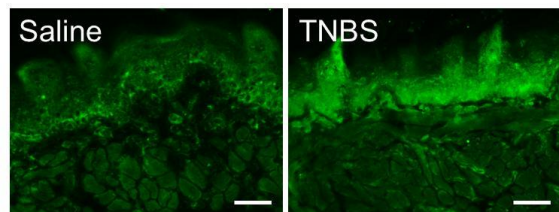


図 3 : TNBS 舌背投与後 5 日目における舌の Artemin 発現

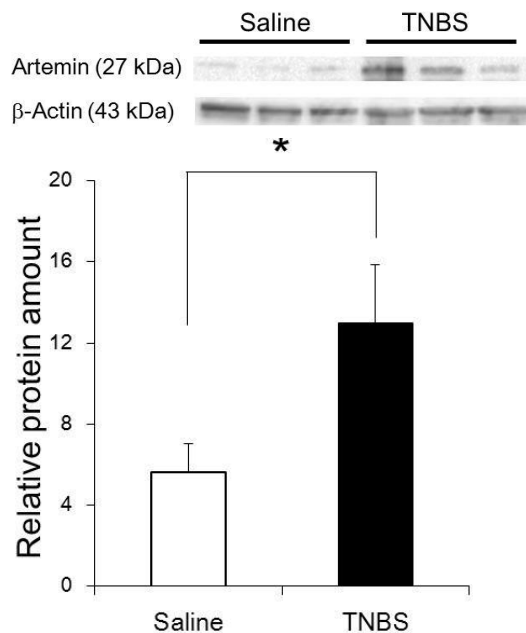


図 4 : TNBS 舌背投与後 5 日目における舌の Artemin 発現量

(3) TNBS 舌背投与後 5 日目において、抗 Artemin 中和抗体により舌背の熱痛覚過敏が抑制された(図 5)。

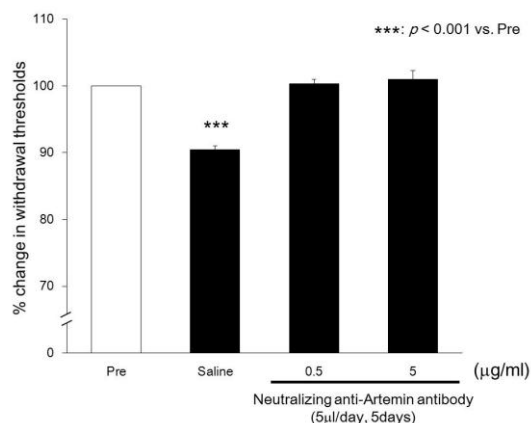


図 5 : TNBS 舌背投与後 5 日目における抗 Artemin 中和抗体舌投与による逃避閾値の変化

(4) Artemin 舌投与後 5 日目、舌背に熱痛覚過敏が生じた(図 6)。さらに、TNBS 舌背投与後 5 日目、TRPV1 アンタゴニスト(SB366791)の腹腔内投与により舌背の熱痛覚過敏が抑制された(図 7)。

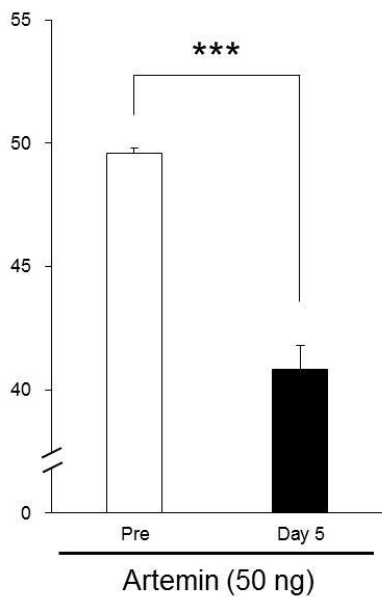


図6 : Artemin 舌投与後 5 日目における熱刺激に対する逃避閾値の変化

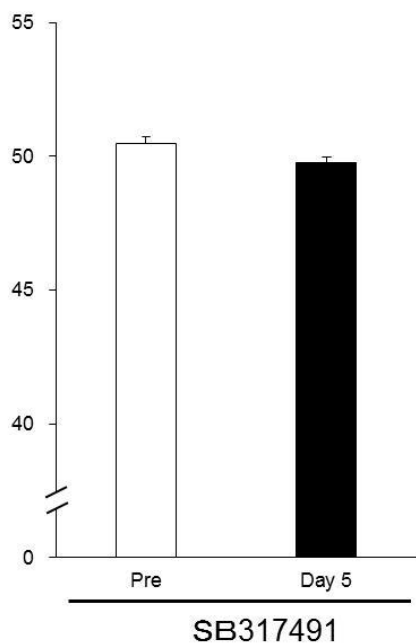


図7 : TNBS 舌投与後 5 日目、SB317491 腹腔内投与に対する逃避閾値の変化

(5) 三叉神経節における舌投射 Artemin 受容体(GFR $\alpha$ 3)陽性かつ TRPV1 陽性神経細胞数が増加した (図8)。

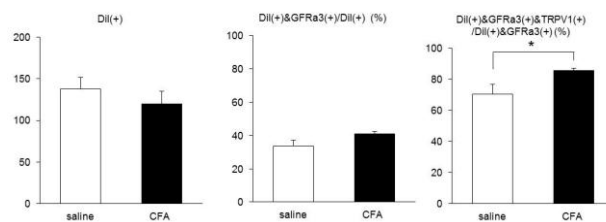
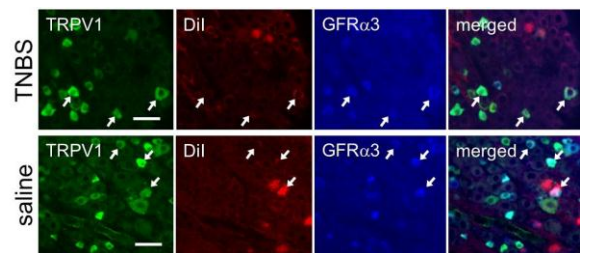


図8 : TNBS 舌投与後 5 日目、三叉神経節における舌投射 Artemin 受容体(GFR $\alpha$ 3)陽性かつ TRPV1 陽性神経細胞数の変化

以上の結果から、TNBS 舌背投与により生じる舌背の熱痛覚過敏は、舌背粘膜で増加する Artemin による舌投射ニューロンにおける TRPV1 の増加が関与していることが示唆された。

国内外において、初めて臨床所見に則した舌痛症モデルの確立に成功した。さらに、舌上皮に発現する Artemin が舌痛症発症に関与していることが解明された。

今後、Artemin-GFR $\alpha$ 3 signaling をターゲットとした新規舌痛症治療薬開発の一助になる。

##### 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. Takeda M, Matsumoto S, Sessle BJ, Shinoda M, Iwata K. Peripheral and Central Mechanisms of Trigeminal Neuropathic and Inflammatory Pain. *J. Oral Biosci.* 53(4): 289-297, 2011. (査読有)

[学会発表] (計 1 件)

1. Shinoda M. Heat hyperalgesia in mice

model of burning mouth syndrome.  
Society for Neuroscience 2011,  
2011.11.12-16. Washington D.C. USA

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

日本大学歯学部生理学教室のホームページ  
[http://www.dent.nihon-u.ac.jp/phisio/gs\\_top.html](http://www.dent.nihon-u.ac.jp/phisio/gs_top.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

篠田 雅路 (SHINODA MASAMICHI)  
日本大学・歯学部・准教授  
研究者番号：20362238

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：