

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18678

研究課題名(和文) ミエリンの可視化と再生に着目した下歯槽神経損傷の新規治療戦略

研究課題名(英文) New pharmacological therapeutic strategy for inferior alveolar nerve injury focusing on visualization and regeneration of myelin

研究代表者

佐藤 仁 (Sato, Hitoshi)

昭和大学・歯学部・講師

研究者番号：00594954

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：オートファジーを負に制御するmTORの阻害剤であるラパマイシンを投与するとラットの下歯槽神経切断IANXによって引き起こされるオトガイ神経支配領域の感覚異常がVehicle投与に比べて有意に改善することを報告している。その機序としては切断された下歯槽神経の近位および遠位断端でp70S6k活性を低下していることからオートファジーの抑制が関与すると考えられた。また、その近位および遠位断端においてBeclin 1とLC3(MAP1LC3: Microtubule-associated protein light chain 3)の発現がシュワン細胞内で上昇することも明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

智歯の抜歯術や顎矯正手術、デンタルインプラントの埋入に伴う合併症として三叉神経損傷が生じることがある。三叉神経損傷によって生じる三叉神経支配領域、特に口腔顎顔面領域の感覚異常に対しては有効な治療薬がなく、遷延化した場合には患者のQOLを大きく損なうことが報告されている。三叉神経損傷後の髄鞘の再生は感覚機能の回復に重要な役割を果たし、本研究ではミエリンを形成するシュワン細胞の機能について解析を行った。その結果、ラパマイシンの投与によってシュワン細胞のオートファジーを制御することが軸索再生に寄与することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the therapeutic and pharmacological effects of rapamycin on the sensory disturbance in the mandibular region caused by inferior alveolar nerve transection in rats. The expression levels of the phosphorylated Ribosomal protein S6 kinase beta-1 (p70S6K), a downstream molecule of mammalian target of rapamycin (mTOR), in the proximal and distal stumps of the transected inferior alveolar nerve were significantly reduced by rapamycin administration to the injured site. Conversely, the increments of both Beclin 1 and microtubule-associated protein-1 light chain 3-II protein (LC3) levels in the proximal and distal stumps of the transected inferior alveolar nerve was induced by rapamycin administration.

研究分野：口腔外科学

キーワード：神経損傷

### 1. 研究開始当初の背景

智歯の抜歯術や顎矯正手術、デンタルインプラントの埋入などの処置に伴う合併症として三叉神経損傷が生じることがある。三叉神経損傷によって生じる三叉神経支配領域、特に口腔顎顔面領域の感覚異常に対しては有効な治療薬がなく、遷延化した場合には患者の QOL を大きく損なうことが報告されている。また、三叉神経損傷に伴う知覚鈍麻からの回復の遷延化に関しては加齢がリスクファクターであることが報告されており (Shirota T, et al. Br J Oral Maxillofac

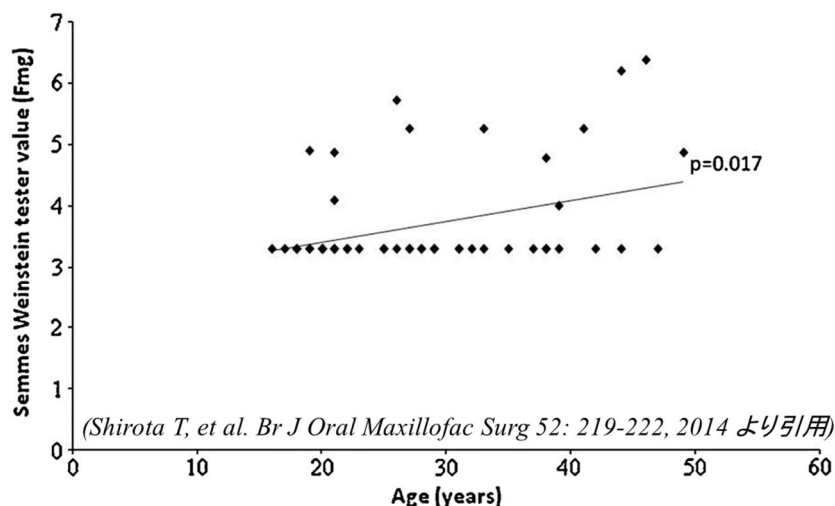


図1. 下顎枝矢状分割術後に生じる感覚異常と年齢との関係

Surg 52: 219-222, 2014; 図 1), また知覚鈍麻の発生による QOL の低下は高齢者においてより顕著であることも報告されている (Nagai S, et al. J Clin Med 12: 1324, 2023)。

三叉神経損傷後の髄鞘の再生は感覚機能の回復に重要な役割を果たし、本研究機関では以前よりミエリンを形成するシュワン細胞の機能について解析を行っており、ラパマイシンの投与によってシュワン細胞のオートファジーを制御することが軸索再生に寄与することが明らかとなっている。オートファジーは加齢による影響を受けやすく (Kallergi E, et al. Cell Stress 5, 146 – 166, 2021)、上記の加齢が三叉神経損傷による知覚鈍麻からの回復に及ぼす影響の機序を解明するための一助となると考えた。

### 2. 研究の目的

三叉神経損傷による知覚鈍麻からの回復におけるミエリンを形成するシュワン細胞のオートファジーが及ぼす影響を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 下歯槽神経損傷モデルラットにおけるラパマイシン投与効果の検討

SD 系雄性ラット(6 週齢)を使用する。従来の報告(Saito K, et al. J Neurophysiol 99: 2251-2263, 2008; 図 2)を参考に、下歯槽神経を切断したオトガイ神経知覚異常モデル群に対してラパマイシンあるいは Vehicle を投与する。

#### (2) ミエリンの再生におけるラパマイシンの影響の解析

下歯槽神経損傷モデルより末梢神経組織および三叉神経節を採取し、免疫組織学的あるいは生化学的にミエリンの再生を検討する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 下歯槽神経損傷モデルラットにおけるラパマイシン投与効果の検討

下歯槽神経損傷モデルの神経損傷部位にオートファジーを誘導するラパマイシンを投与すると低下した逃避反射閾値が vehicle 投与群に比べて早期に回復することが明らかとなった。またオートファジーを阻害する 3MA を投与すると逃避反射閾値は vehicle 群と有意な差はなかった。

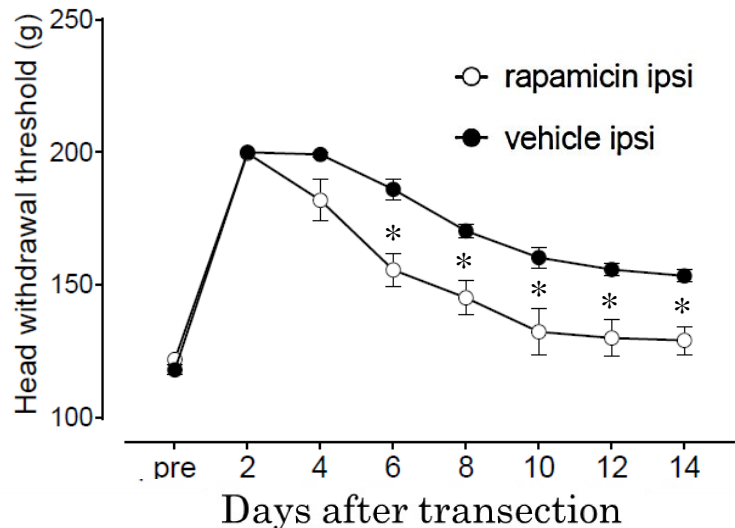


図2. 末梢神経障害に対するmTOR阻害剤の効果

##### (2) ミエリンの再生におけるラパマイシンの影響の解析

切断された下歯槽神経においての近位断端と遠位断端において、ラパマイシンのターゲットである mTOR の下流で細胞内シグナルを受ける p70S6K の発現レベルを検討したところ、損傷部位へのラパマイシン投与により p70S6K の発現レベルが有意に減少することが明らかとなった。逆に、切断された下歯槽神経の近位断端と遠位断端においてオートファジー関連因子である Beclin 1 および微小管関連タンパク質 1 軽鎖 3 (MAP1LC3) タンパク質レベルの増加は、ラパマイシン投与によって上昇が認められた。切断された下歯槽神経の近位断端と遠位断端の免疫組織化学的解析を行ったところ、Beclin 1 は IAN の近位断端のシュワン細胞に局在していることが明らかになった。

今後の展望としてラパマイシン投与は、下歯槽神経損傷後にシュワン細胞における mTOR を介してオートファジーを誘導し、軸索再生を促進する可能性が示唆された。下歯槽神経損傷に伴って生じるオトガイ部や下唇の感覚異常からの回復を目的としてラパマイシンを投与することは、オートファジーが低下した状態にある高齢の患者により有効な薬物療法戦略である可能性がある。

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 Inada Takanobu, Sato Hitoshi, Hayashi Yoshinori, Hitomi Suzuro, Furukawa Akihiko, Ando Masatoshi, Oshima Eri, Otsuji Jo, Taguchi Naoto, Shibuta Ikuko, Tsuda Hiromasa, Iwata Koichi, Shirota Tatsuo, Shinoda Masamichi	4. 巻 468
2. 論文標題 Rapamycin Accelerates Axon Regeneration Through Schwann Cell-mediated Autophagy Following Inferior Alveolar Nerve Transection in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 43 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2021.05.033	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hitoshi Sato
2. 発表標題 Preoperative simulation and intraoperative navigation system for the maxillofacial surgery
3. 学会等名 第72回ドイツ口腔顎顔面外科学会
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
---------	---------