

機関番号：32665

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ~ 2010

課題番号：21791868

研究課題名 (和文)

慢性根尖性歯周炎により誘導される異常疼痛の神経機構解明

研究課題名 (英文)

Mechanisms of orofacial hyperalgesia in periapical periodontitis

研究代表者

清水 康平 (SHIMIZU KOHEI)

日本大学・歯学部・助教

研究者番号：10508609

研究成果の概要 (和文)：

ラットにおいてcomplete Freund's adjuvant (CFA)誘導性根尖性歯周炎が発現すると初期にはmechanical allodynia、後期にはhyperalgesiaといった口腔顔面領域の異所性疼痛を誘導する可能性が示され、その要因の一つとして三叉神経脊髄路核尾側亜核と中間亜核の移行部 (Vi/Vc transition zone) におけるGliaと神経細胞間の機能連関が関与している可能性が考えられる。

研究成果の概要 (英文)：

The present findings suggest that injection of complete Freund's adjuvant (CFA) into the upper molar tooth induced mechanical allodynia in early phase and hyperalgesia in late phase. These results suggest that glial-neuronal interactions in the subnuclei interpolaris/caudalis (Vi/Vc) transition zone underlying the pain mechanisms of periapical endodontitis may play a critical role in facilitating orofacial hyperalgesia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・保存治療系歯学

キーワード：歯痛、根尖病巣 異常疼痛

1. 研究開始当初の背景

歯髄炎や慢性根尖性歯周炎を発症した患者は様々な疼痛表現を示し、しばしば鈍痛や口腔顔面の違和感などの異常感覚を訴えるこ

とが多い。また治療終了後、患部の病因が取り除かれたにもかかわらず、症状が完全に消失しない症例も存在する。このような症例は、これまで患者の心因的要因、あるいは疾患に

に対する不十分な治療によるものと考えられてきた。しかしながら、近年の疼痛研究からこのような症状を誘導する一つの要因として、末梢あるいは中枢神経系の興奮性異常があると考えられるようになった。

2. 研究の目的

慢性根尖性歯周炎により誘導される異常疼痛に対する感覚情報の中枢処理機構の一端を解明すること。

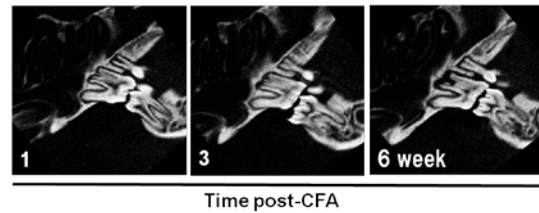
3. 研究の方法

実験には、SD系雄性ラット (8~9w)を用いた。ラットをisoflurane (1.0~2.0%) で麻酔した後、右側上顎第一臼歯歯髄をカーバイトバーにて露髄し、Complete Freund's Adjuvant (CFA)に浸漬したデンタルペーパーポイントを刺入し、ガラスアイオノマーセメントにて仮封を行った (CFA群)。同様にSalineを用いたものをVehicle群とした。その後、von Frey filament で同歯を覆う皮膚上部を機械刺激し、ラットの逃避閾値の変化を経時的に検索した。また、その同日にIn vivo Micro X-ray CT System R_mCT (R_mCT, Rigaku)にて断層撮影を行い、根尖性歯周炎の拡大を経時的および三次元的に観察した。刺激後6週で根尖性歯周炎がピークに達していることが確認できたため、再度ラットを同様にisofluraneにて麻酔し(0.8~1.2%)、化学的刺激による痛覚過敏を検索するため3mM カプサイシン100 μ lをハミルトンシリンジにて同側咬筋に投与し、同側顎二腹筋前腹からの筋放電量 (EMG) を記録した。またリン酸化 extracellular signal-regulated protein kinase (pERK)およびFosを指標に、三叉神経脊髄路核における侵害受容神経細胞の活動性変化についても検索を行った。

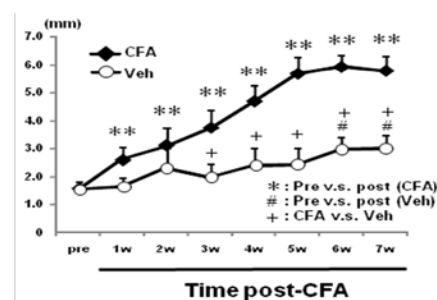
4. 研究成果

(1) CTにて断層撮影を行い、根尖性歯周炎の拡大を経時的および三次元的に観察したと

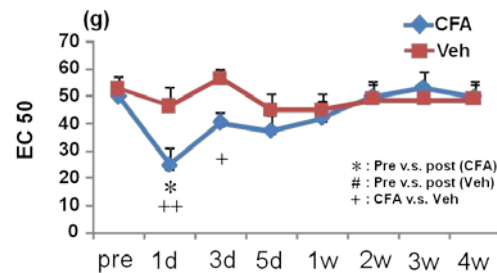
ころ、刺激後6週で根尖性歯周炎がピークに達していることが確認できた



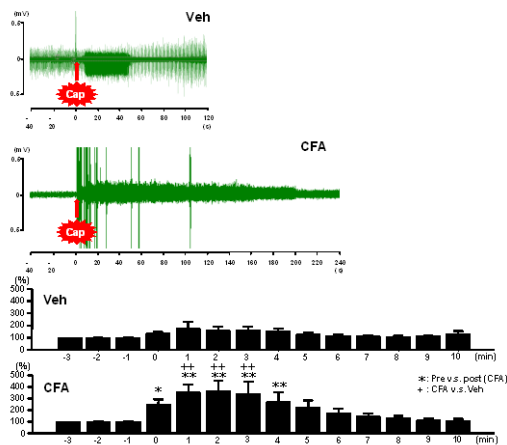
また、その骨欠損量を画像解析により測定したところ、刺激後6週でCFA群はVeh群と比較して有意な骨欠損量が認められ、またその大きさはピークに達していることが確認された。



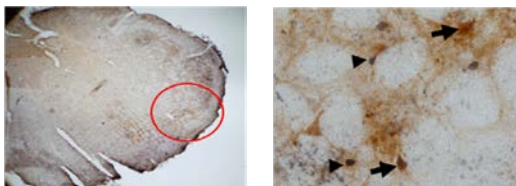
(2) 逃避閾値はCFA投与後1日から3日において、CFA群の方がVehicle群よりも有意な低下を示していたが、CFA投与後7日目においては両群ともほぼ同程度の値まで回復した。



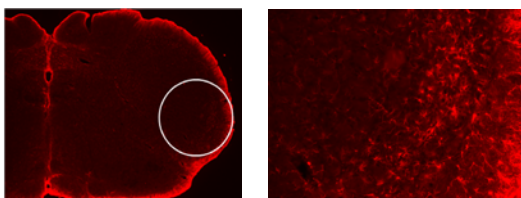
(3) 同側咬筋へのカプサイシン投与により誘発される顎二腹筋活動は、CFA群においてVehicle群よりも有意に大きい値を示していた。



(4) CFA群において、同側咬筋へのカプサイシン投与により、三叉神経脊髄路核に多数のpERKおよびFos陽性細胞が誘導された。また同部位には非常に多くのGlia細胞、とくにAstrocyteの活性が認められた。



三叉神経脊髄路核におけるpERK (Arrow) およびFos陽性細胞 (Arrow head)



三叉神経脊髄路核での活性化したAstrocyteの発現 (Red)

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 4 件)

① 清水 康平、小林 千明、羽鳥 啓介、加藤 岳詩、橋本 一浩、小木曾 文内、歯内療法に関連した非歯原性歯痛の一例、歯内療法学雑誌、査読有、2011年、32巻2号 (In press)

② Adachi K, Shimizu K, Hu JW, Suzuki I, Sakagami H, Koshikawa N, Sessle BJ, Shinoda M, Miyamoto M, Honda K, Iwata K., 2010. Purinergic receptors are involved in tooth-pulp evoked nocifensive behavior and brainstem

neuronal activity. *Molecular Pain* 6(1), 59(オンライン). 査読あり

③ Shimizu K, Chai B, Lagraize SC, Wei F, Dubner R, Ren K., 2009. Microinjection of IL-1beta into the trigeminal transition zone produces bilateral NMDA receptor-dependent orofacial hyperalgesia involving descending circuitry. *Open Pain J* 2, 76-83(オンライン). 査読あり

④ Shimizu K, Guo W, Wang H, Zou S, LaGraize SC, Iwata K, Wei F, Dubner R, Ren K., 2009. Differential involvement of trigeminal transition zone and laminated subnucleus caudalis in orofacial deep and cutaneous hyperalgesia: the effects of interleukin-10 and glial inhibitors. *Mol Pain* 5, 75(オンライン). 査読あり

[学会発表] (計 4 件)

① 清水 康平、歯内療法に関連した非歯原性歯痛の一例、第 15 回日本口腔顔面痛学会、2010年10月2日-3日、九州大学医学部百年講堂(福岡県)

② 松浦 慎吾、清水 康平、小木曾 文内、岩田 幸一、歯髄炎によって引き起こされる異所性疼痛異常の末梢機構、第 4 回三叉神経領域の感覚-運動統合機構研究会、2010年11月27-28日、大阪大学歯学部(大阪府)

③ 松浦 慎吾、清水 康平、大原 絹代、原田 集、岩田 幸一、小木曾 文内、歯髄炎によって引き起こされる異所性疼痛異常の末梢機構、第 133 回日本歯科保存学会、2010年10月28-29日、長良川国際会議場(岐阜県)

④ K. SHIMIZU, W. GUO, S. C. LAGRAIZE, F. WEI, K. IWATA, R. DUBNER, K. REN (2009) Differential involvement of trigeminal transition zone and laminated subnucleus caudalis in orofacial deep and cutaneous hyperalgesia: Effects of masseter and skin inflammation on NMDA receptor phosphorylation and GFAP protein levels. *Society for Neuroscience, U.S.A., Chicago*

[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◇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〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 康平 (SHIMIZU KOHEI)
日本大学・歯学部・助教
研究者番号：10508609

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：