

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月10日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23792192

研究課題名（和文）慢性根尖性歯周炎に起因した口腔顔面領域における疼痛異常の神経機構解明

研究課題名（英文）Differential involvement of rostral and caudal Vc neurons in masseter muscle hypersensitivity associated with periodontal inflammation

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）：

ラット臼歯 CFA 投与によって歯髄炎から根尖性歯周炎が誘導される過程で、CFA 投与後 1 日から 3 日において顔面領域の機械および熱刺激に対する逃避閾値の有意な低下が認められたことから、この時期には同領域に異所性の mechanical allodynia および hyperalgesia が発症した可能性があると考えられた。一方、根尖部骨欠損が顕著であった時期、すなわち歯髄腔内 CFA ポイント刺入後 6 週では、顔面領域に異所性の hyperalgesia が引き起こされた可能性があると考えられた。以上より、歯髄炎から根尖性歯周炎が誘導される過程では異所性疼痛発症には異なる中枢処理機構が存在していると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Present findings indicate that orofacial mechanical allodynia and hyperalgesia occur in the pulpitis stage (3 day), and that hyperalgesia occurs at the late period after periapical periodontitis (6 weeks). These results suggest that pulpitis and periapical periodontitis are differentially involved in ectopic orofacial allodynia and hyperalgesia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

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：歯内療法学

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すが、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。また治療終了後、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、最近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。すなわち、末梢神経が感作されて神経の活動性増強が長時間持続すると、中枢神経系の活動性亢進が起り、ついで中枢神経系が感作されて結果的に異常疼痛が発症す

ると考えられているが、この発症機構に関しては不明な点が多く残されている。

2. 研究の目的

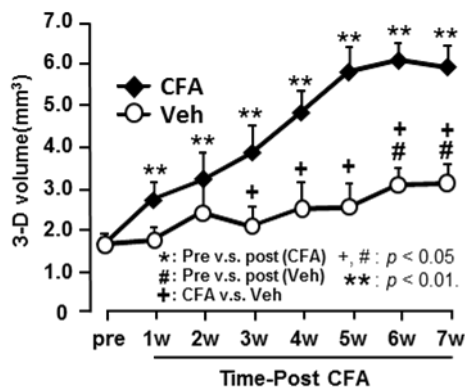
本研究では、歯髄炎あるいは慢性根尖性歯周炎発症時における顎顔面組織の侵害刺激に対する疼痛変化を検索することにより、異所性疼痛異常の発現機構の一端を解明し、異所性疼痛発症の中核処理機構について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

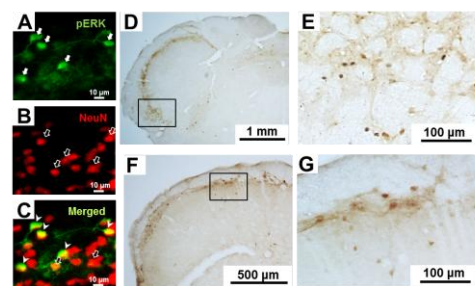
SD 系雄性ラット (8~9w) を isoflurane (1.0~2.0%) で麻酔した後、右側上顎第一臼歯歯髄をカーバイトバーにて露髄後、Complete Freund's adjuvant (CFA) に浸漬したデンタルペーパーポイントの先端 2mm を歯髄腔に刺入し、ガラスアイオノマーセメントにて仮封を行った (CFA 群)。同様に saline を浸漬したポイントを刺入した群を Vehicle 群とした。その後、同部位を *in vivo* Micro X-ray CT System R_mCT (R_mCT, Rigaku) にて断層撮影を行い、根尖部骨欠損の拡大状態における経時的变化を三次元的に観察した。また、歯髄腔内 CFA 投与後、同歯相当部の顔面領域における機械あるいは熱刺激に対する逃避閾値の経時的变化を検索した。さらに、歯髄腔内 CFA 投与後 3 日と 6 週において、化学的刺激による顔面領域の痛覚過敏の変化を検索するため、3mM カプサイシン 100 μ l を、CFA ポイントを刺入した歯髄と同側の咬筋に投与し、同側顎二腹筋前腹から筋放電量を記録し、顎反射の亢進を判定した。

4. 研究成果

(1) 断層撮影像から根尖部における骨欠損の拡大は CFA 投与後 6 週付近でピークに達していることが確認された。

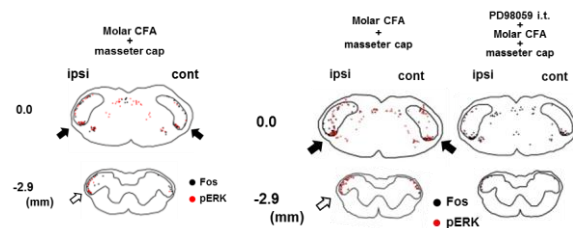


(2) CFA 誘導性歯髄炎あるいは根尖性歯周炎を有しているラットでは三叉神経脊髄路核の中間亜核と尾側亜核の移行部において、コントロール群と比較して、有意な Fos 陽性細胞の発現増加が認められた。また CFA 誘導性根尖性歯周炎ラットの咬筋にカプサイシンを投与すると、コントロール群と比較して、三叉神経脊髄路核に有意な pERK 陽性細胞の発現増加が認められた。その pERK 陽性細胞の発現増加は MEK 阻害薬 PD98059 により有意に抑制された。



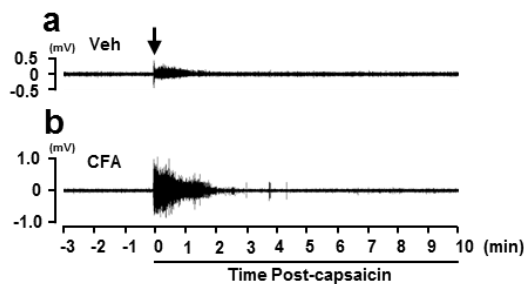
歯髄炎 (3 日)

慢性根尖性歯周炎 (6 週)

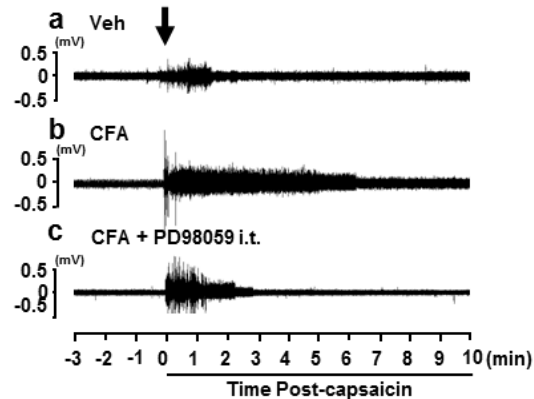


(3) 同側咬筋へのカプサイシン投与により反射性に誘発される顎二腹筋活動は、歯髄腔投与後 3 日あるいは 6 週ともに、CFA 群において Vehicle 群と比較して有意に大きい値を示していた。また、その筋放電の持続時間は歯髄腔 CFA 投与後 3 日では約 1 分間程度であったのに対し、6 週では約 5 分間の持続時間の延長が認められた。CFA 投与後 6 週において、MEK 阻害薬である PD98059 前投与を行うと、その誘導された反射性顎二腹筋活動は有意に減少した。

歯髄炎期 (3日)



慢性根尖性歯周炎期 (6週)



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 Shingo Matsuura, Kohei Shimizu, Masamichi Shinoda, Kinuyo Ohara, Bunnai Ogiso, Kuniya Honda, Ayano Katagiri, Barry J Sessle and Koichi Iwata. Mechanisms underlying ectopic persistent tooth-pulp pain following pulpal inflammation., PLoS One, 査読有, 8(1):e52840, 2013 (オンライン)
- ② 清水 康平, 佐藤 隆夫, 羽鳥 啓介, 小林 千明, 柴崎 郁恵, 重森 葉子, 加藤 岳詩, 橋本 一浩, 佐藤 洋子, 澤田 朋美, 小木 曾 文内、咀嚼筋群における筋筋膜痛症候群に起因した非歯原性歯痛と歯内疾患を併発した一例、日本歯科保存学雑誌、査読有、55巻6号、2012、424-431. DOI: 10.1371/journal.pone.0052840.

- ③ Noma N, Kamo H, Shimizu K, Villegas F, Oka S, Imamura Y. Hemicrania continua in a patient with concomitant dental disease., J Am Dent Assoc., 査読有, 143(10), 2012, 1099-103

- ④ 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、日本歯内療法学会雑誌、査読有、第32巻2号、2011、102-107

[学会発表] (計6件)

- ① Kohei Shimizu, (2012/8/31) Mechanisms of orofacial hyperalgesia/allodynia in periapical periodontitis. 14th International Association for the Study of Pain, Milan, Italy.
- ② Kinuyo Ohara (2012/8/31) Toll-like receptor 4 in the trigeminal sensory neurons is involved in tongue-referred pain following tooth pulp inflammation. 14th International Association for the Study of Pain, Milan, Italy.
- ③ 清水 康平 (2012/6/29) 慢性根尖性歯周炎に起因した口腔顔面領域における疼痛異常の神経機構, 第136回日本歯科保存学会, 沖縄
- ④ Kohei Shimizu (2011/11/15) Mechanisms underlying ectopic orofacial allodynia and hyperalgesia following periapical periodontitis. Society for Neuroscience, Washington DC, U.S.A.
- ⑤ Shingo Matsuura (2011/11/15) Peripheral mechanisms of extraterritorial tooth pulp-inflammatory pain. Society for Neuroscience, Washington DC, U.S.A.

- ⑥ 清水 康平(2011/10/9) 慢性根尖性歯周炎に起因した口腔顔面領域における疼痛異常の神経機構, 第16回日本口腔顔面痛学会, 兵庫

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：