

氏名(本籍) : はち や しん や 蜂 矢 眞 也 (東京都)

学位の種類 : 博士 ( 歯 学 ) 学位記番号 : 歯 博 第 9 4 0 号

学位授与年月日 : 令和3年3月25日 学位授与の要件 : 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科(博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目 : Transient receptor potential melastatin-2 in the rat trigeminal ganglion  
(ラット三叉神経節感覚神経細胞における TRPM2 の分布および機能に関する研究)

論文審査委員 : (主査) 教授 若 森 実  
教授 市 川 博 之 教授 飯久保 正 弘

## 論文内容要旨

Transient receptor potential melastatin-2(TRPM2)は温度感受性の非選択性陽イオンチャネルの一つである。脳を含む様々な組織に存在し、代謝や活性酸素によるストレスのセンサーとして働いている。脊髄神経系においては神経原性や炎症性の疼痛と関連していることが知られている。しかしながら三叉神経系におけるTRPM2の存在や機能については不明な点が多い。本研究では、三叉神経節におけるTRPM2の分布を明らかにし、神経損傷や炎症時におけるこのチャネルの役割についても検討した。

実験では雄Wister ラットを用いた。動物をZamboni固定液にて灌流固定し、三叉神経節を採取後、凍結切片を作製し、ABC法を用いた免疫組織化学染色、侵害受容ニューロンのマーカーであるTRPV1や calcitonin gene-related peptide(CGRP)との蛍光二重染色、逆行性トレーサーであるフルオロゴールドを用いた感覚神経細胞の標識を行い、蛍光顕微鏡にて観察・分析を行った。一部のラットでは眼窩下神経の切断や、顔面皮膚に Complete Freund's Adjuvant(CFA)を投与し、蛍光染色によりTRPM2の分布変化を調べるとともに quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction 法によりTRPM2 mRNA に対する影響についても明らかにした。

三叉神経節においては33.5%の感覚神経細胞にTRPM2陽性反応がみられ、それらの大きさは、小型から中型であった。一部のシュワン細胞や衛星細胞もTRPM2陽性であった。TRPV1やCGRPとの蛍光二重染色では、三叉神経節のTRPM2陽性神経細胞の半数にTRPV1やCGRP陽性反応がみられた。逆行性トレーサーを用いた感覚神経細胞標識では、顔面皮膚を支配する神経細胞の34.1%、歯髄を支配する神経細胞の15.7%にTRPM2陽性反応がみられた。また多くの顔面皮膚や歯髄を支配するTRPM2陽性神経細胞はTRPV1やCGRPとの共発現を示していた。三叉神経節におけるTRPM2の免疫反応の分布は眼窩下神経切断や顔面へのCFA 投与により、ほとんど影響を受けなかった。しかしながら眼窩下神経切断により三叉神経節におけるTRPM2 mRNAは顔面皮膚を切開したシャム群に比べ有意に増加した。

一方、CFA投与によるTRPM2 mRNA への影響は観察されなかった。

以上の結果より、TRPM2は顔面皮膚や歯髄からの侵害情報の伝達に関与していると考えられた。さらに三叉神経節においては神経損傷によって生じる活性酸素に反応し、その合成が増加する可能性も示唆された。

## 審査結果要旨

本研究では、三叉神経節における温度感受性の非選択性陽イオンチャネルの一つであるtransient receptor potential melastatin-2 (TRPM2) TRPM2の分布を調べ、神経損傷や炎症におけるこのチャネルの役割についても検討している。

実験では雄Wister ラットを用い、ABC法を用いた免疫組織化学染色、侵害受容ニューロンのマーカーであるTRPV1やcalcitonin gene-related peptide (CGRP)との蛍光二重染色、逆行性トレーサーであるフルオロゴールドを用いた感覚神経細胞の標識により、蛍光三叉神経節の観察・分析を行っている。また、眼窩下神経の切断や顔面皮膚へのComplete Freund's Adjuvant (CFA)の投与により、神経損傷や炎症のTRPM2免疫反応やmRNAに対する影響についても検討している。

その結果、以下のことが明らかとなっている。①三叉神経節においては33.5%の感覚神経細胞にTRPM2陽性反応がみられ、それらの大きさは、小型から中型である。②三叉神経節のTRPM2陽性神経細胞の半数にTRPV1やCGRP陽性反応がみられる。③顔面皮膚を支配する神経細胞の34.1%、歯髄を支配する神経細胞の15.7%にTRPM2陽性反応がみられ、これらの多くはTRPV1やCGRPとの共発現を示している。④三叉神経節におけるTRPM2の免疫反応の分布は眼窩下神経切断や顔面へのCFA投与により、ほとんど影響を受けない。⑤眼窩下神経切断により三叉神経節におけるTRPM2 mRNAは顔面皮膚を切開したシャム群に比べ有意に増加する。一方、CFA投与によるTRPM2 mRNAへの影響は観察されない。これらの結果より、TRPM2は顔面皮膚や歯髄からの侵害情報の伝達に関与していると考えられる。さらに三叉神経節においては神経損傷によって生じる活性酸素に反応し、その合成が増加する可能性も示唆される。

以上のことから、本論文は三叉神経節における侵害情報の伝達や神経損傷に関する理解を大きく前進させるものと評価でき、基礎的・臨床的にも大きな意義があると判断される。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと認める。