

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口	第 477 号	氏名	Arief Waskitho
	甲口保 乙口 乙口保 口修			
審査委員		主査 吉村 弘		
		副査 藤猪 英樹		
		副査 川人 伸次		

題目

Peripherally Administered Botulinum Toxin Type A Localizes Bilaterally in Trigeminal Ganglia of Animal Model (片側末梢投与されたA型ボツリヌス毒素は動物モデルにおいて両側三叉神経節に局在する)

要旨

末梢神経損傷は感覚神経節の異常興奮を誘発し、神経伝達物質の放出と神経障害性疼痛を引き起こすことが報告されている。また、A型ボツリヌス毒素 (BoNT/A) は、神経伝達物質の放出を減少させ、神経障害性疼痛を軽減することが報告されている。しかしながら、BoNT/Aが体内でどのように輸送されるのかに関するメカニズムは完全には解明されていない。本研究では、2つの異なる神経障害性疼痛モデルにおけるBoNT/Aの鎮痛効果と三叉神経領域におけるBoNT/Aの輸送メカニズムを調査した。

抗がん薬であるシスプラチンの腹腔内投与により、口腔顔面領域に両側性神経障害性疼痛を誘発し、顔面部への機械的刺激に対する閾値が低下した。また、片側眼窩下神経結紮は、機械的刺激に対する結紮側の閾値を低下させた。片側顔面部皮膚内へのBoNT/Aの投与することにより、シスプラチン誘発性疼痛行動は両側で減弱した。さらに、片側眼窩下神経結紮モデルにおいては、結紮側と反対側へのBoNT/A末梢投与により、結紮側の神経障害性疼痛が減弱した。また、末梢皮膚内にBoNT/Aを投与して、血液を採取し、測定したところ、18%が血液中に移行することがわかった。Alexa Fluor-488で標識したBoNT/A重鎖を片側顔面部に投与したところ、両側三叉神経節のニューロンに局在することが判明した。これらの結果は、口腔顔面領域に末梢投与されたBoNT/Aは神経軸索および血行性で輸送され、神経障害性疼痛の軽減に関与していることを示唆している。

本研究結果から、神経障害性疼痛に対して末梢皮膚内へのBoNT/Aの投与は両側性に効果を示すこと、末梢皮膚内へのBoNT/A投与は神経走行と血液中への移行により、両側三叉神経節ニューロンに移動する可能性が示唆された。以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与するものと期待でき、本論文は博士 (歯学) の学位授与に値すると判定した。