

## グリア細胞からのサイトカインを抑制することが 痛みの軽減につながることを解明

徳島大学大学院医歯薬学研究部・顎機能咬合再建学分野の松香芳三教授、Shaista Afroz 大学院生、岩浅匠真大学院生ら7人と同研究部・口腔分子病態学分野、同研究部・口腔顎顔面形態学分野、徳島大学病院・臨床試験管理センター、徳島文理大学薬学部薬学科・機能形態学研究室の共同研究グループは、顔面部の痛みを伝達する三叉神経節におけるグリア細胞からのサイトカインの遊離が痛みの伝達に関連していることを発見しました。また、グリア細胞機能を抑制することなどにより、痛みが軽減することを証明しました。この成果は2月7日に *International Journal of Molecular Sciences* にオンライン掲載され、3月20日に *Neuroscience Letters* にオンライン掲載されました。

### 【研究グループ】

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 顎機能咬合再建学分野

松香芳三教授、大島正充准教授、細木真紀講師、井上美穂助教、  
Shaista Afroz 大学院生、岩浅匠真大学院生、Resmi Raju 大学院生、  
Arief Waskitho 大学院生

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 口腔分子病態学分野

新垣理恵子准教授

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 口腔顎顔面形態学分野

馬場麻人教授

徳島大学病院 臨床試験管理センター

岡山佳弘部門員

徳島文理大学 薬学部薬学科 機能形態学研究室

井上正久教授

### 【学術誌への掲載状況】

『CGRP Induces Differential Regulation of Cytokines from Satellite Glial Cells in Trigeminal Ganglia and Orofacial Nociception』

Shaista Afroz, Rieko Arakaki, Takuma Iwasa, Masamitsu Oshima, Maki Hosoki, Miho Inoue, Otto Baba, Yoshihiro Okayama, Yoshizo Matsuka

*International Journal of Molecular Sciences* 第20巻 711-730 ページ (2019年2月発行) <https://doi.org/10.3390/ijms20030711>

『IL-10 and CXCL2 in trigeminal ganglia in neuropathic pain』

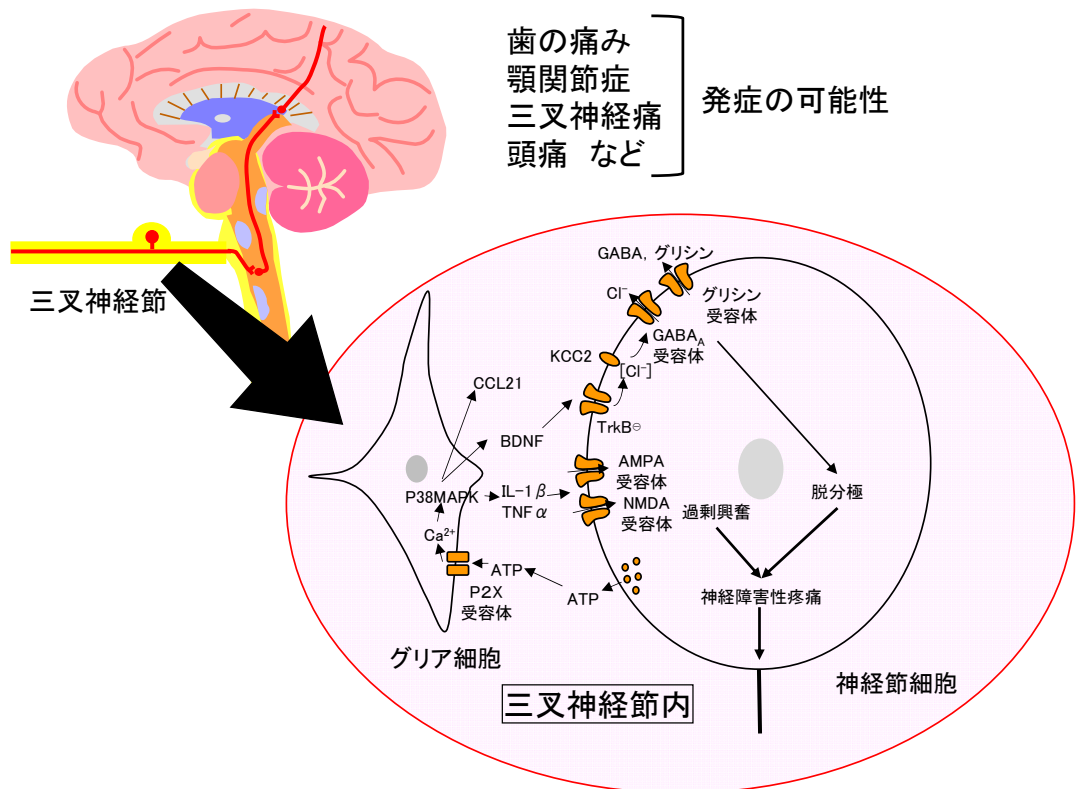
Takuma Iwasa, Shaista Afroz, Miho Inoue, Rieko Arakaki, Masamitsu Oshima, Resmi Raju, Arief Waskitho, Masahisa Inoue, Otto Baba, Yoshizo Matsuka

*Neuroscience Letters* 第703巻 132-138 ページ (2019年6月発行) <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.031>

## 【本研究の背景】

歯痛、顎関節症、三叉神経痛、頭痛などに代表される口腔顔面痛を患う方は大勢いらっしゃいますが、詳細な病気の状態や痛みのメカニズムは十分には解明されていない状況です。顔面部の痛みで困窮している方の治療法開発のためにも、痛みのメカニズムの解明は非常に重要です。

近年の基礎研究では神経細胞周囲に存在するグリア細胞が痛み情報の伝達に関与していることが報告されています。三叉神経節内のグリア細胞と神経節細胞との相互作用により、痛み情報が増加することが予測されますが（図1）、その詳細は不明です。そこで、本研究では顔面部の痛みを伝達するメカニズムの解明に向けて、グリア細胞と神経節細胞の相互作用を解明することを目的としました。また、顔面部の痛みを軽減する方法の模索も行いました。



## 図1. 考えられる三叉神経節内での痛み増強メカニズム

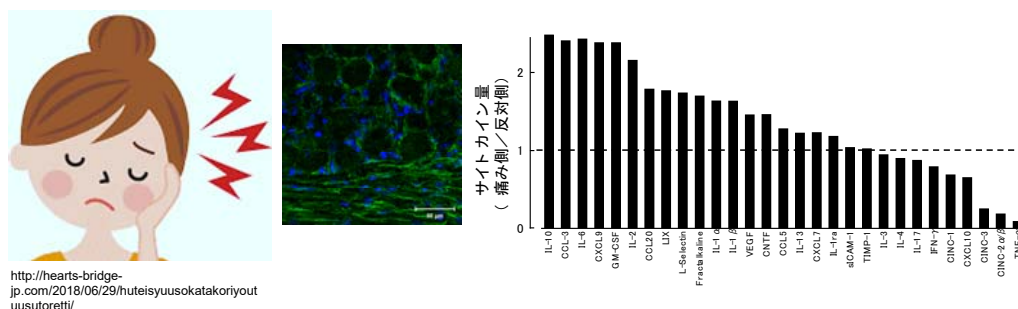
顔面痛の伝達メカニズムは不明な点も多いが、神経節細胞とグリア細胞の関連により痛みが増強することが痛みの原因の一つであると考えられる。

## 【結果の概要】

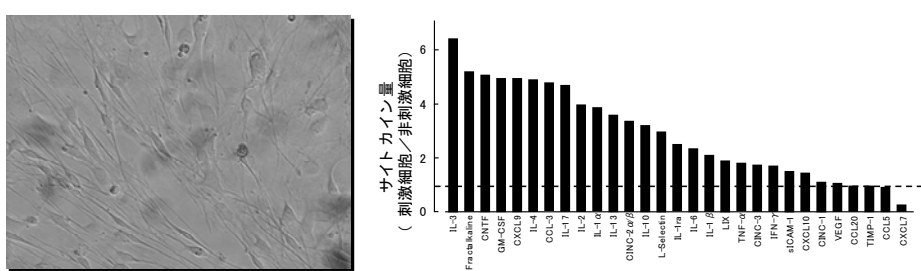
本研究では、ラットにおいて顔面部の痛みを伝達する三叉神経の枝である眼窩下神経を圧迫し、口腔顔面痛モデル（三叉神経痛モデル）を作成しました。この口腔顔面痛モデルの三叉神経節において、グリア細胞の活性化が観察されました（図2）。サイトカイン（免疫に関連するたんぱく質）の変化をサイトカインアレイにより、観察したところ、口腔顔面痛モデルの三叉神経節においてサイトカインの変化が観察されました（図2）。特に炎症性サイトカインであるCXCL2は、神経圧迫1日後で増加し、徐々に減少しました。抗炎症性サイトカインであるIL-10

は、神経圧迫 1 日後は低く、徐々に増加していました。また、三叉神経節内のグリア細胞を分離・培養し、痛み情報の伝達において神経細胞から遊離されるカルシトニン遺伝子関連ペプチドを用いて刺激することにより、グリア細胞からサイトカインの遊離が増加することも観察されました（図 2）。

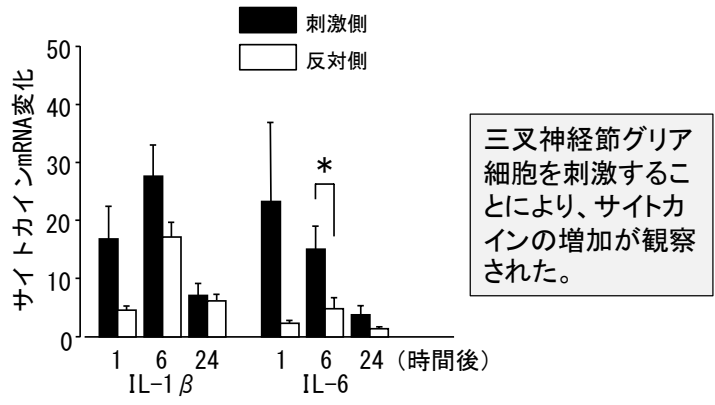
次に口腔顔面痛モデルにおいて変化が大きかったサイトカイン（IL-10）や抗体（抗 CXCL2 抗体）を三叉神経節に投与し、顔面部に機械刺激を加え、痛み反応を観察しました。機械刺激に対する反応では、ラットの顔面部をプローブで押し、顔面を背ける行動が見られた時の力の強さを記録しました。その結果、抗炎症性サイトカインや炎症性サイトカインの抗体を三叉神経節に投与することにより、機械刺激に対する反応が軽減しており、痛みが減少することが理解できました（図 3）。次に、グリア細胞の活性化を抑制するミノサイクリンを三叉神経節に投与し、熱刺激に対する反応を観察しました。熱刺激に関しては、ラットが水を飲むときには熱パイプ（45℃）に触れるようにし、熱パイプに触れた時間を計測しました。その結果、ミノサイクリンを投与することにより、熱刺激に対する反応が軽減しており、痛みの軽減が観察されました。また、ミノサイクリンの投与により、三叉神経節内のサイトカインの減少が観察されました。



神経痛モデルではグリア細胞の活性化、サイトカイン量の変化が観察された。



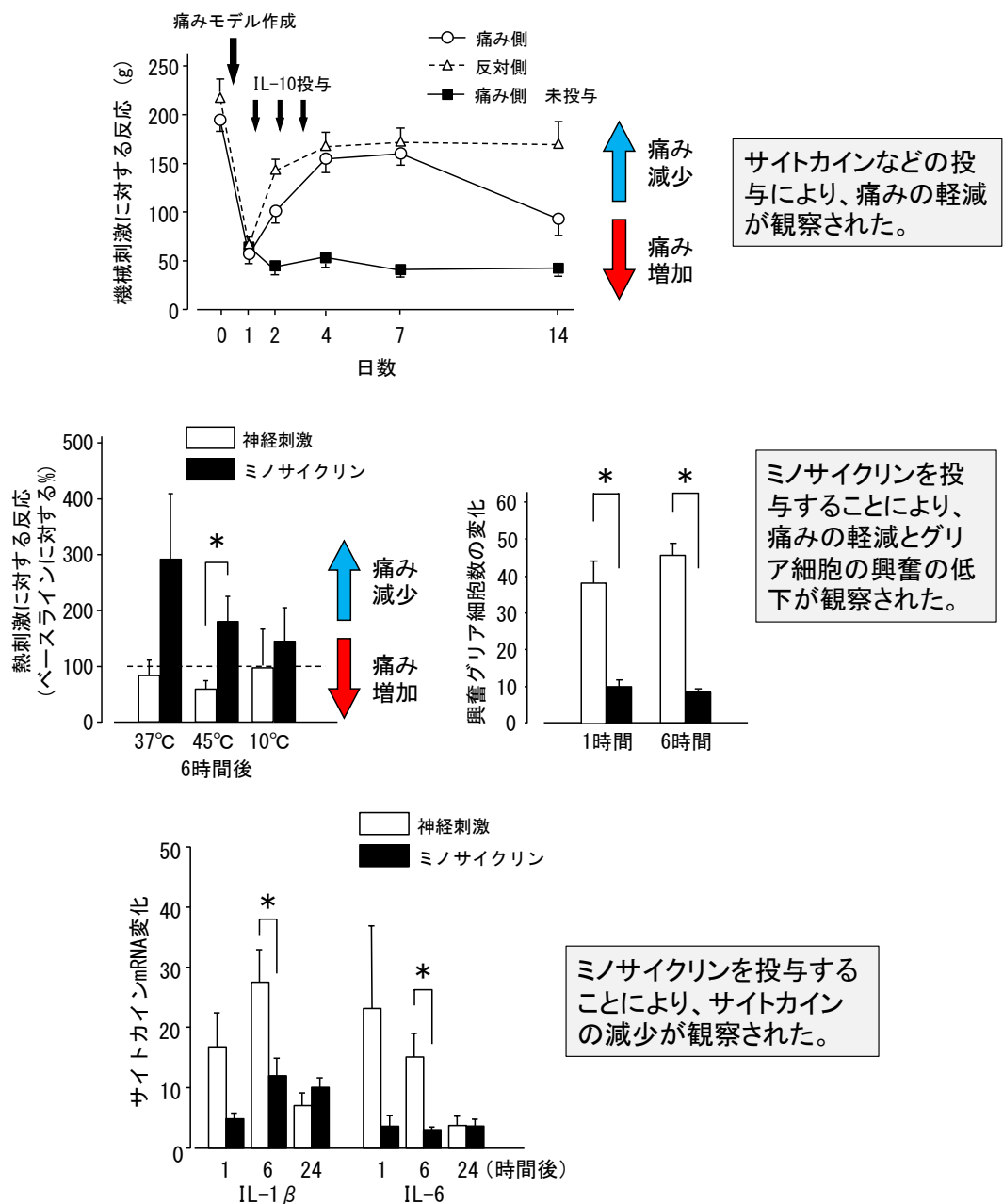
グリア細胞を刺激することにより、サイトカイン遊離が観察された。



三叉神経節グリア細胞を刺激することにより、サイトカインの増加が観察された。

図 2. 口腔顔面痛モデルならびにグリア細胞刺激によるサイトカインの変化

ラット眼窩下神経圧迫モデルでは、三叉神経節内のグリア細胞の活性化ならびにサイトカイン量の変化が観察された。また、三叉神経節グリア細胞を分離培養し、刺激することにより、サイトカインの変化（多くのサイトカインでは増加）が観察された。



**図3. 三叉神経節への薬剤投与による痛み行動の変化**

口腔顔面痛モデルに対し、サイトカイン(IL-10)、抗サイトカイン抗体(抗CXCL2抗体)を投与することにより、機械刺激に対する反応の軽減(痛みの軽減)が観察された。また、グリア細胞機能を抑制するミノサイクリンを投与することにより、熱刺激に対する反応の軽減(痛みの軽減)とサイトカインの減少が観察された。

**【今後の展望(研究者からのコメント)】**

本研究では、グリア細胞機能抑制、サイトカイン遊離抑制により、痛みが軽減

することが理解できました。今後は、痛み患者の治療法としてのサイトカイン、抗サイトカイン抗体、グリア細胞機能抑制薬の臨床応用を目指して、投与薬の効果メカニズムを解明するとともに、効果的な投与法の模索などを行っていきたいと考えております。

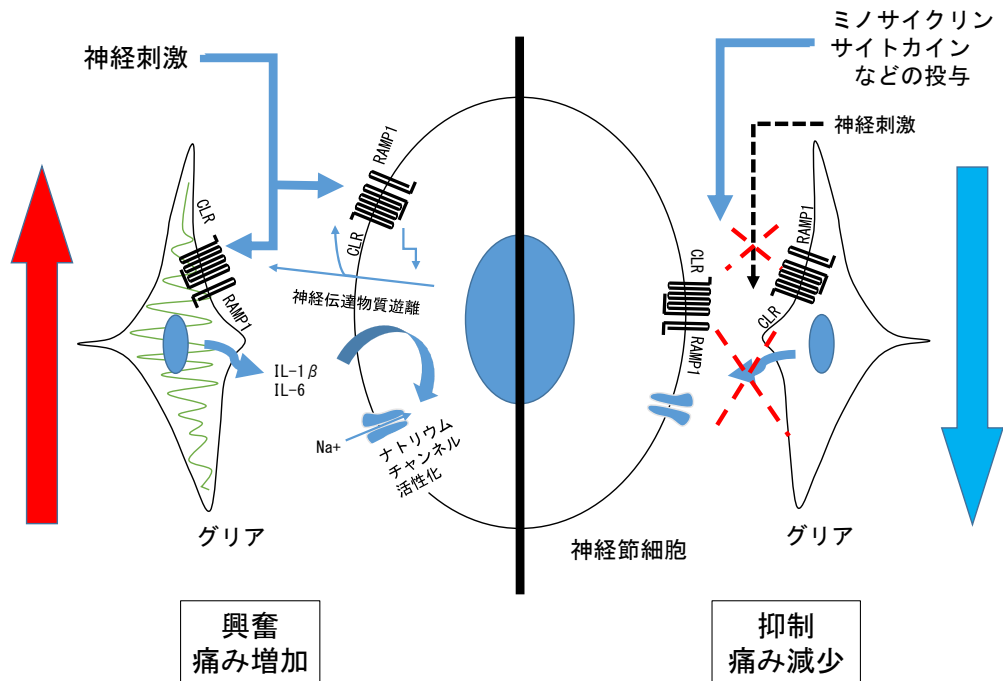


図4. 本研究で明らかにした三叉神経節における痛み伝達メカニズムの概要図

**【特記事項】**

本研究は、科学研究費補助金の支援を受けて行いました。

**【問い合わせ先】**

<徳島大学>

部局名 大学院医歯薬学研究部  
 顎機能咬合再建学分野  
 責任者 松香 芳三 (マツカ ヨシゾウ)  
 電話番号 088-633-7350  
 FAX 088-633-7391  
 メールアドレス matsuka@tokushima-u.ac.jp