

学位論文要約

氏 名	水原 正博
タイトル	Vesicular nucleotide transporter mediates adenosine triphosphate release in compressed human periodontal ligament fibroblast cells and participates in tooth movement-induced nociception in rats
<p>矯正歯科治療中は痛みを伴うため、疼痛管理は重要である。しかしながら、矯正学的歯の移動時の疼痛発症機序は不明な点が多い。一方で、アデノシン三リン酸（ATP）は、疼痛伝達物質であり、ヒト歯根膜（HPDL）細胞において機械的刺激に反応して放出される事が明らかとなっている。そこで本研究では ATP の小胞保存、輸送を担う小胞型ヌクレオチドトランスポーター（VNUT）に着目し、HPDL 細胞からの ATP 放出が矯正学的歯の移動における疼痛発症に与える影響を検証した。</p> <p>まず、HPDL 細胞における VNUT の発現を、RT-PCR 法ならびに免疫組織化学分析にて調べた。遠心力を用いた機械的刺激を HPDL 細胞に加え、細胞外への ATP 放出経路に関与する遺伝子群である、VNUT, Connexin 43, Pannexin 1 の発現およびその変化を real-time PCR にて調べた。遠心力により培地中に放出された ATP 放出量と、ATP 放出経路を阻害した場合の ATP 放出量の変化をルシフェリルシフェラーゼ法にて調べた。また、体重 250～350g の雄性 Wistar 系ラットを用い、上顎右側切歯と同側第一臼歯の間に Ni-Ti クローズドコイルスプリングを装着して、1 日間の実験的歯の移動を行った。実験的歯の移動における疼痛関連行動の変化、および各種阻害薬の投与による疼痛関連行動の変化を調べた。</p> <p>HPDL 細胞における VNUT の存在を遺伝子、タンパク質の両方で確認した。遠心力により VNUT 遺伝子の発現量が増加した。また遠心力により HPDL 細胞からの ATP 放出量は力依存的、時間依存的に増加した。HPDL 細胞からの ATP 放出における VNUT の役割を調べるため、VNUT 阻害薬のクロドロネートを添加したところ、ATP 放出量は減少した。ラットの歯の移動実験にて、Ni-Ti クローズドコイルスプリングを装着して 1 日後に疼痛関連行動は増加した。VNUT 阻害薬のクロドロネートの投与により疼痛関連行動はコントロールレベルまで減少した。これらの結果より、HPDL 細胞からの ATP 放出に VNUT が重要な役割を果たしており、クロドロネートによる VNUT の阻害は、HPDL 細胞からの ATP の放出を減少させて、矯正治療中の疼痛発症を抑制することが示唆された。VNUT は、矯正学的歯の移動における疼痛抑制の新たなターゲットになると考えられ、その特異的阻害薬であるクロドロネートは、矯正歯科治療における新規の鎮痛薬として役立つ可能性を認めた。</p> <p>以上をまとめると、本研究により、矯正学的歯の移動における疼痛発症に VNUT を介して放出される ATP が重要な役割を果たしていることが示された。</p>	