

# 論文内容要旨

Pretreatment with high mobility group box-1  
monoclonal antibody prevents the onset of  
trigeminal neuropathy in both female and male  
mice with distal infraorbital nerve chronic  
constriction injury

(High mobility group box-1 モノクローナル中和  
抗体の前投与は雌雄マウス遠位眼窩下神経慢性絞扼  
による三叉神経ニューロパチーの発症を予防する)

主指導教員：入船 正浩教授  
(医系科学研究科 歯科麻酔学)

副指導教員：柿本 直也教授  
(医系科学研究科 歯科放射線学)

副指導教員：森岡 徳光教授  
(医系科学研究科 薬効解析科学)

河内 貴弘

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## [背景]

歯科手術、口腔顔面手術および顔面外傷等により三叉神経領域の手術を受けた患者の 3~7 % が外傷性三叉神経ニューロパチー (post traumatic trigeminal neuropathy: PTTN) を発症することが報告されている。PTTN は神経障害性疼痛の一種であり、慢性的に続く痛覚過敏や感覚麻痺、もしくはその両方を含む感覚異常を呈するが、既存の鎮痛薬に抵抗性を示すため新規治療薬や治療法の開発が急務となっている。

High mobility group box 1 (HMGB1) は核内タンパク質で、細胞傷害時に細胞外へ漏出すると炎症を惹起する。さらに、HMGB1 機能を阻害する HMGB1 モノクローナル中和抗体 (HMGB1 nAb) の坐骨神経周囲投与により疼痛が減弱することから、坐骨神経障害性疼痛モデル動物の疼痛発症と維持に HMGB1 が重要な役割を果たしている可能性が示唆される一方で、PTTN の病態と HMGB1 の関連性は不明である。

中枢の免疫担当細胞であるミクログリアは、異常活性化すると細胞体積増大などの形態学的な変化を示し、炎症性サイトカインを産生・放出することで神経炎症を増悪させる。さらに、顔面疼痛モデルマウスにおいても、三叉神経中枢端が存在する三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Sp5C) においてミクログリアの活性化が報告されており、本病理学的変化が疼痛の発症と慢性化に寄与している可能性が考えられる。

また、神経障害性疼痛では雄性動物を使用した研究が多いが、近年の報告で疼痛発症や維持機構に性差の存在が知られており、実際に臨床においても PTTN を含め慢性痛は女性に多いことが報告されている。そのため治療標的の探索においては、性差を考慮した検討を行う必要がある。

PTTN を発症するリスクは、術部位と走行神経の解剖学的位置や適応となる手術の侵襲度により予測可能であるが、現在のところ有効な予防方法は確立されていない。

以上より、本研究では、雌雄 PTTN モデルマウスを用い、HMGB1 nAb を神経傷害部位へ局所投与し、疼痛様行動および Sp5C におけるミクログリアの病理学的変化に対する予防効果を検討した。

## [方法]

雌雄の ddY 系マウス (6 週齢) に対し遠位眼窩下神経を絹糸により 2 回緩く絞扼し、遠位眼窩下神経慢性絞扼 (dIoN-CCI) モデルマウスを作製した。疼痛行動評価試験として、顔面感覚異常に伴う行動の指標である顔面毛繕い時間の測定を術後 7 日に、冷刺激に対する反応性を検討するためマウス顔面にアセトンを滴下する、アセトンテストを術後 13 日に行った。病理学的な変化の指標として、dIoN-CCI 後 14 日における Sp5C のミクログリアの細胞体積変化をミクログリアマーカーである抗 Iba1 抗体を用いた免疫組織化学染色で検討した。HMGB1 nAb (100 ng) またはコントロール IgG は、手術直後と術後 2 日に神経傷害部位周辺へ投与した。

## [結果]

雄性マウスに対する dIoN-CCI 処置は対照群と比較し、術後 7 日での顔面毛繕い時間および術

後 13 日での冷刺激に対する反応を有意に増加させた。さらに、Sp5c におけるミクログリアの体積を有意に増加させた。雄性マウスを用いた検討では、dIoN-CCI 手術により増加した疼痛様行動および Sp5c におけるミクログリア体積は HMGB1 中和抗体の局所投与により有意に減弱した。雌性マウスを用いた検討では、dIoN-CCI 手術後にコントロール IgG を投与した群で雄性マウスと同様の疼痛様行動増加とミクログリア細胞体積増大を示した。しかし、雌性マウスに対する HMGB1 中和抗体の投与は dIoN-CCI により増加した冷刺激への反応性と Sp5c におけるミクログリア体積増加を減弱させた一方、顔面毛繕い時間の増加に対し有意な変化は認められなかった。

#### [考察]

末梢三叉神経の傷害により生じた HMGB1 漏出は、Sp5c ミクログリアの活性化を介して慢性的な神経炎症を惹起したと考えられる。また、術後早期での HMGB1 nAb の局所投与は、HMGB1 漏出に引き続く病理的变化を抑制することで PTTN 発症を抑制した可能性がある。しかし、雌性マウスでは HMGB1 中和抗体の投与による顔面毛繕い時間の変化は見られなかった。顔面毛繕い時間は心理的要因で増減することが知られており、ストレス感受性が高い雌性マウスでは一度疼痛が発症した情動ストレスにより減少しなかった可能性がある。以上、本研究により、PTTN の発症に HMGB1 は重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、HMGB1 nAb の効果には性差が存在する一方で、本病態の発症を雌雄ともに予防できる可能性が示唆された。これらの結果は、これまで確立されていなかった PTTN の治療法において予防という観点から新規の治療戦略を提示する知見である。