

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	萱 間 洋 平
主 論 文 題 名				
Functional interactions between transient receptor potential M8 and transient receptor potential V1 in the trigeminal system: Relevance to migraine pathophysiology (トランジェントレセプターポテンシャルM8とトランジェントレセプターポテンシャルV1の三叉神経系における機能的相互作用：片頭痛病態との関連)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>近年のゲノムワイド関連研究はTRPM8(transient receptor potential M8)が片頭痛疾患感受性候補遺伝子であると同定した。TRPM8は非選択的陽イオンチャネルであり、寒冷刺激の受容に関与する。しかしながら、片頭痛病態における正確な役割は明らかでない。TRPV1(transient receptor potential V1)は非選択的陽イオンチャネルであり、侵害熱刺激により活性化される。TRPM8およびTRPV1は両者とも三叉神経節細胞に発現している。私は硬膜炎症を基盤とした片頭痛モデルにおけるTRPM8とTRPV1の機能的役割を、顔面部でのTRPM8活性化の温熱性アロディニアに対する効果を測定することおよび、三叉神経節細胞における両受容体の発現変化を評価することにより解析した。また、顔面部と硬膜を支配している三叉神経節細胞を逆行性軸索トレーサーにより同定した。薬理的なTRPM8活性化は硬膜炎症による顔面部熱疼痛閾値低下を阻害し、その効果はTRPM8ノックアウトマウスでは消失した。偽手術群では熱疼痛閾値における有意な変化は観察されなかった。硬膜炎症はTRPM8とTRPV1両者の発現の動的変化を引き起こし、TRPM8活性化の温熱性アロディニアに対する拮抗効果が最大の時に、共発現は最も多く認められた。トレーサー実験により硬膜を支配する三叉神経節細胞が顔面部に側副枝を送っていることが明らかにされた。そのような細胞のほぼ半数はTRPV1陽性であった。また、株化細胞において、c-Jun N-terminal kinaseリン酸化をサロゲートマーカーとして用いて、TRPM8活性化がTRPV1を細胞自律的に機能阻害することを示した。</p> <p>本研究結果は、顔面部TRPM8活性化がTRPV1活性化を抑制することにより片頭痛を和らげるメカニズムを説明するものと考えられる。顔面部TRPM8は片頭痛の有望な治療標的であることが示唆される。</p>				