



日本大学歯学部

NIHON UNIVERSITY SCHOOL OF DENTISTRY

難治性の痛みを引き起こす細胞を世界で初めて同定

【研究成果のポイント】

- ・ 難治性の痛みである神経障害性疼痛の発症時に三叉神経節で線維芽細胞が活性化することが分かりました。
- ・ 線維芽細胞はインターロイキン-33 を分泌していました。
- ・ インターロイキン-33 は三叉神経節ニューロンにおいて transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) の細胞膜移行を引き起こしていました。
- ・ 神経障害性疼痛に対する創薬基盤の確立につながることを期待されます。

【研究成果の概要】

口腔顔面領域における難治性の痛みが発症する原因は多く研究されてきましたが、未だメカニズムは十分に解明されていません。生理学講座の特別研究学生 池端陽介さん（大学院4年生：昭和大学大学院より受入れ）、[林良憲准教授](#)、[篠田雅路教授](#)らの研究グループと昭和大学、東北大学および順天堂大学の研究グループは、難治性の痛みを引き起こす細胞が線維芽細胞であることを発見しました。口腔顔面領域の体性感覚を伝達する眼窩下神経（注1）を部分的に損傷すると難治性の痛みが生じることから、動物における神経障害性疼痛（注2）モデルとして頻用されてきました。眼窩下神経の損傷後、三叉神経節（注3）で増加する線維芽細胞（注4）がインターロイキン-33（注5）（IL-33：炎症性サイトカイン）を産生し、痛みを引き起こしていました。線維芽細胞を特異的に除去することで三叉神経節における IL-33 の消失および痛みの消失が認められました。IL-33 は三叉神経節ニューロンにおける transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)（ワサビを受容する受容体）の細胞膜移行を引き起こしてニューロン活動を亢進させていました。また、線維芽細胞において IL-33 の合成促進を担う要因は三叉神経節ニューロンから放出されるサブスタンスPであることを見出しました。

本研究により、線維芽細胞が難治性の痛みを引き起こすことを明らかにしました。今後は、今回得られた知見を基に、新たな痛み分子の同定に繋がることが期待されます。将来的に難治性疼痛の新薬開発に貢献すると期待されます。

【発表内容】

本研究の成果は Brain, Behavior, and Immunity 誌 (IF: 8.8) に 2024 年 11 月 2 日に掲載されました。

【発表者・研究者等情報】

日本大学歯学部生理学講座

篠田 雅路 教授

岩田 幸一 特任教授

林 良憲 准教授 (責任著者)

人見 涼露 准教授

澁田 郁子 専修研究員

大島 絵莉 兼任講師

木村 有貴 兼任講師

日本大学歯学部歯科補綴学第 I 講座

浦田健太郎 専任講師

昭和大学歯学部顎顔面口腔外科

代田 達夫 教授

大場 誠悟 准教授

佐藤 仁 講師

池端 陽介 博士課程

東北大学大学院歯学研究科歯科口腔麻醉学分野

水田健太郎 教授

田中志典 講師

順天堂大学薬学部薬理学分野

白鳥 美穂 准教授

【論文情報】

タイトル : Fibroblast-derived IL-33 exacerbates orofacial neuropathic pain via the activation of TRPA1 in trigeminal ganglion neurons

著者名 : Yousuke Ikehata, Eri Oshima, Yoshinori Hayashi*, Yukinori Tanaka, Hitoshi Sato, Suzuro Hitomi, Miho Shiratori-Hayashi, Kentaro Urata, Yuki Kimura, Ikuko Shibuta, Seigo Ohba, Koichi Iwata, Kentaro Mizuta, Tatsuo Shirota, Masamichi Shinoda. (* corresponding author)

誌名 : Brain, Behavior, and Immunity. 2025 volume 123. Page 982-996.

【研究助成】

本研究は、日本大学歯学部研究費（上村安男・治子研究費、佐藤研究費、総合歯学研究所研究費（A）、総合歯学研究所研究費（B））および科研費基盤研究（C）（課題番号：23K09405, 22K10158, 20K09896, 20K18678, 19K10049, 23H03108, 24K12894）の支援により実施されました。

【用語解説】

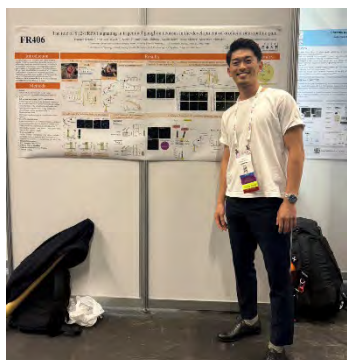
（注1）三叉神経の第2枝であり、上顎、側頭部、頬部、鼻腔の知覚を司る神経

（注2）体性感覚系（痛みを伝える神経）の損傷や疾患の直接的な結果として引き起こされる疼痛

（注3）三叉神経の細胞体が集まっている部分

（注4）臓器間質を充填する細胞で、創傷治癒やガン組織形成などに関与する。

（注5）主に免疫細胞から分泌されるサイトカイン



写真：池端陽介さん（生理学講座）

【研究に関する問合せ先】

[日本大学歯学部生理学講座](#)

林 良憲 (Yoshinori Hayashi) hayashi.yoshinori@nihon-u.ac.jp

発信元：日本大学歯学部研究事務課 〒101-8310 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13

TEL 03-3219-8060 FAX 03-3219-8324

<https://www.dent.nihon-u.ac.jp/>

