（ 様式D－２ ）
（ 別　　紙 ）

令和６年度　海外派遣研究員研究報告書

令和７年４月１４日

日本大学理事長　　殿
日 本 大 学 学 長　　殿

所　　属　　歯　学　部（総合歯学研究所）
資格・氏名　専任講師・浦田健太郎
■本報告書の内容を公表することは了承しております。
（公表可の場合，チェック■すること）

令和６年度海外派遣研究員（　長期　）の研究実績を，下記のとおり報告いたします。

記

１　区　　分　　長期

２　研 究 課 題

加齢が顎顔面領域の疼痛に及ぼす影響の解析に関する研究

３　派 遣 期 間　　西暦　2024 年 4 月 2 日　～　2025 年 3 月 29 日

４　派　遣　先　　Denmark

５　研 究 目 的

口腔粘膜疼痛を訴える患者に対し，補綴臨床では，義歯粘膜面の削合調整や軟質裏装材による圧の緩衝で対応する事が多い現状であるが，疼痛の改善が困難な異常疼痛を示す場合も少なくない。加齢は神経系に変化を及ぼし，侵害情報伝達や疼痛の促進や抑制を調節する内因性疼痛調節機構にも影響を及ぼす事が知られている。しかし，口腔粘膜の疼痛と加齢の関連は四肢領域や口腔外皮膚と比較して不明確な現状にある。また口腔粘膜は，口腔外皮膚や手の皮膚と比較して，食事時等で機械的かつ温度が複合した刺激を日常的に繰り返し受容する組織である。近年，温度刺激や機械刺激等の異なる複数の種類の感覚刺激を同時に受容すると，多感覚統合（Malti Sensory Integration; MSI）が生じ，この際の神経活動の変化が高次ニューロン間の興奮性を調整し，正確な刺激情報処理に関与する事が報告されている。しかし，ヒトの口腔内外組織で比較した際の，熱，冷及び機械刺激時の多感覚統合時の疼痛受容及び疼痛調節機構の違い，そしてこれらの違いに及ぼす加齢の影響は，先行報告も少なく不明確である。よって，この解明を目指し，本研究では温度を機械刺激に複合した刺激を用いて，ヒトの口腔外皮膚と口腔粘膜に定量的感覚試験（Quantitative Sensory Testing ; QST）を行い，顎顔面領域の温熱刺激や機械刺激に対する口腔内外の疼痛調節機構や感覚の違いと、高齢者と若年者のデータの比較により加齢の影響を解析することで，高齢者に対する有用な新規治療法と診断法の開発において重要な示唆を与えることを目的とした。

（ 様式D－２ ）

6　研 究 概 要

本研究の経緯として，ラットの口腔外皮膚と口腔粘膜の侵害熱，冷及び機械刺激に対する各疼痛閾値は，侵害刺激受容体である TRP チャネルの三叉神経節 (TG) 中での発現様相の違いにより有意な違いを認め（Urata K et al., J Dent Res. 2015, Urata K et al., Oral Dis 2018），また，老化促進モデルマウスを用いた口腔粘膜疼痛に加齢が及ぼす影響を調べた研究では，口腔粘膜を支配する TG ニューロン中に発現する TRPV1，TRPV2 の発現様相に加齢変化が生じ，熱疼痛閾値が上昇することを報告してきた（Oto T, Urata K et al., Tohoku J Exp Med. 2022）。しかし，ヒトの口腔内外の組織で比較した際の，熱，冷及び機械刺激時の疼痛受容，疼痛調節機構，及び加齢が各部位での疼痛受容や疼痛調節機構に及ぼす影響の違いは不明確である。よってこれらの解明を目指し，顎顔面領域の臨床的な疼痛研究に精通している Aarhus 大学歯科口腔保健学部 section of orofacial pain and jaw function（OSK）に共同研究を申請した結果，了承を得たため，本研究が開始となった。

ヒトの顎顔面領域の体性感覚に関する客観的評価では，定量的感覚試験（Quantitative sensory testing ：QST）が有用であり，侵害刺激の繰り返しによる疼痛強度の増加反応である Temporal Summation of Pain（TSP）と，遠隔部位に与えた侵害刺激が評価部位の疼痛を抑制する性質である Conditioned Pain Modulation（CPM）という内因性疼痛調節機構の評価も可能である（Pigg M et al., Pain. 2010）。内因性疼痛調節機構に対する加齢の影響は，脊髄領域では，加齢により TSP の亢進と CPM の低下が生じ，疼痛が増強すると報告されている（Lautenbacher S et.al., Pain, 2005）。しかし三叉神経領域，特に口腔粘膜の疼痛に対する TSP や CPM への加齢の影響は報告が少なく，脊髄領域と同様の影響を受けるのかは不明確である。さらに，近年，複数の種類の刺激を同時に受容した際に生じる多感覚統合（MSI）による情報処理の不全は，疼痛増強に関与する事が報告されており（Cohen, H et.al., Eur J Pain,2013），加齢により MSI の異常が生じる事も報告されている（David P et.al., Front Aging Neurosci, 2014）。よって，口腔粘膜で温度や機械的な侵害刺激を同時にかつ複数回受容するような際に，MSI や内因性疼痛調節機構に加齢の影響が生じる場合には，口腔粘膜疼痛の増強や他の異常が生じる可能性が推察される。しかし，若年者においても口腔粘膜の MSI 時の内因性疼痛調節機構は不明であり，過去の研究報告を認めない。よって，申請時従来の研究計画と現地ラボでのミーティングを重ねた結果，本研究は熱，冷刺激と機械刺激を複合した多感覚統合（MSI）刺激による QST を，口腔内外組織での内因性疼痛調節に着目して行う研究とした。まず健康な若年者の口腔粘膜と口腔外皮膚という口腔内外組織間での MSI 刺激時の TSP 様相の違いを解析，高齢被検者が獲得でき次第，口腔内外の組織への MSI 刺激時の内因性疼痛調節の様相を若年者と高齢者で比較し，加齢が顎顔面領域における MSI 及び内因性疼痛調節機構に及ぼす影響を解析する共同研究計画となった。今回の海外派遣期間中は，口腔内外の組織を共通して刺激可能であり，かつ機械刺激と温度刺激を複合できる刺激装置の制作と，装置の信頼性を解析するパイロット研究を行った後，OSK の先行研究に賜り，口腔粘膜として上顎右側前歯部歯槽粘膜，口腔外皮膚として咬筋相当部頬部皮膚に対し，熱刺激（51℃），冷刺激（5℃）あるいは機械加圧刺激（0.5kg, 1.0kg, 1.5kg）を単独で適用，または MSI を想定して温度と機械的圧力刺激を複合して適用，さらに TSP 解析のため 2 種類の刺激回数（1 回加圧刺激あるいは 10 回連続加圧刺激）を加えた，計 20 種類の刺激を行った際の，各主観的疼痛スコア（NRS スコア）を健康な若年者 25 名の口腔粘膜と口腔外皮膚で比較し，MSI が TSP に与える影響を解析した。

７　研究結果・成果

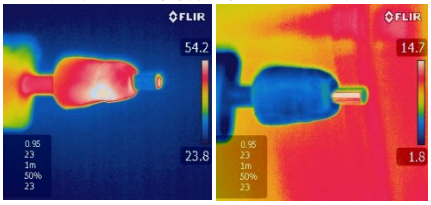
Ⅰ．方法論を確立するため，まず 4 つのパイロット実験を行い，以下の結果を得た。

図1：刺激装置



① 口腔粘膜，口腔外皮膚への共通した熱あるいは冷刺激を伴う機械刺激の付与は，国際的な顎顔面領域の臨床的かつ研究的疼痛診査の基準である，DC/TMD（Schiffman E et al., J Oral Facial Pain Headache.2014）のプロトコールで，圧痛診査に使用される Palpeter（SUNSTAR, Suisse SA）の先端に，アルミニウムプローブ（width:5mm, length: 30mm; A5052B,standard-testpiece, Kanagawa, Japan）を付属するレジンキャップを製作し装着することで可能とした（図 1）。延長部の装着により，0.5kg, 1.0kg, 1.5kg の 3 種類の従来の Palpeter が発揮する圧力には変化を認めなかった。

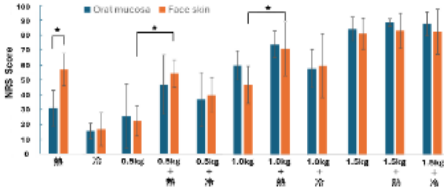
図2：熱あるいは冷刺激時のサーモグラフィー



② 侵害熱刺激は，アルミニウムプローブを 30 分間サーモバス（Buch & holm, Denmark）で加温し侵害冷刺激は 30 分間冷凍庫で冷却して使用する。本刺激装置においても，温度による侵害刺激を扱う先行研究（Baadhansen L et al., Eur.J.Pain 2018）と同じ熱刺激と冷刺激が可能となった（熱：51℃, 冷：5℃）（図 2）。

③ 本刺激装置での 2 秒間 1 回の加圧刺激と比較して，毎秒 1 回のペースで 10 回組織加圧を繰り返す TSP 刺激（Rolke R et al., Pain 2006）後の Numerical Rating Scale（NRS）スコア（0:無感覚, 50:最小の痛み, 100:最大の痛み）による被検者の主観的疼痛スコアは，被検者 7 名で増加を示し，0.5kg～1.5kg で圧力依存的にスコアの増加が確認されたため，TSP 刺激が実行可能となった。

図3：温度，機械，機械＋温度刺激時のNRSスコア



④ 年齢と性別の調整をしていない被検者 7 名では，熱刺激時に口腔外皮膚と口腔粘膜で NRS スコアが有意に異なり，また機械+温度による MSI 刺激時の NRS スコアは，機械単独での刺激時と比較して，有意な上昇を認めたため，本刺激法により MSI 時の疼痛様相の解析が可能となった（図 3）。

Ⅱ．　DC/TMD による問診プロトコールで顎顔面領域に異常を認めない，研究趣旨に同意した健康な 18 歳以上 39 歳以下の男性 13 名と女性 12 名を参加者とした。図 1 の装置を用い，DC/TMD の診査方法に賜った以下 A～H の方法を，口腔粘膜として右側上顎前歯部歯槽粘膜，口腔外皮膚として右側頬部皮膚をランダム化した順序で刺激し，各刺激後に NRS スコアと刺激時に体感した温度感覚（熱，冷，無感覚）を記録した。0.5kg, 1.0kg, 1.5kg で A～F の刺激は各 2 回行い，NRS スコアの平均値を算出した。TSP 様相の解析として，対応する各種 TSP 刺激時 NRS スコア平均 / 各種加圧刺激時 NRS スコア平均で算出する Summation スコア（Exposto F.G et al., Cephalalgia 2018）を用いた。

A．熱刺激：51℃に加温した刺激装置の先端で 2 秒間触れるのみの温度刺激。

B．冷刺激：　5℃に冷却した刺激装置の先端で 2 秒間触れるのみの温度刺激。

C．加圧刺激（室温）：2 秒間 1 回の組織の加圧を行う刺激。

D．熱＋加圧刺激：51℃に加温した刺激装置で C の方法で組織の加圧を行う刺激。

E．冷＋加圧刺激：　5℃に冷却した刺激装置で C の方法で組織の加圧を行う刺激。

F．TSP 刺激（室温）：毎秒 1 回のペースで 10 回組織の加圧を繰り返す刺激。

G．TSP 刺激（熱複合）：51℃に加温した刺激装置で F の方法で組織の加圧を行う刺激。

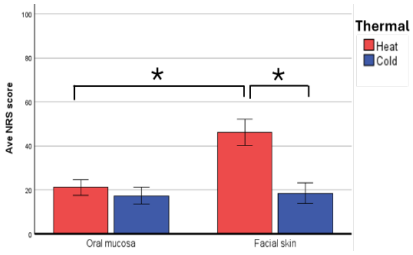
H．TSP 刺激（冷複合）：　5℃に冷却した刺激装置で F の方法で組織の加圧を行う刺激。

（ 様式D－２ ）

〔７　研究結果・成果（つづき）〕

結果①

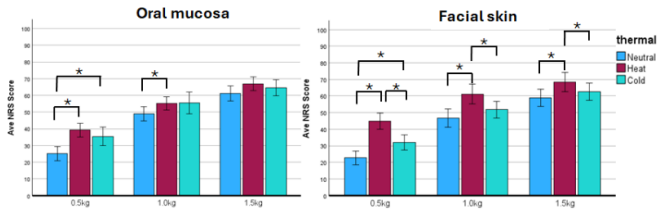
口腔粘膜あるいは口腔外皮膚への侵害熱刺激あるいは侵害冷刺激時の各 NRS スコアの比較



口腔外皮膚は口腔粘膜と比較して有意に高い NRS スコアを認めた。また，口腔粘膜は侵害熱刺激時と侵害冷刺激時の NRS スコアに有意な差を認めなかったが，口腔外皮膚は，熱刺激時の NRS スコアが冷刺激時と比較して有意に高い値を示した。➡口腔外皮膚と口腔粘膜とは熱刺激受容に差があり，口腔外皮膚は口腔粘膜と比較して侵害熱刺激受容が鋭敏であることが示唆された。

結果②

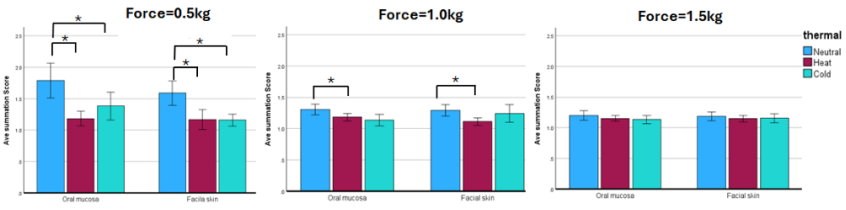
口腔粘膜あるいは口腔外皮膚への加圧刺激に，侵害熱刺激あるいは侵害冷刺激を複合した MSI 刺激時の各 NRS スコアの比較



口腔粘膜では 0.5kg の加圧刺激時において，熱及び冷刺激を伴うと，室温時と比較して高いスコアを示し，1.0kg の加圧刺激時では熱刺激を伴う場合，室温時と比較して高いスコアを示した。1.5kg の加圧刺激では温度の影響による変化は示さなかった。口腔外皮膚では，熱刺激を複合すると 0.5kg~1.5kg の加圧刺激に有意なスコアの上昇を示すが，冷刺激では 0.5kg の加圧刺激時のみスコアの上昇を示した。➡口腔粘膜の加圧時の疼痛様相は，口腔外皮膚と比較して，温度の影響を受ける荷重範囲が狭く，口腔粘膜の疼痛様相は弱い加圧刺激時に熱の影響を受容し易いことが示唆された。冷刺激は口腔内外ともに弱い加圧刺激時に影響を受容し易いことが示唆された。また，口腔外皮膚では，熱刺激は冷刺激よりも加圧刺激時の疼痛を増強することが示唆された。

結果③

口腔粘膜あるいは口腔外皮膚への TSP 刺激に，侵害熱刺激あるいは侵害冷刺激を複合した，MSI 刺激時の各 Summation スコアの比較



口腔粘膜及び口腔外皮膚は，0.5kg の TSP 刺激では，熱あるいは冷刺激を伴うと室温時と比較して有意に低いスコアを示し，また 1.0kg の TSP 刺激では，熱刺激を伴うと，室温時と比較して有意に低いスコアを示した。1.5kg の TSP 刺激では口腔内外ともに TSP 刺激は温度の影響による有意な変化を示さなかった。➡口腔粘膜と口腔外皮膚との間で内因性疼痛調節機構の TSP の様相に対する温度の影響に違いはない。しかし，若年者の顎顔面領域では，加圧刺激による TSP は，温度の影響によって有意に減弱することが示唆され，特に 0.5kg という弱い加圧の場合は，冷刺激によっても減弱することから，弱い力での TSP ほど温度の影響を強く受けることが示唆された。

本研究によって，高齢被験者と比較するために必要で，かつ不明確であった若年被験者の口腔粘膜と口腔外皮膚での機械＋温度刺激による MSI 時の TSP の解析が完了した。今後も継続して OSK との共同研究を行い，引き続き本データ採得時と同様の実験を，高齢被験者に適応し比較することで，加齢が顎顔面領域の疼痛に及ぼす影響の解析を進めていく予定である。

以　　上