

**研究者：相馬 千紘**（所属：東京科学大学）

**研究題目：新生児母子分離後の口腔顔面領域の痛覚感受性増強に対する性差および酸化ストレスの関与の解明**

**目的：**

慢性疼痛患者の多くは、幼少期に精神的・身体的ストレス経験があることが報告されている。幼少期ストレスにより神経系に可塑的変化が引き起こされ、成熟後の慢性疼痛発症に関与している可能性がある。以前に、母子分離による幼少期ストレスによって成熟期に抗酸化力が低下し、酸化ストレス状態となり機械痛覚過敏を生じることを報告したが、抗酸化力に含まれる様々な物質の変化と、酸化ストレスに関連した機械痛覚過敏の性差は不明である。本研究では、それらに着目して検討する。

**対象および方法：**

幼少期ストレス負荷モデルとして生後2日目から14日目まで、新生仔ラットを母ラットと毎日3時間別ケージに分離する群（MS群）と分離しない群（non-MS群）を作製した。

以前に母子分離による幼少期ストレス負荷モデル雄ラットを用いて、成熟期に抗酸化力が低下し、酸化ストレス状態となり機械痛覚過敏を生じることを報告したため、両群の生後7週目の雄ラットを用いて酸化ストレス評価を行った。酸化ストレスとは、活性酸素（ROS）の生成と消去のバランスが崩れた状態のことであるが、ROSを直接測定するのは不可能なため、酸化ストレスマーカーを測定し評価する。酸化ストレスマーカーは大きく分けて、抗酸化力とROSによって生じた生体内産物である。また、抗酸化力は抗酸化酵素と抗酸化物質からなる。酸化ストレス評価のため、血中の代表的な抗酸化酵素の一つである superoxide dismutase (SOD) 量と活性酸素種 (ROS) によって生じた生体内産物である過酸化脂質 (MDA) の血中と組織（口ひげ部皮膚）中濃度を測定した。

また、母子分離による幼少期ストレスによって生じる酸化ストレスに関連した機械痛覚過敏の性差は不明であるため、両群の生後7週目の雌ラットを用いてROS消去薬 N-tert-Butyl- $\alpha$ -phenylnitron（PBN）、ROS感受性疼痛関連チャネル transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) の拮抗薬 (HC-030031) を投与し、機械逃避閾値を測定した。

**結果および考察：**

生後7週目雄ラットの血漿におけるSOD量、MDA濃度と口ひげ部皮膚におけるMDA濃度については、非分離群と比較して母子分離群では有意な差は認められなかった（図1、2、3）。

生後7週目の雌ラットにおいて、非分離群と比較して母子分離群において機械逃避閾値の有意な低下を認めた。また、PBNとHC-030031を投与するとそれぞれ、母子分離群において有意な機械逃避閾値の低下抑制を認めた（図4、5）。

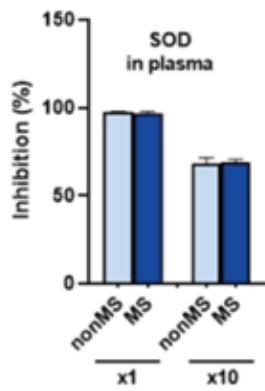


図1 SOD活性（血漿）

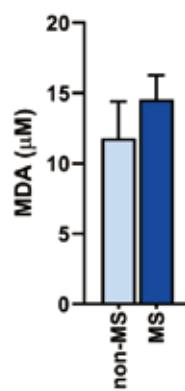


図2 MDA濃度（血漿）

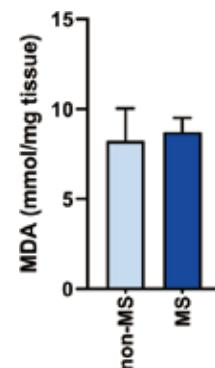


図3 MDA濃度（口ひげ部皮膚）

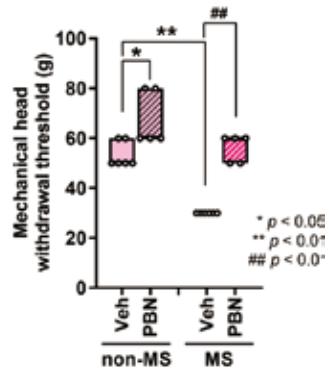


図4 PBN投与による機械逃避閾値の変化

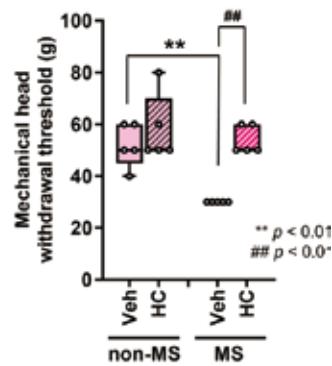


図5 HC-030031投与による機械逃避閾値の変化

以前に、母子分離による幼少期ストレスによって成熟期に抗酸化力が低下し、酸化ストレス状態となり機械痛覚過敏を生じることを報告したが、今回の研究において抗酸化力の一つである抗酸化酵素のSODは両群において有意な変化は認めなかったため、他の抗酸化酵素や抗酸化物質の変化が起きている可能性が考えられる。また、ROSによって生じた生体内産物であるMDAも両群において有意な変化は認めなかったため、他のROSによって生じた生体内産物についても今後着目していきたい。

雌においても母子分離群において機械痛覚過敏を認め、PBNとHC-030031投与により機械痛覚過敏の抑制を認めることから、雄と同様に母子分離による幼少期ストレスによって生じる酸化ストレスに関連した機械痛覚過敏が生じる可能性が考えられる。

本研究を通じて今後は、雌雄において酸化ストレスマーカーを測定し酸化ストレスに関与している物質のさらなる特定と、雄では認めなかつたが雌ではPBNの投与により非分離群においても機械逃避閾値の低下抑制をやや認めたため、その要因に性差が何らかの関与をしている可能性があると考え、検討課題とする。

#### 成果発表：(予定を含めて口頭発表、学術雑誌など)

- ・令和7年 日本口腔顔面痛学会大会 発表予定
- ・令和8年 日本小児歯科学会大会 発表予定