

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関



広島大学

NEWS RELEASE

広島大学広報室
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL : 082-424-4383 FAX : 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

令和 7 年 11 月 6 日



歯科治療後の顔面痛、原因物質をブロックして予防に成功
— 痛くなる前に防ぐ、全く新しい治療戦略へ —

論文掲載

【本研究成果のポイント】

歯科治療後に起こる顔の痛み「外傷後三叉神経ニューロパチー」の原因を明らかにしました。これまでは「痛みが発症してから抑える」治療法しかなかった病気ですが、今回の研究成果により「痛みを未然に防ぐ予防」への全く新しい治療戦略が期待されます。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科薬効解析科学の麻 思萌 現・育成助教（当時・大学院生）、中村 庸輝 助教、中島 一恵 助教、森岡 徳光 教授の研究グループは、歯科治療後にまれに起こる強い顔の痛み「外傷後三叉神経ニューロパチー」の原因と予防法を、マウスを使った実験で明らかにしました。神経が傷つくと「HMGB1」という物質が放出され、それが「RAGE」という受容体と結びつくことで、炎症が起こり、痛みが慢性化することがわかりました。研究では、神経損傷の直後に RAGE の働きを止める薬を神経の近くに投与することで、痛みの発症を完全に防ぐことに成功しました。さらに、この薬は神経の周囲だけでなく、脳内の痛みを増幅させる細胞の働きも抑えることが確認されました。これにより、従来の「痛みが発症してから抑える治療」から「痛みを未然に防ぐ予防」への新しい治療戦略が期待されています。今後は人への応用に向けて、安全性や効果の検証が進められます。

【背景】

私たちの顔には、三叉神経という神経が通っています。これは、顔に触れたときの感覚（温度や痛みなど）を脳に伝える役割を持っていますが、親知らずの抜歯やインプラント治療などの歯科治療時、偶発的に三叉神経が傷ついてしまうことがあります。これが原因となり、食事や会話、洗顔といった日常のわずかな刺激で耐え難い激痛が走る「外傷後三叉神経ニューロパチー」という病気を発症することがあります。この痛みは、患者の生活の質（QOL）を著しく低下させるだけでなく、うつ病や不安障害を引き起こすこともあります。

これまで、この痛みに対する治療は抗てんかん薬や抗うつ薬などの薬物療法が中心でしたが、効果は限定的で、めまいや眠気といった副作用も大きな課題でした。さらに、痛みが慢性化するのを未然に防ぐための有効な予防法は確立されておらず、神経損傷のリスクがある患者に対する新たな予防戦略の開発が強く求められていました。

【研究成果の内容】

本研究グループは、外傷後三叉神経ニューロパチーにおいてどのようなメカニズムで痛みが発生するのかを解明し、そしてその予防法を確立することを目指しました。

そもそも、「痛み」を人間が感じるメカニズムの一つとして、「HMGB1」と「RAGE」という物質が関わっています。HMGB1は細胞の中にあるたんぱく質の一種で、RAGEは細胞の表面にある受容体（センサーのような役割）です。HMGB1は細胞の中にあるので、細胞が傷つくと外に出てきます。すると、それを感知したRAGEが「体に異常がおきている」と判断し、炎症反応を引き起こします。このようなメカニズムから、HMGB1は「痛みの警報物質」とも呼ばれています。

そこで私たちは、RAGEがHMGB1を感知する前に、その働きを弱めることができれば、痛みを軽減できるのではないかと考えました。まず、歯科治療後に起こる痛みを再現するために、マウスの顔の神経を傷つけたマウスモデル（眼窩下神経を損傷したモデル）を作製しました。その後、一部のマウスにのみ、神経を傷つけた直後（当日と2日後）に、RAGEの働きを阻害する薬物（RAGE阻害薬）を、傷つけた神経の周辺に直接投与しました。その結果、RAGE阻害薬を投与しなかったマウスでは、顔を頻繁にこすったり、冷たい刺激に対する強い反応といった症状が、雄雌ともに確認されました。これに対し、RAGE阻害薬を投与したマウスでは、これらの痛みの行動が全て、性別に関わらずに抑制されました（図1）。この結果は、RAGEの働きを初期段階で弱めることが、痛みを防ぐ上で重要であることを示しています。

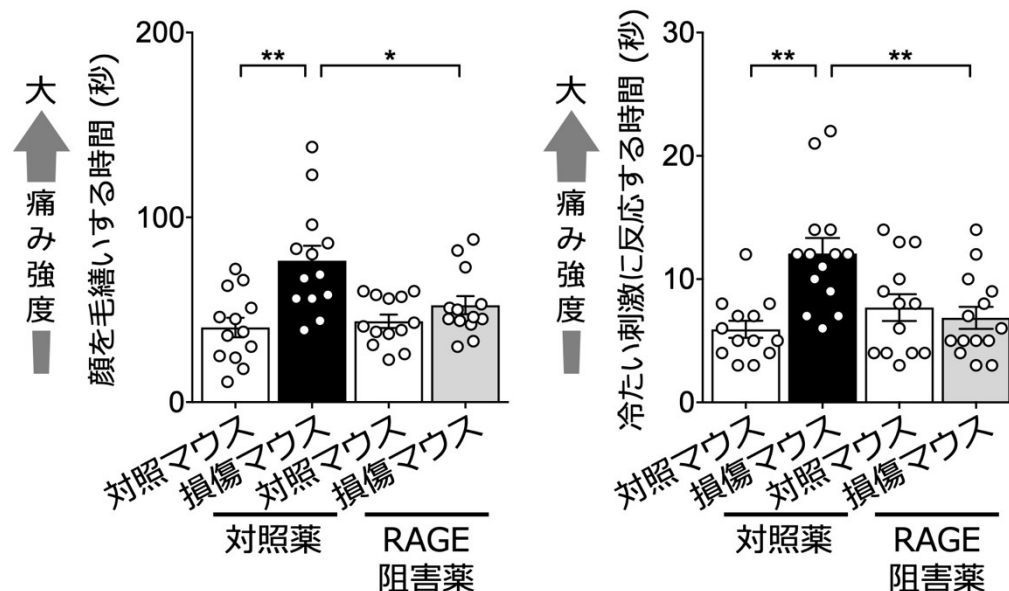


図 1: RAGE 阻害薬の予防投与による痛み様行動の抑制効果

神経損傷マウスに RAGE 阻害薬を予防的に投与した際の、痛みの強さを示す行動の変化。(左)自発的な痛み(顔を毛繕いする時間)と(右)冷たい刺激に対する痛み反応を評価した結果。神経損傷のみのマウス(黒)では、対照マウス(白色)に比べて痛みの行動が著しく増加しましたが、RAGE 阻害薬を投与したマウス(灰色)では、これらの痛みの行動が有意に抑制されました。本図は雄マウスのデータですが、雌マウスにおいても同様の抑制効果が確認されています。(本研究成果の論文中の図を改変)

ここまでで、RAGEの働きを弱めると痛みが抑制されることが分かりましたが、次に、この痛み予防効果の背景にあるメカニズムを解明するため、免疫細胞の活動を詳細に解析しました。まず、マウスの傷つけた神経の周辺を調べたところ、RAGE阻害薬を投与しなかったマウスでは、炎症を引き起こす主要な免疫細胞である「マクロファージ」が過剰に集まっていることが確認されました。しかし、RAGE阻害薬を投与したマウスでは、このマクロファージの集まりが劇的に抑制されていました（図2）。

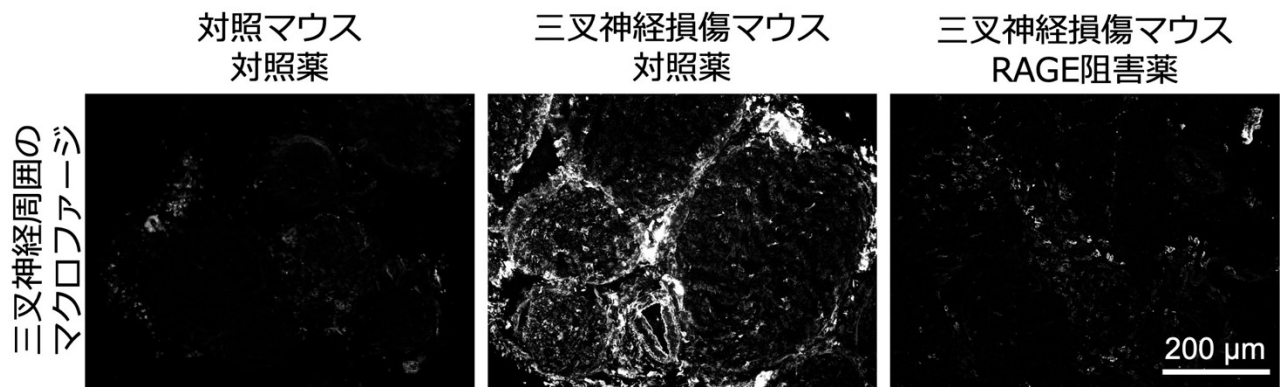


図 2: RAGE 阻害薬による神経損傷部位でのマクロファージ集積の抑制効果

損傷した三叉神経の周囲に集まる免疫細胞「マクロファージ」の様子(白色部分)。対照マウス(左)と比較して、神経損傷のみのマウス(中央)ではマクロファージが過剰に集積し、強い炎症反応が起きています。一方、RAGE 阻害薬を投与したマウス(右)では、このマクロファージの集積が大幅に抑制されていることが分かります。(本研究成果の論文中の図を改変)

さらに、神経からの痛みの情報が脳に伝わる最初の中継地点である「脳幹（三叉神経脊髄路核尾側亜核）」に注目しました。すると、神経が傷ついたことに反応して、脳幹に存在する免疫細胞「ミクログリア」が活性化し、その細胞数が異常に増加していることが分かりました。これは痛みの信号が増幅され、慢性化する「中枢性感作」と呼ばれる現象の証拠です。驚くべきことに、末梢神経周辺に投与した RAGE 阻害薬は、この脳幹におけるミクログリアの活性化をも抑制していました(図 3)。

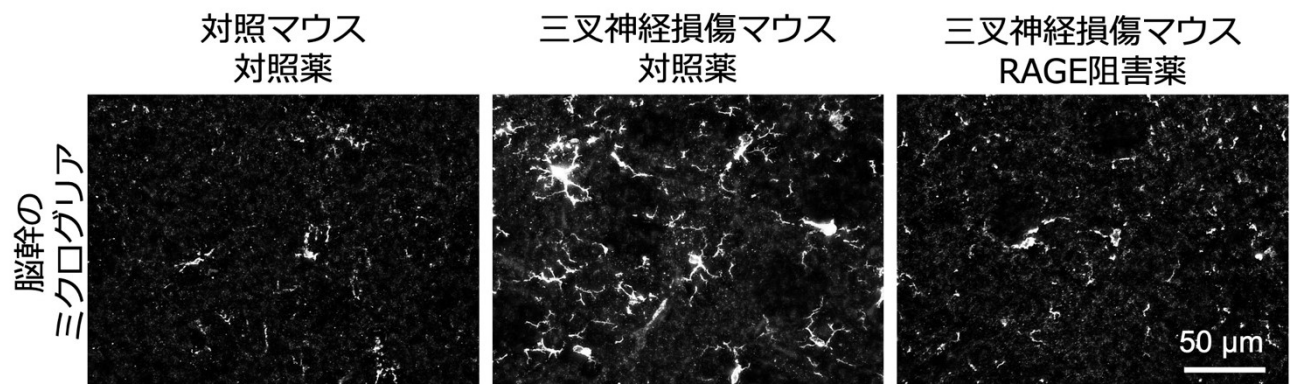


図 3: RAGE 阻害薬による脳幹でのミクログリア活性化の抑制効果

痛みの情報が脳に伝わる中継地点「脳幹」における免疫細胞「ミクログリア」の様子(白色部分)。対照マウス(左)のミクログリアは活動が穏やかな「休止状態」ですが、神経損傷のみのマウス(中央)では、細胞が大きく形も変化した「活性化状態」になっています。末梢神経に投与した RAGE 阻害薬は、この脳幹におけるミクログリアの活性化も強く抑制しました(右)。(本研究成果の論文中の図を改変)

これらの結果から、

- ①神経が傷ついた時に放出された HMGB1 が RAGE に結合し、
 - ②末梢神経でマクロファージによる過剰な炎症を引き起こし、
 - ③その情報が脳幹に伝達されてミクログリアを活性化させ、痛みを慢性化させる、
- という一連のメカニズムが明らかになりました。そして、神経損傷の直後に RAGE の働きを阻害することで、この負の連鎖を断ち切り、痛みの発症を未然に防ぐことができるという、全く新しい予防戦略の有効性が示されました。

【今後の展開】

今後は、ヒトでの臨床応用を目指し、安全性と有効性の検証を進めていきます。本研究で標的とした受容体「RAGE」は、アルツハイマー病など他の疾患の治療標的と

しても研究が進められており、それらの治療薬として開発された薬剤を応用することで、本予防法の早期実用化が期待されます。また、本予防法は損傷した神経の周辺に薬剤を局所投与するため、全身性の副作用を低減できる可能性も秘めています。

本予防戦略は、歯科治療後の顔面痛だけでなく、様々な難治性疼痛へも展開できる可能性があるため、将来的にはより幅広い医療分野において、痛みの「治療」から「予防」へのパラダイムシフトを促すものと期待されます。

【参考資料】

掲載誌：Biochemical Pharmacology

論文題目：Preventive effect of RAGE antagonists on distal infraorbital nerve injury-induced pain behaviors of male and female mice

著者： Simeng Ma, Yoki Nakamura*, Takahiro Kochi, Suzuna Uemoto, Yume Miura, Zhaojing Wang, Kazue Hisaoka-Nakashima, Norimitsu Morioka*

掲載日：2025 年 12 月（オンライン先行公開日：2025 年 8 月 14 日）

DOI：10.1016/j.bcp.2025.117242

本研究成果は、広島大学から論文掲載料の助成を受けています。

【お問い合わせ先】

大学院医系科学研究科 薬効解析科学

助教 中村 庸輝

Tel：082-257-5312

E-mail：nakayoki@hiroshima-u.ac.jp

大学院医系科学研究科 薬効解析科学

教授 森岡 徳光

Tel：082-257-5310 FAX：082-257-5314

E-mail：mnori@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）