

歯髄炎に起因した顔面部異所性疼痛に対する三叉神経節内 Nav1.7 阻害の有効性

北條 泰^{1,2} 坪井 美行^{1,2} 須永 美希^{1,3} 海津 彰弘¹ 篠田 雅路^{1,2}

¹日本大学歯学部生理学講座

²日本大学大学院歯学研究科歯学専攻 口腔構造機能学分野

³日本歯科大学附属病院 総合診療科2

要旨

【目的】歯髄炎によって口腔顔面領域に異所性疼痛が発症することが知られている。このような異所性疼痛の発症メカニズムは不明な点が多く、有効な治療薬が存在しない。本研究では、露髄による歯髄炎によって口髭部に機械アロディニアが発症する顔面部異所性疼痛モデルラットを用いて、顔面部異所性疼痛に対する三叉神経節（TG）への電位依存性ナトリウムチャネル1.7（Nav1.7）阻害薬投与の鎮痛効果を検討することを目的とした。

【方法】全身麻酔下にて、右上顎第一臼歯と第二臼歯を露髄させることにより歯髄炎を発症させた。エナメル質の表面のわずかな切削を sham 処置とした。露髄または sham 処置 1 時間前、処置後 1, 3, 4 および 5 日目、右側の口髭部皮膚への機械刺激に対する頭部引っ込み反射閾値（HWT）を測定した。露髄または sham 処置後 3 日目および 4 日目の HWT 測定後、Nav1.7 選択的阻害薬である DS-1971a の低濃度（134 μM）溶液、高濃度（268 μM）溶液または 0.01M リン酸緩衝食塩水（PBS）を TG 内に 2 μl 投与した。また、DS-1971a の HWT に対する急性効果を解析するために、露髄処置後 3 日目の HWT 測定後、134 μM 溶液、268 μM 溶液または PBS を TG 内へ投与し、投与 30 分、1 時間および 2 時間後に HWT を測定した。露髄処置後 5 日目、TG 内の Nav1.7 の局在を免疫組織化学的手法により同定した。

【結果】露髄処置後 3 日目より、露髄処置前と比較して口髭部への機械刺激に対する HWT に有意な低下が認められた。DS-1971a の TG 内投与開始後 1 日目より、濃度依存的に HWT 低下が有意に抑制された。DS-1971a の TG 内投与による HWT の低下抑制は、投与 30 分後から生じた。露髄処置後 5 日目、TG ニューロンに Nav1.7 が発現した。

【結論】TG に発現する Nav1.7陽性ニューロン活動の阻害が、口髭部に生じる異所性機械アロディニアを抑制した。したがって、歯髄炎に起因した顔面部異所性疼痛に対して、TG 内 Nav1.7 阻害が奏功する可能性が示唆された。

キーワード：Nav1.7, 歯髄炎, 異所性疼痛, ラット

Efficacy of intra-trigeminal Nav1.7 inhibition for orofacial ectopic pain caused by pulpitis

Yasushi Hojo^{1,2}, Yoshiyuki Tsuboi^{1,2}, Miki Sunaga^{1,3},
Akihiro Kaizu¹, Masamichi Shinoda^{1,2}

¹Department of Physiology, Nihon University School of Dentistry

²Division of Oral structural and Functional Biology, Nihon University Graduate School of Dentistry

³General Dentistry Department 2, Nippon Dental University Hospital

Abstract

【Purpose】Orofacial region pain is a known complication of pulpitis, yet its underlying mechanisms remain largely unclear, and effective treatments are currently lacking. This study aimed to investigate the analgesic effects of voltage-gated sodium channel 1.7 (Nav1.7) inhibition in the trigeminal ganglion (TG) using a rat model of ectopic facial pain induced by pulpitis.

【Methods】Pulpitis was induced under general anesthesia by exposing the pulp of the right maxillary first and second molars. Minimal enamel surface drilling was defined as sham treatment. Mechanical allodynia in the right whisker pad skin was assessed by head withdrawal threshold (HWT) measurements taken 1 hour before and on days 1, 3, 4, and 5 post-procedures. On days 3 and 4, following HWT assessment, selective Nav1.7 inhibitor DS-1971a (low concentration: 134 μM; high concentration: 268 μM) or phosphate-buffered saline (PBS) was injected (2 μl) into the TG. Additionally, to evaluate acute effects, DS-1971a or PBS was administered on day 3, followed by HWT measurements at 30 minutes, 1 hour, and 2 hours post-injection. On day 5, immunohistochemical analysis was performed to determine Nav1.7 localization in TG.

【Results】The level of HWT dropped substantially after the third day following exposure to the pulp. Nav1.7 inhibition in the TG significantly attenuated HWT reduction in a dose-dependent manner from day 1 post-injection. The analgesic effect of DS-1971a was observed as early as 30 minutes post-injection. On day 5, immunohistochemical analysis confirmed Nav1.7 expression in TG neurons.

【Conclusion】Inhibition of Nav1.7-positive neuronal activity in the TG suppressed ectopic mechanical allodynia in the whisker pad skin. These findings suggest that Nav1.7 inhibition in the TG may serve as a potential therapeutic strategy for managing pulpitis-induced ectopic orofacial pain.

Keywords: Nav1.7, pulpitis, ectopic pain, rat

(受付: 令和 7 年 6 月 11 日)

責任著者連絡先: 坪井美行

日本大学歯学部生理学講座

〒101-8310 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13

TEL : 03-3219-8122

FAX : 03-3219-8341

E-mail : tsuboi.yoshiyuki@nihon-u.ac.jp

緒 言

電位依存性ナトリウムチャネル (Nav) は 1 つの α サブユニットと 2 つの β サブユニットで構成される¹⁾。 α サブユニットをコードする遺伝子の違いによって哺乳類では 9 種類のアイソフォーム (Nav1.1~Nav1.9) までが同定されており、それぞれの分布および特性が異なることが報告されている¹³⁾。特に、テトロドトキシン (TTX) 非感受性の Nav1.8 と Nav1.9 は比較的小型の感覺神経節ニューロンに発現しており、痛覚情報の伝導に関与していることが知られている^{4, 5)}。カラゲニンを用いた炎症性疼痛モデルにおける感覺神経節ニューロンでは、TTX 非感受性の Nav に加え、TTX 感受性の Nav1.3 や Nav1.7 の発現が増加し、これに伴い TTX 感受性 Na 電流が増大することが報告されている⁶⁾。末梢神経損傷後、神経損傷を受けた側と同側の感覺神経節ニューロンにおける Nav1.8 や Nav1.9 の発現は低下し、Nav1.3 の発現が増加する一方^{7, 8)}、反対側の感覺神経節ニューロンでは Nav1.8 の発現が増加する⁹⁾。歯髄炎により、感覺神経節ニューロンの一つである三叉神経節 (TG) ニューロンにおいて Nav1.7 の発現が増加し、口髭部に機械アロディニアが生じることが報告されている^{10, 11)}。これらの知見は、Nav1.7 が神経障害性疼痛よりも炎症性疼痛に関与する可能性を示唆している。

近年、Nav1.7 選択性阻害薬の開発が進展し、一部は臨床試験が実施されている¹²⁾。Nav1.7 選択性阻害薬である DS-1971a は、坐骨神経傷害後の神経障害性疼痛に対して濃度依存的に鎮痛効果を示した¹³⁾。しかし、歯髄炎による口腔顔面領域の異所性疼痛に対する有効性については、未だ明らかではない。本研究では、歯髄開放による歯髄炎によって誘発される口髭部の機械アロディニアに対する DS-1971a の TG 内投与による閾値低下の抑制効果を評価し、歯髄炎に起因した顔面部異所性感覚異常にに対する三叉神経節内 Nav1.7 の役割を解明することを目的とした。

材料および方法

1. 実験動物

Sprague-Dawley 系雄性ラット ($n = 54$, 7 週齢、日本エスエルシー、浜松) を実験に用いた。明 (7-19 時) / 暗 (19-7 時) サイクルの環境下で、自由に水・餌が摂取できる状態で飼育された。本研究は、日本大学歯学部動物実験委員会の審査・学部長の承認を得て行われた (承認番号: AP21DEN026-2)。「日本大学動物実験実施規程」に従って実験を行い、被験動物の苦痛軽減および使用動物数の低減に努めた。

2. 歯髄炎モデルラットの作製

Sunaga ら¹¹⁾ の方法を参考にし、以下のように歯髄炎を発症させた。イソフルラン (導入 4%, 維持 2%; Mylan,

Canonsburg, PA, USA) 吸入麻酔下で、ブトルファノール (2.5 mg/kg; Meiji Seika ファルマ、東京)、メデトミジン (0.375 mg/kg; ゼノアック、郡山)、ミダゾラム (2.0 mg/kg; 丸石製薬、大阪) を 0.9% 生理食塩水で溶解した三種混合麻酔液を腹腔内に注射し、全身麻酔を施した。低速回転させたラウンドバー (#1, 日本歯科商社、東京) を用いて、生理食塩水を注水しながら右上頸第一臼歯と第二臼歯を露髓させた (歯髄炎群)。両臼歯のエナメル質の表面をわずかに削除した群を Sham 群とした。

3. 頭部引っ込み閾値の測定

異所性疼痛の評価として、右口髭部への機械刺激に対する頭部引っ込み閾値 (HWT) を用いた¹⁴⁾。まず、一方の端に 16 mm の穴が開いている直径 5 cm の黒く塗られたプラスチックチューブにラットが自発的に入り、穴から吻部を出す姿勢を 30 分保てるように慣れさせた。Von Frey filaments (0.4, 0.6, 1, 1.4, 2, 4, 6, 8, 10, 16, 26, 60 g, North Coast Medical, Morgan Hill, CA, USA; 45 g は自作) を用いて、露髓または sham 処置を行った右側の口髭部皮膚へ漸増的に機械刺激を行った。刺激強度が弱い順に各 von Frey filament による機械刺激を 10 秒間隔で 5 回行い、1 回でも頭部を引っ込んだ最小の刺激強度を HWT とした。HWT の測定を 3 回行い、3 回の HWT の中央値を各ラットの HWT とした¹¹⁾。露髓または sham 処置 1 時間前 (Pre), 処置後 1, 3, 4 および 5 日目に HWT 測定を行った。なお、露髓または sham 処置後 3 日目および 4 日目の HWT 測定は後述の TG 内薬物投与前に行った。

4. 三叉神経節 (TG) 内投与

露髓または sham 処置 1 週間前、三種混合麻酔液にて全身麻酔を施した。ラット頭部を脳定位固定装置 (中澤製作所、東京) で固定後、キシロカイン注射液「2%」エピレナミン (1 : 80,000) 含有 (サンド、東京) を頭頂部皮下に 2 ml 注射し、局所麻酔を行った。メス (#10, フェザー、大阪) にて頭頂部皮膚を切開し、頭蓋骨を露出した。カニューレ (外径: 0.5 mm, 長さ: 9 mm) の植立の詳細は Kubo ら¹⁵⁾ や Katagiri ら¹⁶⁾ の方法を参考にした。ラムダ縫合から前方 3.1 mm, 右側 2.6 mm の位置に #1 ラウンドバーにて穴を開け、カニューレを骨表面から深さ 9 mm まで刺入して三叉神経節 (TG) 上に設置し、歯科用レジン (ユニファスト III, ジーシー、東京) にてカニューレを頭蓋骨に固定した。

露髓または sham 処置後 3 日目と 4 日目の HWT 測定後、Nav1.7 選択性阻害薬 (DS-1971a, MedChemExpress, Monmouth Junction, NJ, USA) の 134 μ M 溶液 (low-DS), 268 μ M 溶液 (high-DS) または 0.01M リン酸緩衝食塩水 (PBS) をガイドカニューレに挿入した 31G 針を用いて 10 μ l

ハミルトンシリンジ (HAMILTON, Giarmata, Romania) にて TG 内に 2 μ l 投与した。

DS-1971a の HWT に対する短期的効果を解析するために、露髓後 3 日目の HWT 測定後、low-DS, high-DS または PBS を TG 内投与し、投与 30 分、1 時間および 2 時間後に HWT を測定した。

5. 免疫組織化学染色

露髓後 5 日目に三種混合麻酔薬による全身麻酔下にて、0.9% 生理食塩水で経心的に脱血安楽死させた後、0.1% リン酸緩衝液で希釈された 4% パラホルムアルデヒド溶液 (PFA 溶液) で灌流固定した。灌流固定後に右側 TG を摘出し、24 時間 PFA 溶液に浸漬した後、凍結保護のため 0.01M PBS で希釈された 20% スクロース溶液に 12 時間浸した。その後、TG を TissueTek (サクラファインテックジャパン、東京) に包埋し、クライオスタット (サクラファインテックジャパン) にて 12 μ m の厚さに薄切り、切片を MAS コートスライドグラス (松浪硝子工業、東京) に貼付した。TG の切片を一次抗体である anti-SCN9A/Nav1.7 rabbit polyclonal antibody (1:50 diluted in 0.01M PBS containing 0.3% Triton X-100 and 4% normal goat serum, 20257-1-AP; Proteintech, Rosemont, IL, USA) に 4 °C で 3 日間浸漬した。その後、二次抗体である Alexa Fluor 488-conjugating donkey anti-rabbit IgG (1:200 in 0.01M PBS; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) に室温で 2 時間反応させた。次いで、0.01M PBS にて洗浄後に切片を封入し、BZ-9000 system (キーエンス、大阪) を用いて Nav1.7 陽性 TG ニューロンを観察した。

6. 統計学的解析

測定した各群における HWT が、正規性を満たしていないことを Shapiro-Wilk test を用いて確認し、各群のデータを箱ひげ図で示した。箱ひげ図は中央値、第一四分位数 (Q1), 第三四分位数 (Q3) を示し、lower whisker は Q1 から最小値までを示し、upper whisker は Q3 から最大値を示す。また、個々の測定値を箱ひげ図にプロットした。箱ひげ図は GraphPad Prism (version 9.5.1, GraphPad Prism Software, San Diego, CA, USA) で作成した。統計学的解析に SigmaPlot version 14.0 (Systat Software, Palo Alto, CA, USA) を用い、有意差検定には Kruskal-Wallis 検定にて群間比較を行い、その後 Dunn の多重比較検定を適用した。有意水準は $\alpha = 0.05$ とした。

結 果

1. 齧炎発症後の口髭部皮膚 HWT の変化と Nav1.7選択的阻害の影響

齧炎発症後 3, 4, 5 日目、同側の口髭部皮膚への機

械刺激に対する HWT は齧炎発症前と比較して有意に低下した (図 1)。露髓または sham 処置後 4 日目および 5 日目において、high-DS 投与齧炎群の HWT は PBS 投与齧炎群と比較して有意に上昇し、high-DS 投与齧炎群の HWT は low-DS 投与齧炎群と比較して有意に高かった (中央値 [25% 値, 75% 値] で示す。Day 4, high-DS 投与 Sham 群: 45 g [45 g, 45 g], n = 8; low-DS 投与齧炎群: 6 g [6 g, 10 g], n = 10; high-DS 投与齧炎群: 10 g [10 g, 15 g], n = 11; PBS 投与齧炎群: 1 g [0.4 g, 6 g], n = 11; Day 5, high-DS 投与 Sham 群: 45 g [45 g, 45 g], n = 8; low-DS 投与齧炎群: 10 g [9.5 g, 11.25 g], n = 10; high-DS 投与齧炎群: 26 g [15 g, 26 g], n = 11; PBS 投与齧炎群: 0.6 g [0.4 g, 4.0 g], n = 11)。high-DS 投与 Sham 群では、HWT の変化はなかった。

2. 齧炎発症後の HWT 低下に対する Nav1.7選択的阻害の短期的効果

齧炎発症後 3 日目、同側の口髭部皮膚への機械刺激に対する HWT の有意な低下を認めた。そこで口髭部皮膚 HWT 低下に対する Nav1.7選択的阻害の短期的効果を解析するために、齧炎発症後 3 日目、low-DS, high-DS または PBS の TG 内投与 30 分後、1 時間後および 2 時間後、HWT を測定した (図 2)。PBS の TG 内投与と比較して high-DS の TG 内投与 30 分後、1 時間後および 2 時間後の HWT は有意に上昇した。さらに、high-DS の TG 内投与 30 分後、1 時間後および 2 時間後の HWT は、low-DS の TG 内投与と比較して有意に高かった (30 分後, low-DS 投与齧炎群: 10 g [10 g, 15 g], n = 8; high-DS 投与齧炎群: 26 g [26 g, 45 g], n = 8; PBS 投与齧炎群: 4.0 g [2.5 g, 4.0 g], n = 8; 1 時間後, low-DS 投与齧炎群: 10 g [10 g, 15 g], n = 8; high-DS 投与齧炎群: 45 g [30.75 g, 45 g], n = 8; PBS 投与齧炎群: 4.0 g [2.0 g, 4.0 g], n = 8). 2 時間後、low-DS 投与齧炎群: 15 g [10 g, 15 g], n = 8; high-DS 投与齧炎群: 45 g [45 g, 45 g], n = 8; PBS 投与齧炎群: 4.0 g [2.0 g, 4.0 g], n = 8)。

3. 齧炎発症後の TG における Nav1.7 陽性ニューロン

齧炎発症後 5 日目、齧炎が発症した歯の同側 TG に Nav1.7 陽性ニューロンが発現した (図 3)。

考 察

本研究では、齧炎発症後 3 日目より口髭部皮膚への機械刺激に対する HWT の低下が認められた。同様のモデル動物を用いた先行研究においても、同様の結果が報告されている¹¹⁾。露髓後、歯冠部齧炎において好中球の浸潤を伴う齧炎が発症し、同側の口髭部を支配する TG ニューロンの細胞体周囲に存在するマクロファージ数が増加したと報告された¹¹⁾。さらに、TG にマクロファージ枯渇剤を投

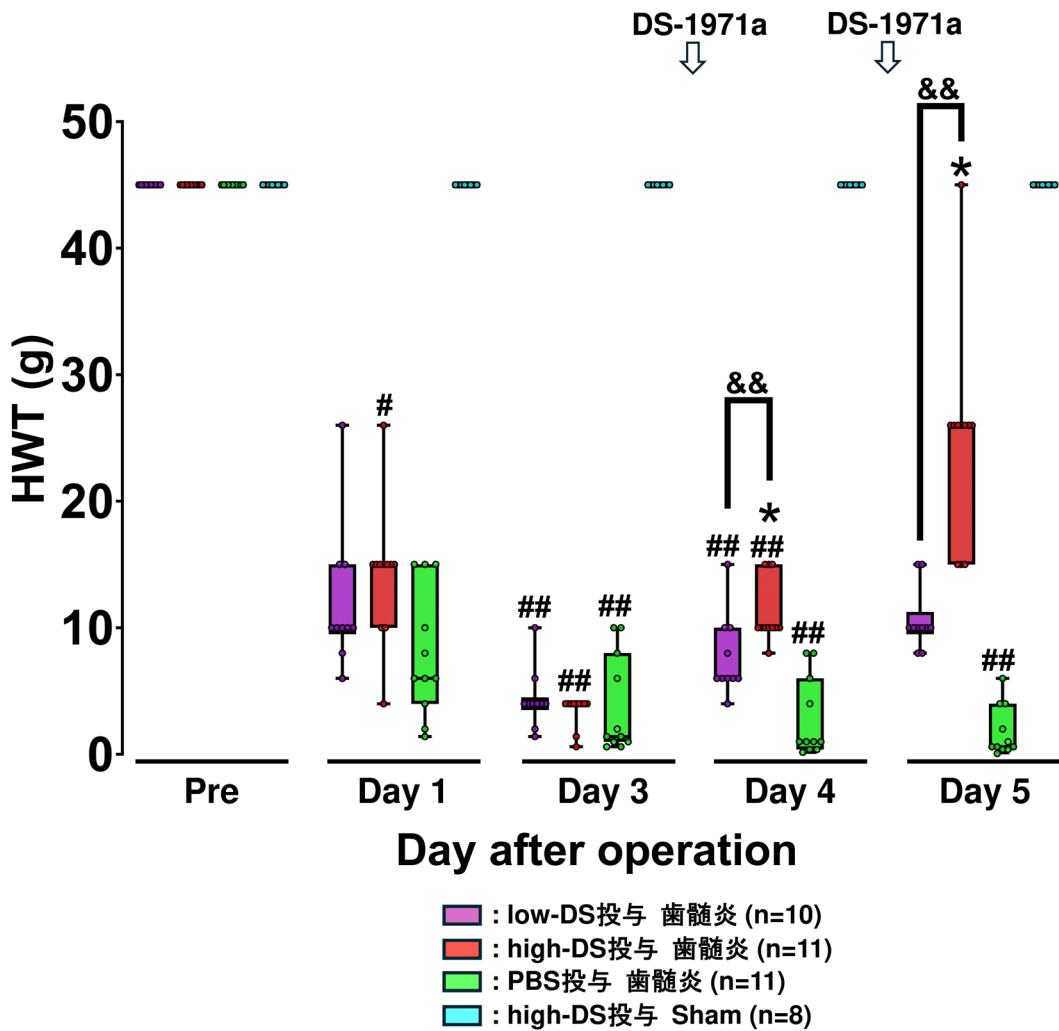


図1 歯髄炎発症後の口髭部HWTの変化とTG内DS-1971a投与の影響。↓はDS-1971a投与のタイミングを示す。# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ vs. HWT on Pre. && $p < 0.01$ low-DS vs. high-DS. * $p < 0.05$ vs. PBS投与歯髄炎群のHWT。

与することで、口髭部への機械刺激に対するHWT低下が抑制されることを示した。また、口髭部を支配するNav1.7陽性TGニューロン数の増加およびTGニューロンの細胞体周囲におけるマクロファージ数の増加が抑制されたことから、マクロファージの活性化がHWT低下に関与している可能性が示唆される¹¹⁾。

Nav1.7は侵害受容ニューロンに発現し、活動電位の発生に必須のイオンチャネルであり、Nav1.7の機能変化は侵害受容機構の変調を惹き起こし、異常疼痛発症に関与することが知られている^{17, 18)}。本研究において、歯髄炎発症側と同側TGにNav1.7陽性ニューロンの発現が確認され、TGへのNav1.7阻害薬投与は歯髄炎発症後の口髭部への機械刺激に対するHWT低下を濃度依存的に抑制した。さらに、TGへのNav1.7阻害薬投与による口髭部皮膚のHWT低下抑制は2時間以上持続した。この結果は、TGにおけるNav1.7阻害は歯髄炎により惹き起こされる異所性疼痛の抑制効果が高いことを強く示唆している。口腔顔面領域

においては、歯髄炎発症後TGにおいてphosphorylated extracellular signal-regulated kinase (pERK)やNav1.7発現の増加が認められたと報告している¹⁰⁾。Nav1.7を強制発現させた培養細胞を用いた研究において、pERKの存在下ではNav1.7リン酸化が促進され、Nav1.7の興奮性を増強することを示した¹⁹⁾。本研究において、観察された口髭部皮膚の異所性疼痛に対するTGにおけるマクロファージやpERKの関与は不明であるが、歯髄炎発症後にTGへの活性化マクロファージ浸潤やERKリン酸化を介した口髭部皮膚TGニューロンにおけるNav1.7のリン酸化が亢進したことにより、口髭部の異所性疼痛が惹き起こされたのかもしれない。今後、Nav1.7のリン酸化がもたらす病態生理学的意義について、さらなる検討が必要である。

近年、多くの基礎研究および臨床研究においてNav1.7阻害薬による鎮痛効果が評価されている¹²⁾。しかし、両者の対象には乖離が見られる。基礎研究では、若齢の雄げっ歯類が主な対象とされており、臨床研究における患者集団

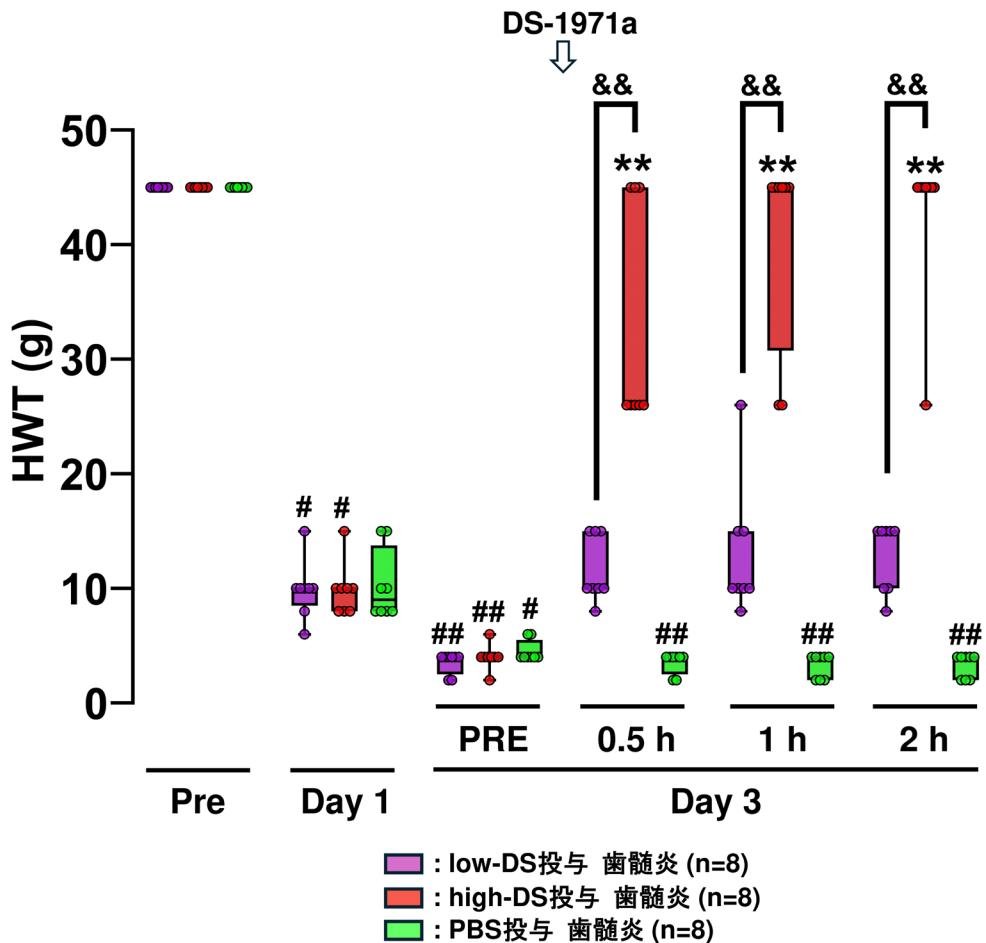


図2 DS-1971a の TG 内投与による HWT の短期的変化。↓ は TG 内 DS-1971a 投与のタイミングを示す。# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ vs. HWT on Pre. ** $p < 0.01$ vs. PBS 投与歯髄炎群 HW. && $p < 0.01$ low-DS vs. high-DS。

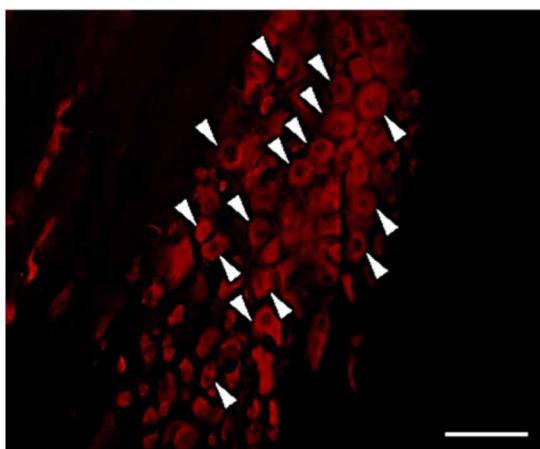


図3 歯髄炎発症側と同側の TG における Nav1.7陽性ニューロンの発現。矢頭：Nav1.7陽性ニューロン。スケールバー：50 μm

とは整合性を欠いている。さらに、Nav1.7阻害薬の鎮痛効果に関する研究において、基礎研究では約40%が炎症性疼痛に対する評価、臨床研究では約90%が神経障害性疼痛患者に対する評価であった。このような乖離は、基礎研

究で見出された侵害情報伝達機構における Nav1.7の役割に関する新たな知見が、臨床応用に結びつかない可能性がある。実際、神経障害性疼痛モデル動物を用いた研究では、神経傷害後の Nav1.7メッセンジャーRNA レベルの低下が報告されており、Nav1.7が神経障害性疼痛の発症に重要なことが示唆されている^{20, 21)}。また、本研究で使用した DS-1971a の経口投与は、雄マウスの坐骨神経傷害後の神経障害性疼痛に対して濃度依存的に鎮痛効果が認められている¹³⁾。本研究においても、雄性ラットのみ用いたが、今後は性差を加味した研究が必要となると考えられる。さらに、臨床応用に繋げるために、薬物投与方法もより簡便な方法を試す必要があると考えられる。

結論

露髓による歯髄炎発症後に生じる口唇部への機械アロディニアに対する Nav1.7陽性 TG ニューロンの役割について、行動薬理学的および免疫組織化学的手法を用いて検討し、以下の結論を得た。

1. 歯髄炎によって口唇部への機械刺激に対する HWT は

- 有意に低下した。
2. 歯髄炎による口髭部のHWT低下は、TGへのDS-1971a投与により抑制された。そのHWT低下の抑制効果は濃度依存的であった。
 3. TGへのDS-1971a投与30分後から口髭部のHWT低下が抑制された。そのHWT低下の抑制効果は濃度依存的であった。
 4. 歯髄炎が発症した歯の同側TGにNav1.7陽性ニューロンが発現した。

以上より、TGに発現するNav1.7陽性ニューロン活動の阻害が、口髭部に生じる異所性機械アロディニアを抑制した。したがって、歯髄炎による口髭部の機械アロディニアは、TG内Nav1.7阻害により抑制できる可能性が示唆された。

本論文作成にあたり、的確な助言を頂いた日本大学歯学部生理学講座の皆様と丁寧な動物飼育管理を行っていただいた三協ラボサービスの方々に深く感謝いたします。

本研究はJSPS科研費（基盤研究（C）20K07746）および令和4年度日本大学歯学部総合歯学研究所研究費（B, #3）の助成を受けて行われた。

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Goldin AL (1999) Diversity of mammalian voltage-gated sodium channels. *Ann N Y Acad Sci* 868, 38-50.
- 2) Wood JN, Baker M (2001) Voltage-gated sodium channels. *Curr Opin Pharmacol* 1, 17-21.
- 3) Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG (2005) International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57, 397-409.
- 4) Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG (2001) Contribution of Na (v) 1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol* 86, 629-640.
- 5) Eriksson J, Fried K (2003) Expression of the sodium channel transcripts Na (v) 1.8 and Na (v) 1.9 in injured dorsal root ganglion neurons of interferon-gamma or interferon-gamma receptor deficient mice. *Neurosci Lett* 338, 242-246.
- 6) Black JA, Liu S, Tanaka M, Cummins TR, Waxman SG (2004) Changes in the expression of tetrodotoxin-sensitive sodium channels within dorsal root ganglia neurons in inflammatory pain. *Pain* 108, 237-247.
- 7) Black JA, Cummins TR, Plumpton C, Chen YH, Hormuzdiar W, Clare JJ, Waxman SG (1999) Upregulation of a silent sodium channel after peripheral, but not central, nerve injury in DRG neurons. *J Neurophysiol* 82, 2776-2785.
- 8) Decosterd I, Ji RR, Abdi S, Tate S, Woolf CJ (2002) The pattern of expression of the voltage-gated sodium channels Na(v) 1.8 and Na (v) 1.9 does not change in uninjured primary sensory neurons in experimental neuropathic pain models. *Pain* 96, 269-277.
- 9) Gold MS, Weinreich D, Kim CS, Wang R, Treanor J, Porreca F, Lai J (2003) Redistribution of Na (v) 1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. *J Neurosci* 23, 158-166.
- 10) Sun S, Sun J, Jiang W, Wang W, Ni L (2019) Nav1.7 via promotion of ERK in the trigeminal ganglion plays an important role in the induction of pulpitis inflammatory pain. *Biomed Res Int* 2019, 6973932.
- 11) Sunaga M, Tsuboi Y, Kaizu A, Shinoda M (2024) Role of macrophages in trigeminal ganglia in ectopic orofacial pain associated with pulpitis. *J Oral Biosci* 66, 145-150.
- 12) Yang J, Xie YF, Smith R, Ratté S, Prescott SA (2025) Discordance between preclinical and clinical testing of NaV1.7-selective inhibitors for pain. *Pain* 166, 481-501.
- 13) Shinozuka T, Kobayashi H, Suzuki S, Tanaka K, Karanjule N, Hayashi N, Tsuda T, Tokumaru E, Inoue M, Ueda K, Kimoto H, Domon Y, Takahashi S, Kubota K, Yokoyama T, Shimizugawa A, Koishi R, Fujiwara C, Asano D, Sakakura T, Takasuna K, Abe Y, Watanabe T, Kitano Y (2020) Discovery of DS-1971a, a potent, selective Nav1.7 inhibitor. *J Med Chem* 63, 10204-10220.
- 14) Tsuboi Y, Iwata K, Dostrovsky JO, Chiang CY, Sessle BJ, Hu JW (2011) Modulation of astroglial glutamine synthetase activity affects nociceptive behaviour and central sensitization of medullary dorsal horn nociceptive neurons in a rat model of chronic pulpitis. *Eur J Neurosci* 34, 292-302.
- 15) Kubo A, Shinoda M, Katagiri A, Takeda M, Suzuki T, Asaka J, Yeomans DC, Iwata K (2017) Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve injury through vasopressin-1A receptors of the rat trigeminal ganglia. *Pain* 158, 649-659.
- 16) Katagiri A, Shinoda M, Honda K, Toyofuku A, Sessle BJ, Iwata K (2012) Satellite glial cell P2Y12 receptor in the trigeminal ganglion is involved in lingual neuropathic pain mechanisms in rats. *Mol Pain* 8, 23.
- 17) Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, Hisama FM, Novella S, Tyrrell L, Marshall L, Waxman SG (2005) Gain-of-function mutation in Nav1.7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. *Brain* 128, 1847-1854.
- 18) Deng L, Dourado M, Reese RM, Huang K, Shields SD, Stark KL, MakSYMETZ J, Lin H, Kaminker JS, Jung M, Foreman O, Tao J, Ngu H, Joseph V, Roose-Girma M, Tam L, Lardell S, Orrhult LS, Karila P, Allard J, Hackos DH (2023) Nav1.7 is essential for nociceptor action potentials in the mouse in a manner independent of endogenous opioids. *Neuron* 111, 2642-2659.
- 19) Stamboulian S, Choi JS, Ahn HS, Chang YW, Tyrrell L, Black JA, Waxman SG, Dib-Hajj SD (2010) ERK1/2 mitogen-activated protein kinase phosphorylates sodium channel Na(v) 1.7 and alters its gating properties. *J Neurosci* 30, 1637-1647.
- 20) Cummins TR, Waxman SG (1997) Downregulation of tetrodotoxin-resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small spinal sensory neurons after nerve injury. *J Neurosci* 17, 3503-3514.
- 21) Kim CH, Oh Y, Chung JM, Chung K (2002) Changes in three subtypes of tetrodotoxin sensitive sodium channel expression in the axotomized dorsal root ganglion in the rat. *Neurosci Lett* 323, 125-128.