

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：32703

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20459

研究課題名(和文) 抑うつ、心疾患の抑制に効果的な咀嚼運動の神経科学的解明

研究課題名(英文) Neuroscientific analyses of ameliorative effects of mastication on depression and heart disease

研究代表者

山田 健太郎 (Yamada, Kentaro)

神奈川県立歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：10550816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究によって、ストレス中のチューイングが中脳中心灰白質、島皮質(ともに心臓血管機能に関わる脳領域)においてストレス応答性の神経細胞の増加を抑制することを明らかにした。このことは、チューイングが心疾患の抑制につながり得ることを示唆する。また、チューイングが扁桃体におけるガンマアミノ酪酸(中枢神経系の主要な抑制性神経伝達物質)の放出を促進することを発見した。扁桃体はうつ発症に関わる前頭前野や海馬との神経連絡がある。このことは、チューイングが扁桃体を経て、うつ発症を抑える可能性があることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：Chewing under stress suppressed the increase of stress-responding neurons in the insular cortex and periaqueductal grey matter that regulate circulatory system through the reticular formation of the medulla oblongata. This suggests the presence of possibility that chewing ameliorates heart disease. In addition, we demonstrated that chewing under stress increased GABA (gamma aminobutylic acid) efflux in the amygdala. The amygdala has inter-connections with the prefrontal cortex and hippocampus that relate with depression. This suggests that chewing may be able to ameliorate depression.

研究分野：神経科学

キーワード：扁桃体 咀嚼運動 中脳中心灰白質 島皮質

## 1. 研究開始当初の背景

口腔の情報が単に体性感覚野に終わるだけでなく、脳の種々の領域に、直接的、ないしは間接的に影響を及ぼしていることが報告されている。ストレス性胃潰瘍の出現頻度を、チューイングが抑制するという研究 (Vincent et al., 1984) に端を発し、我々はストレス中のチューイングの影響を種々のレベルで調べてきた。これまで、ストレス中のチューイングが、自律神経系の高次中枢である視床下部にストレス緩和作用を示すことが報告されている。例えば、視床下部において、ストレスによって増加する副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (adrenocorticotropin releasing hormone; CRF) 産生細胞の増加をチューイングが抑制する (Hori et al., 2004)。あるいは、視床下部においてストレス応答性神経細胞の増加をチューイングが抑制する (Sasaguri et al., 2005) 等々である。このような背景のもと、我々は、視床下部の上位中枢である大脳辺縁系、並びに視床下部の投射領域である脳幹に着目した。大脳辺縁系はうつ病の発症に深い関係があるとされる前頭前野や海馬 (岡本, 2009) との神経連絡があり、また、脳幹は循環器系の中核と目されている延髄網様体との神経連絡を持つ。

## 2. 研究の目的

拘束ストレス中のチューイングが脳の種々の領域でどのような効果を持つか明らかにし、ストレス誘導性のうつ病、心疾患の抑制に効果的な口腔活用の方法につなげる。具体的には、脳幹の一部である中脳中心灰白質、大脳辺縁系の一部である扁桃体におけるチューイングのストレス軽減効果を査定する。またこれら大脳辺縁系や前頭前野と相互連絡を持つ大脳半球の島皮質におけるチューイングのストレス軽減作用を解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

ストレスに対する応答性の神経細胞の検

出は extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化 (phosphorylated ERK, pERK) を指標として検出した。従来は、応答性神経細胞の検出を c-fos (oncogene のひとつ) タンパク質を指標にして行われてきたが、我々は、より早い時期に神経細胞内で起こる現象、すなわち ERK のリン酸化を指標とした。また、扁桃体におけるガンマアミノ酪酸 (gamma aminobutyric acid, GABA) の放出量の計測はマイクロダイアリース法によった。

## 4. 研究成果

### (1) 中脳中心灰白質における拘束ストレス中のチューイング効果

中脳中心灰白質は、特に恐怖や痛覚に伴う循環器系の応答に関与する領域で (Carrive et al., 2000) 循環器系の中核である延髄網様体への神経投射も知られている。拘束ストレスが引き起こす pERK 免疫陽性神経細胞数の増加を、チューイングが抑制することを発見した。このことはチューイングが中脳中心灰白質を経て、循環器系の調節に関わる可能性があることを示唆する。

### (2) 島皮質における拘束ストレス中のチューイング効果

大脳半球の島皮質領域は自律神経系、大脳辺縁系、前頭前野と相互連絡を持ち内臓知覚機能、内臓運動機能、大脳辺縁系機能の統合野と考えられている (Craig, 2009; 2010)。島皮質は大きく前部と後部に分けられるが、両領域においてストレスは pERK 免疫陽性神経細胞の数を増加させた。我々は、ストレス中のチューイングはこの増加を抑制することを明らかにした。この現象は特に前部島皮質において著明であった。前部島皮質は、特に痛覚関連情報の統合野と考えられていることから、チューイングのストレス軽減効果は、痛覚関連領域で顕著であることが示唆される。

(3) ストレス下でのチューイングによる扁桃体のガンマアミノ酪酸(GABA)の放出量の計測

拘束ストレス中のチューイングによる GABA 放出量をマイクロダイアリース法によって計測すると、ストレスのみの場合も GABA 放出量が対照群に比較して増加するが、ストレス下でのチューイングはそれ以上に増加させることが判明した。扁桃体は大脳辺縁系に属し、怒りの表出に重要な領域である。さらに、扁桃体はうつ病の発症に関わるとされる海馬機能を制御し (Aggleton, 1986; Kim and Diamond, 2003; Pikkarainen et al., 1999) また、自律神経系の中樞である視床下部への神経性投射も存在する (Gray et al., 1989; Tsubouchi et al., 2007)。これらのことは、これまで明らかにしてきた視床下部でのチューイングのストレス軽減効果の一部は、扁桃体の GABA 機能の昂進によることを示唆する。さらに、このことは、ストレスによる血中コルチコステロンや副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の上昇をチューイングが抑制する理由も見えてくる。すなわち、扁桃体の GABA 作動性神経細胞の昂進によって視床下部の CRF 神経細胞を抑制し、結果として血中ストレス物質の上昇が抑制されることが示唆される。

#### (4) 結語

我々は、本研究によって、ストレス中のチューイングが中脳中心灰白質、島皮質においてストレス応答性の神経細胞数を抑制することを明らかにした。また、チューイングが扁桃体の GABA 作動性神経細胞を昂進させることを発見した。扁桃体はうつ病の発症に関わるとされる前頭前野や海馬との神経連絡があり、このことは、チューイングがうつ病の発症を抑制する可能性があることを示唆する。また、中脳中心灰白質や島皮質は循環器系の中樞である延髄網様体の調節に関わり、

このことは、チューイングが心疾患の抑制に効果があり得ることを示唆する。本研究は動物実験に限局しているが、今後、非侵襲的脳イメージング法によって、ヒトの脳においてもこれらの現象が存在することが証明されることと思われる。現に、島皮質におけるチューイングのストレス軽減効果はヒトの脳においても証明されている(Yu et al., 2013)。

#### <引用文献>

- Aggleton JP (1986) A description of the amygdalo-hippocampal interconnections in the macaque monkey. *Exp Brain Res* 64: 515-526.
- Carrive P, Lee J, Su A (2000) Lidocaine blockade of amygdala output in fear-conditioned rats reduces Fos expression in the ventrolateral periaqueductal gray. *Neuroscience* 95: 1071-1080.
- Craig AD (2009) Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Biol Sci* 364: 1933-1942.
- Craig AD (2010) The sentient self. *Brain Struct Funct* 214: 563-577.
- Gray TS, Carney ME, Magnuson DJ (1989) Direct projections from the central amygdaloid nucleus to the hypothalamic paraventricular nucleus: possible role in stress-induced adrenocorticotropin release. *Neuroendocrinology* 50: 433-446.
- Kim JJ, Diamond DM (2002) The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci* 3: 453-462.
- 岡本泰昌 (2009) うつ病の病態に関わる脳内基盤。精神神経学雑誌 111: 1330-1344.
- Pikkarainen M, Ronkko S, Savander V, Insausti R, Pitkanen A (1999) Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurol* 403: 229-260.
- Tsubouchi K, Tsumori T, Yokota S, Okunishi H, Yasui Y (2007) A disynaptic pathway from the central amygdaloid nucleus to the paraventricular

hypothalamic nucleus via the parastrial nucleus in the rat. *Neurosci Res* 59: 390-398.

Vincent GP, Pare WP, Prenatt JE, Glavin GB (1984) Aggression, body temperature, and stress ulcer. *Physiol Behav* 32: 265-268.

Yu H, Chen X, Liu J, Zhou X (2013) Gum chewing inhibits the sensory processing and the propagation of stress-related information in a brain network. *PloS ONE* 8: e57111.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

Sasaguri K, Yamada K, Yamamoto T (2018) Uncovering the neural circuitry involved in the stress-attenuation effects of chewing. *Japanese Dental Science Review* (査読有り)

Doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.03.002

Onuki M, Yamamoto T, Sasaguri K, Yamada K, Okada N, Kawata T (2018) Chewing ameliorates the effects of restraint stress on pERK-immunoreactive neurons in the rat insular cortex. *Neuroscience Letters* 674: 60-65 (査読有り)

Doi.org/10.1016/j.neulet.2018.03.008

Suzuki H, Yamada K, Matsuda Y, Onozuka M, Yamamoto T (2017) CXCL14-like immunoreactivity exists in somatostatin-containing endocrine cells, and in the lamina propria and submucosal somatostatinergic nervous system of mouse alimentary tract. *Acta Histochemica et Cytochemica* 50: 149-158 (査読有り)

Doi.10.1267/ahc.17015

Sasaguri K, Yamada K, Narimatsu Y, Onuki M, Oishi A, Koda K, Kubo K, Yamamoto T, Kadoya T (2017) Stress-induced galectin-1 influences immune tolerance in the spleen and thymus by modulating CD45 immunoreactive lymphocytes. *Journal of Physiological Science* 67: 489-496 (査読有り)

Doi.10.1007/s12576-016-0478-8

Kojo A, Yamada K, Yamamoto T (2016) Glucose transporter 5 (GLUT5)-like immunoreactivity is localized in subsets of neurons and glia in the rat brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 74: 55-70 (査読有り)

Doi.10.1016/j.jchemneu.2016.03.004

Yamada K, Narimatsu Y, Ono Y, Sasaguri K, Onozuka M, Kawata T, Yamamoto T (2015) Chewing suppresses the stress-induced increase in the number of pERK-immunoreactive cells in the periaqueductal grey. *Neuroscience Letters* 599: 43-48 (査読有り)

Doi.org/10.1016/j.neulet.2015.05.023

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

山田 健太郎 (YAMADA, Kentaro)

神奈川歯科大学・歯学部・非常勤講師  
研究者番号：10550816

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

山本 利春 (YAMAMOT, Toshiharu)