

平成 21 年 6 月 10 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2005～2008
課題番号：18592066
研究課題名 (和文) 歯痛モデルによる痛みの伝達・制御機序に関する神経科学的研究
研究課題名 (英文) Study of pain transmission and regulation using odontalgic model in neuroscience research
研究代表者
杉本 是明 (SUGIMOTO KOREAKI)
東北福祉大学・総合福祉学部・教授
研究者番号：30361158

## 研究成果の概要：

口腔心身症の中では舌痛症が1番多く、患者にとってはその痛みが多大なストレスになっている。舌痛症のような“認知の歪み”によって起こる病態解明は難しいので、この研究ではラットに舌痛を起し、三叉神経領域の痛みが脳内でどのように情報伝達されるのかを分子生物学的に実験した。舌痛ストレスに対し、脳内では半時間で反応する事がわかった。また、この研究では世界で初めて、最も重要な遺伝子発現の定量に成功した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,400,000	0	1,400,000
2007年度	600,000	180,000	780,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	330,000	2,830,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：ストレス、歯痛、hnRNA、定量PCR、CRH、POMC、ACTH、  
コルチコステロン

## 1. 研究開始当初の背景

生体に心理的あるいは身体的なストレスが加わると、視床下部-下垂体-副腎系が賦活されるが、その中心的な役割を果たしているのが、Corticotropin Releasing Hormone

(CRH) である。CRH は視床下部から分泌されるホルモンで、種々のストレスがCRH 遺伝子の発現に影響を及ぼしている。

痛みはヒトにとって身体的ストレスの一つであり、臨床的に最も遭遇しやすいストレ

スである。病気を患った患者のペインコントロールはQOLを考慮する上で、臨床的に非常に大切だ。疼痛モデルは他の身体的ストレスモデルに比べ、その上行性神経路が解剖学的に明らかにされているので、痛み情報がどのようにして脳内へ伝わっていくのか解明しやすい利点がある。しかし、口腔・顎顔面を支配する三叉神経領域の痛み刺激については、痛みによるストレス情報の脳内伝達機構は研究されていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、(1) 臨床的に遭遇しやすい舌痛モデルラットを作り、疼痛ストレスにより、三叉神経を介する痛み情報が脳内にどのように伝わるかを、遺伝子発現の観点から解明することにある。また、(2) ヒトにおいてある種の唾液物質がストレスマーカーになるとの報告があるので、それを検証する。すなわち、salivary  $\alpha$ -amylase(sAA), salivary Chromogranin A(sCgA), salivary IgA(sIgA)について検討する。同時にストレスがかかっていることを確認するため、血中ACTH・カテコールアミンを測定する。(3) 臨床的に舌痛を呈する患者にはいろいろな病態がある。口腔心身症としての舌痛症を歯科医師がどのように対処していったらよいか、臨床的に考察した。

## 3. 研究の方法

(1) カプサイシンによる舌痛刺激をラットに付与し、痛みストレスによる脳内情報伝達機構を、視床下部のCRH mRNA・hnRNA (DNAから最初に転写するRNAをヘテロ核RNA [hnRNA] と呼び、mRNAよりも遺伝子転写を敏感に反映する) と、下垂体のACTH(POMS) mRNA・hnRNAの発現を指標にするため、定量Real time PCRで解析した。また、ストレス

負荷を確認するため、血漿ACTH・コルチコステロンを酵素免疫アッセイ法(EIA法)にて測定した。

(2) 被験者16人に精神的ストレス負荷試験である内田クレペリン検査を実施し、経時的に採血・採唾し、血中ACTH・ドーパミン・ノルアドレナリン、アドレナリンを測定した。また、唾液中sAA, sCgA, sIgAを測定した。

(3) 舌痛を起こす疾患には、口腔カンジダ感染症や口腔乾燥症、あるいは貧血や糖尿病、ビタミンB12欠乏症などの全身疾患があるが、器質的・機能的異常がない舌痛症患者(いわゆる口腔心身症のひとつ)が多く存在する。そこで、歯科から心療内科に紹介された口腔心身症患者20名に関し、臨床的に詳細に分析した。

## 4. 研究成果

(1) カプサイシンによる舌痛刺激により、血漿ACTHは刺激30分後に最大になるが、60分後には下降、一方、血漿コルチコステロンは投与後60分まで徐々に上昇した。したがってこの舌痛刺激でラットは十分にストレス反応亢進状態になる。この時脳内では、CRH遺伝子の一次転写hnRNAは刺激15分後に最大を示し、正常の3倍になった。一方、CRH mRNAは60分後に最大を示すことがわかった。またACTHの前駆物質であるPOMC mRNAは徐々に上昇する事がわかった。この研究で世界で初めて、CRH hnRNAをreal time PCR法で定量することに成功した。CRHはストレス研究の最も重要なホルモンであり、この研究の成果は大きい(*J Dent Res, Brain Res Bull*)。

(2) また、ヒトではラットと同じように実験できないので、プレ実験として、精神的負荷試験を用いて、唾液ストレス物質を測定した。内田クレペリンテスト(U-K test)を負荷

したが、血漿 ACTH・ドーパミン・ノルアドレナリン、アドレナリンに変化なく、sAA, sCgA, sIgA にも変化がなかった。この研究では、当初の目的は得られなかったが、逆に U-K test がストレスサーとして不適当なこと、唾液ストレス物質の不確実性を暴露した結果となった (*BioPsychoSoc Med*)。

(3) 口腔心身症の患者の場合、歯科医と心療内科医では診断が違っている場合があった。この理由は、歯科医学的視点と心身医学的視点の相違、局所診断名と全身診断名の相違、知識不足による誤診、の3つが考えられた。歯学部教育改革、とりわけ、内科学、外科学、臨床検査診断学、救急医学、口腔医学 (Oral Medicine)、心身医学/精神医学の講義と実習の充実が必要であり、舌痛症と舌痛ストレスを理解する上で、大切であると思われた (*日歯心身*)。

#### 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4件)

(1) K. Sugimoto, T. Kataura, T. Sasano, and N. Shoji.

Corticotropin-releasing hormone and orofacial pain.

J Dental Research (in press)

(2) Koreaki Sugimoto, Aya Kanai, Noriaki Shoji.

The effectiveness of the Uchida-Kraepelin test for psychological stress: An analysis of plasma and salivary stress substances  
*Biopsychosocial Medicine*, 3 (2009), 5-15

(3) 杉本是明, 庄司憲明, 佐藤しづ子, 笹野高嗣, 中山孝子, 杉本是孝.

歯科から心療内科に紹介された口腔心身症に関する臨床的考察 —主体的な心身医学療法の復権を目指して—.

*日歯心身*, 22 (2007), 17-22.

(4) Koreaki Sugimoto, Kouki Mori, Katsuya Uchida, Daisuke Kobayashi, Keiichi Itoi.

Quantitative analysis of thyroid-stimulating hormone messenger RNA and heterogeneous nuclear RNA in hypothyroid rats.

*Brain Res Bull*, 174 (2007), 142-146.

[学会発表] (計9件)

(1) 杉本是明, 金井あや, 笠原江利子, 庄司憲明, 笹野高嗣

内田クレペリン性格検査は心理的/情動的ストレスサーとして使えない: 血液・唾液ストレス物質による検討

第13回日本心療内科学会(弘前) 2008年11月29-30日

(2) 杉本是明

「心療内科からみた口腔心身症の臨床的考察と口腔医学の重要性」

第23回 日本歯科心身医学会 教育講演  
2008年7月19日(東京)

(3) Takatoshi Kataura, Koreaki Sugimoto, Noriaki Shoji, Takashi Sasano

The effect of trigeminal efferent stimulation on HPA axis

International Association for Dental

Research, Toronto, Canada, July 2-5, 2008

(4) 杉本是明, 笠原江利子, 庄司憲明  
内田クレペリン性格検査の心理的ストレ  
サーとしての有効性 一血液・唾液ストレス  
物質による検討一  
第 53 回東北大学歯学会 (仙台), 2008 年 6 月  
27 日

(5) Koreaki Sugimoto, Aya Kanai, Noriaki  
Shoji  
TIME COURSE OF HUMAN SALIVARY STRESS  
PEPTIDES (AMYLASE, IGA, CHROMOGRANIN A)  
AFTER PSYCHOLOGICAL STRESSOR EXAMINATION,  
UCHIDA-KRAEPELIN TEST  
Brain 2007, Osaka, Japan, May 20-24, 2007

(6) 杉本是明, 庄司憲明, 佐藤しづ子, 笹  
野高嗣  
心療内科からみた平成 18 年歯科診療報酬改  
定後の口腔心身症患者の臨床的考察  
第 52 回 東北大学歯学会 (仙台), 2007 年  
12 月 12 日

(7) 杉本是明, 庄司憲明, 片浦貴俊, 笹野  
高嗣  
歯痛モデルを用いた痛みストレスによる生  
体内疼痛情報伝達の検討  
第 47 回 日本心身医学会総会 (東京), 2006  
年 5 月 30 日

(8) 杉本是明, 庄司憲明, 片浦貴俊, 笹野  
高嗣  
舌への痛み刺激が視床下部一下垂体一副腎  
系に及ぼす影響について  
第 49 回 東北大学歯学会 (仙台), 2006 年 6  
月 14 日

(9) 杉本是明, 庄司憲明, 片浦貴俊, 笹野  
高嗣

ラット舌痛刺激による生体内ストレス応答  
の研究  
第 21 回 日本歯科心身医学会総会 (北九州),  
2006 年 7 月 16 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

杉本 是明 (SUGIMOTO KOREAKI)  
東北福祉大学・総合福祉学部・教授  
研究者番号: 3 0 3 6 1 1 5 8

### (2) 研究分担者

庄司 憲明 (SHOJI NORIAKI)  
東北大学・大学病院・講師  
研究者番号: 7 0 2 5 0 8 0 0

### (3) 連携研究者

笹野 高嗣 (SASANO TAKASHI)  
東北大学・歯学研究科・教授  
研究者番号: 1 0 1 2 5 5 6 0

小野寺 大 (ONODERA DAI)  
東北大学・大学病院・助教  
研究者番号: 8 0 3 1 2 5 9 4