

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19592308

研究課題名（和文）脳ニューラルネットワーク機構からの新たな歯科治療ストレス軽減法の開発
 研究課題名（英文）Development of new stress reduction method in odontotherapy from brain neural net work mechanism

研究代表者

河原 博（KAWAHARA HIROSHI）

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：10186124

研究成果の概要：

歯科治療が生体にストレスを引き起こす過程に関与する脳機能を解明し、その脳機能を薬物療法によって抑制して歯科治療ストレスを軽減する方法について研究を行った。

その結果、ストレスを引き起こす過程に、青斑核や大脳皮質前頭前野といった脳部位のノルアドレナリンやドーパミン神経活動が重要な役割をもつこと、それらの神経活動を抗不安薬であるミダゾラムや、鎮静薬であるデクスメトミジンにより抑制できることを見出した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：歯科麻酔学

1. 研究開始当初の背景

歯科麻酔科臨床では、ミダゾラムをはじめとするベンゾジアゼピン系薬や、静脈麻酔薬プロポフォールを用いた静脈内鎮静法が、歯科治療ストレスを軽減させる方法として行われている。

しかしながら、現在用いられている静脈内鎮静法薬は、鎮静作用以外にも種々の薬理作用を持ち、ベンゾジアゼピン系薬やプロポフォールでは、術中の呼吸抑制や、術後のふらつき、注意力低下などの臨床的に

問題となる副作用も発現する。そのため、静脈内鎮静法の施行にあたっては、気道確保や呼吸管理、循環管理などの全身管理に習熟していることが必要とされている。これらの理由から、静脈内鎮静法は、歯科治療ストレス軽減法として有用な方法でありながら一般歯科臨床で広く用いられるまでには至っていない。

2. 研究の目的

複数脳部位の複数脳神経系活動を同時

に観察するデュアルプローブ・マイクロダイアリシスを用いることにより高次脳機能を形成するニューラルネットワーク機構への、ストレス、そして現在用いられている精神鎮静法薬、さらにはストレス軽減作用を持つ可能性のある新たな薬物の作用を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

広く認められた信頼性の高い脳図譜が発表され、デュアルプローブ・マイクロダイアリシスの可能な研究動物としてウイスター系ラットを用いた。

ペントバルビタール全身麻酔下に、ラットに外頸静脈カニューレ手術を行った。カニューレ手術後、脳定位固定装置を用いて目的とする脳部位に挿入した。挿入する脳部位は、大脳皮質内側前頭前野と青斑核とした(図1)。

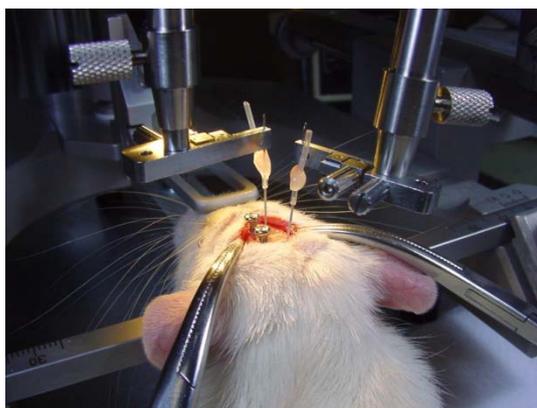


図1 マイクロダイアリシスプローブ挿入

ペントバルビタール麻酔覚醒24時間以降に、無麻酔、無拘束、自由行動状態のラットに マイクロダイアリシスシリンジポンプによってマイクロダイアリシス灌流液の灌流を開始した。灌流は、挿入したプローブ全てに同時に行った。透析により脳内からプローブ内に流入してくるシナプス間隙に存在する神経伝達物質を含む灌流液を、オートインインジェクターによって、高速液体クロマトグラフィーに注入した。高速液体クロマトグラフィーに注入する灌流液サンプル中のノルアドレナリンとドーパミンを、高速液体クロマトグラフィー用ODS逆相系分離カラムを用いて分離し、マイクロダイア

リシス用電極を装着した電気化学検出器で定量した。

ミダゾラム、デクスメデトミジンを静脈内投与し、ストレスのない自由行動状態、ストレスを負荷した状態での神経伝達物質の変動を検討した。

ラットを安楽死させた後、摘出した脳から標本を作製してプローブ部位の組織学的検証を行った。

4. 研究成果

ストレス負荷により、青斑核のノルアドレナリン、大脳皮質前頭前野のノルアドレナリン、ドーパミン神経活動が亢進した。

ストレスのない無麻酔・無拘束・自由行動状態で、ミダゾラムを青斑核に投与したところ、ミダゾラムは、青斑核のノルアドレナリン、さらに大脳皮質前頭前野のノルアドレナリン、ドーパミン神経活動を抑制した。

次に、青斑核にミダゾラムを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、ミダゾラムは、ストレスによる青斑核と大脳皮質前頭前野のノルアドレナリン神経活動の亢進をほぼ抑制し、大脳皮質前頭前野のドーパミン神経活動を軽度抑制した。

一方、デクスメデトミジンをミダゾラムと同様に青斑核に投与したところ、デクスメデトミジンは、ミダゾラムと同様に大脳皮質前頭前野のノルアドレナリン、ドーパミン神経活動を抑制したが、青斑核ではミダゾラムとは異なりノルアドレナリンシナプス間隙量の増加がみられた。

次に、デクスメデトミジンを青斑核に持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、デクスメデトミジンは、ストレスによる青斑核と大脳皮質前頭前野のノルアドレナリン、ドーパミン神経活動の亢進を抑制しなかった。

すでに静脈内鎮静法薬として広く用いられているミダゾラムと、 α_{2A} 受容体作動性鎮静薬であるデクスメデトミジンは、以上のように無麻酔・無拘束・自由行動状態あるいはストレス負荷時の作用が異なることが明らかとなった。

デクスメデトミジンの青斑核投与によるシナプス間隙量の増加の機序については現在検討を続けているところである。

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 3 件)

- ① Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F, Yamada M, Nishi Y, Tanaka E, Nishi A, Peripherally administered ghrelin induces bimodal effects on the mesolimbic dopamine system depending on food-consumptive states, Neuroscience, 161, 855-864, 2009, 査読有
- ② Kawahara H, Kawahara Y, Kaneko F, Yamada M, Nishi A, Bimodal effect of peripherally-administered ghrelin on the mesolimbic dopamine system is dependent on the food consumption, Monitoring Molecules in Neuroscience 12, 260-261, 2008, 査読有
- ③ Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F, Tanaka M, Long-term administration of citalopram reduces basal and stress-induced extracellular noradrenaline levels in rat brain, Psychopharmacology, 194, 73-81, 2007, 査読有

[学会発表] (計 3 件)

- ① 河原幸江, 河原博, 西昭徳, Peripherally administered ghrelin induces bimodal effects on mesolimbic dopamine system depending on food-consumptive states, 第 19 回マイクロダイアリス研究会, 2008/12/6, 東京都
- ② Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F, Yamada M, Nishi A, Bimodal effect of peripherally-administered ghrelin on the mesolimbic dopamine system is dependent on the food consumption, Neuroscience 2008, Society for Neuroscience's 38th annual meeting, 2008/11/16, Washington DC, USA
- ③ Kawahara H, Kawahara Y, Kaneko F, Yamada M, Nishi A, Bimodal effect of peripherally-administered ghrelin on the mesolimbic dopamine system is dependent on the food consumption, 12th International conference on In Vivo Methods, 2008/8/12, Vancouver, Canada

[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

河原 博 (KAWAHARA HIROSHI)
九州歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号: 10186124

(2) 研究分担者

河原 幸江 (KAWAHARA YUKIE)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号: 10279135

仲西 修 (NAKANISHI OSAMU)
九州歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 50137345

吉田 充広 (YOSHIDA MITSUHIRO)
九州歯科大学・歯学部・助教
研究者番号: 40364153

原野 望 (HARANO NOZOMU)
九州歯科大学・歯学部・助教
研究者番号: 50423976

(3) 連携研究者