

平成 21 年 5 月 20 現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007-2008

課題番号：19592325

研究課題名（和文） 口腔機能による痛みの制御機構—情動の役割—

研究課題名（英文） Regulation mechanism of pain by oral function
-Character of emotion-

研究代表者

富田 美穂子 (TOMIDA MIHOKO)

松本歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：00366329

研究成果の概要：この研究は痛みの認知度を抑制させるために情動がどのように関与しているかを明確にする事を目的としたもので、動物実験では扁桃体を刺激したときに、尾部へ機械的刺激を与えた時に活動する帯状回の反応が抑制された。また、fMRI におけるヒトの実験では、噛締めた時、足に与えた侵害刺激に対する帯状回の神経の活性化が抑制された。従って、痛みの認知を低下させるには、情動をつかさどる扁桃体の刺激や口腔の機能が有用である事がわかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：疼痛・扁桃体・帯状回・fMRI

1. 研究開始当初の背景

疼痛は外傷等の危害・障害から守る警告として重要な役割を果たしていることは明らかであるが、その一方では不快感や機能障害等の苦痛をもたらすQOL (Quality of Life) を低下させる大きな要因である。このような疼痛は i) 痛みの原因の場所・強度・質などを識別する弁別的様相、ii) 痛みによる不快・不安などの情動に関与する情動的様相、iii) 新たな痛みを認知・評価する認知的様相の3つの性質を持つ。i) の弁別的様相を伝

達するのは外側経路を上行し脊髄視床路から視床外側核を通り大脳皮質体性感覚野に投射されるのに対し、ii) の情動的様相は内側経路を上行し脊髄網様体から視床内側核を経由し大脳辺縁系（帯状回等）に投射されることがわかっている。このような背景から、「不安」「恐怖」「快・不快」などの情動的要素は痛みの認知程度に影響を与えているだろうと予想される。

実際にスポーツ選手が試合をしている時は骨折をしていても痛みを感じることなく

試合を続行することが出来るとか、何かに集中しているときは痛みの感じ方が弱くなるなどの経験談がある。このような場合においても末梢に加わる痛みの刺激は変化しないにも関わらず、痛みの感受性が低下した状態が惹起されていることになる。また、妊婦さんが出産時にタオルを咬んで分娩の痛みを耐えるという事例もあることから、何かに集中している時や何かを咬んでいるという状態が痛みを抑制すると考えられる。

2. 研究の目的

1. のような背景から、痛みの認知は情動や他の機能の影響を受けることを明確にする。

(1) 情動を司る扁桃体の役割

通常末梢からの感覚は、大脳皮質の感覚野に投射されるが、その他の経路としての内側経路である大脳辺縁系への情報伝達を記録して、扁桃体を刺激した場合、侵害刺激に対する帯状回の反応がどのように反応するかを調べる。また、変化した場合扁桃体から帯状回への直接的な神経は存在するのか。その変化は、何によるものなのかを明確にする。

(2) 痛みを抑制するにはどのような状態が効果的か

常に一定の痛み刺激を与えた時に、どのような状態の時に、痛みの認知程度が低いかを調べる。特に、口腔の機能を使用している時には認知程度はどう変化するかをVASを用いて検証する。また、痛み刺激を与えた時に実際に脳内のどの部位が活性化しているかをfMRIを使用して確かめる。また、痛みを与えた時に活性化をする部位が、何かの条件で結成か程度が変化するかどうかを確認するため、下記条件下での画像解析をする。i) 痛み刺激のみを与える、ii) 痛み刺激を与えて痛みを感じたら嚙締める、iii) 上下の歯だけで咬んでいるときに痛み刺激を与える、iv) 咬みやすいものを咬んでいる状態の時に痛みを与える、v) ガムを咀嚼しているときに痛み刺激を与える。

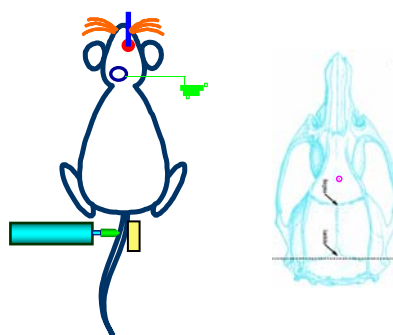
3. 研究の方法

(1) 動物実験:ラットを使用

①尾部に機械的侵害刺激を与えたときの帯状回からの反応をみる。

ウイスターラットを用いてウレタン麻酔をかけ、イヤバーを外耳道に入れて頭部の横の動きがないように固定する。さらに、上顎の前歯を固定部にはめ込み、頭を上から抑

えることによって、上下の動きがないようにしっかりと動物固定装置に頭部を固定する(図1)。帯状回上部の頭蓋骨(Bregmaから前方:2.7-4.2mm, 側方:0.3-0.8mm, 深さ:0.3-4.5mm)に歯科用エンジンで穴をあけ、ステンレス鋼の電極(8-12M Ω)を挿入し、電気生理学的に神経活動のユニットを記録する(図2)。電気生理学装置はMultichannel amplifier (MEG-6100; Nihon Kohden)・Active filter (DV-04; NF Electronic Instruments Co.)・Oscilloscope (VC-11; Nihon Kohden)であり、解析ソフトはsoftware Chart4.1(AD Instruments Co.)を用いる。ラットの後肢に機械刺激装置(DPS-270; DIA Medical System Co.)にて侵害刺激を与えた時の神経活動を観察する。



(図1)

(図2)

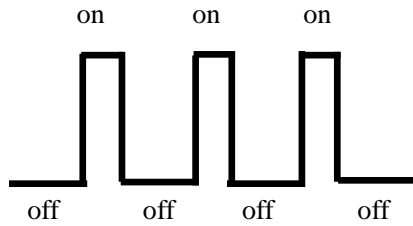
②次に扁桃体上部の頭蓋骨(Bregmaから後方:2.5-4.0mm, 側方:4.5-5.0mm)に歯科用エンジンで穴をあけ、ステンレス製の電極を深さ6.5-7.5mmの位置まで挿入して、この電極に電気刺激装置をつなぎ、2 μ Aの100Hzで15秒間電気刺激を与える。その後、尾部に侵害刺激を与えた時の帯状回からのユニットを観察する。

③②で扁桃体への刺激により、侵害刺激に対する帯状回からの反応が変化した場合、扁桃体の刺激によって脳内に分泌される神経伝達物質を免疫組織学的手法を用いて同定する。

(2) ヒト実験:fMRIを利用

①本研究の目的・方法及びこの実験の必要性・起こりえる可能性のある事項を十分に説明しインフォームドコンセントが得られたボランティアを募集して行う。タスクデザインを作り、onの間(20秒間)に5秒に1度ずつ人為的にプラスチックの剣山を足首周辺に押し当てる痛み刺激を施行する(図3)。fMRI(3.0T)は千葉県放射線医学研究所の機械を使用し、画像撮影はHorizon MRI

Scanner (General Electric Company)、Echo planar imaging のパラメーター：TE-30 ms, TR-2500 ms, Matrix-64×64、スライス-228枚、画像解析：SPM2 (statistic parametric mapping soft-ware) を用いて解析を行う。



(図 3)

②下記の条件下で、①で活性化した部位の変化を観察する。

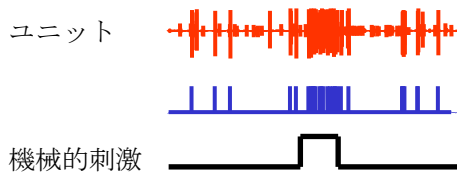
- i) 剣山による痛み刺激のみ。
- ii) 痛みを感じたら嚙締める。
- iii) 嚙締めている状態で痛み刺激を受ける。
- iv) バイトプレートを咬んだ状態で痛み刺激を受ける。
- v) ガムを咀嚼している状態で痛み刺激を受ける。

4. 研究成果

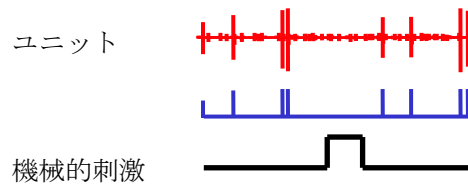
(1) 動物実験

①尾部への侵害刺激に対して帯状回から反応が観察できた。この反応は、刺激強度によって反応時間が長くなるもの、変化しないもの、また、反応パターンも刺激を加えた間は反応を示しているもの、刺激を加えた瞬間のみ反応を示すものと多様にわたっていた。

②扁桃体に電気刺激を与えると、刺激後5分以内は帯状回からの反応も激しいものであった。しかし、10分以上経過すると落ち着いてきた。そこで、尾部への機械的侵害刺激を開始して、帯状回からの反応を観察したところ、扁桃体に刺激を与える前は、尾部への侵害刺激に対して反応をしていた細胞が(図1)、扁桃体への電気刺激を与えた後は反応を起こさなくなった(図2)。



(図 1)



(図 2)

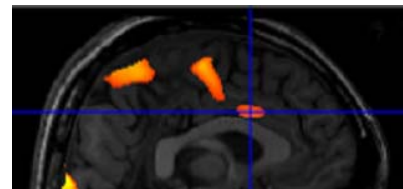
しかし、扁桃体に刺激を与えて90分経過すると、尾部への機械的侵害刺激に対して、再び帯状回から反応が見られるようになった。これらの結果から、扁桃体への2μAの100Hzで15秒間の電気刺激は、90分程度の、痛みの伝達を抑制する効果があることがわかった。

③②で扁桃体への刺激が、痛みの伝達に影響を与えることが明確になったけれども、その原因が何かを追求することは、この期間内にはできませんでした。

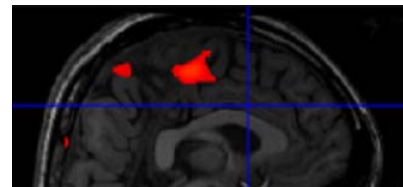
(2) ヒト実験

①ヒトによるfMRIの実験において、足に侵害刺激を加えたときの脳のMRI画像では全被験者の帯状回部分に活性化が認められた(図3)。

②足に侵害刺激を加えた時に各条件(i) - (v))を与えてみた結果は、人それぞれで、明確なことは言えないが、iii) 嚙締めている状態の時に痛み刺激を加えた場合には帯状回部分の活性化は低下するか消失する傾向が認められた(図4)。



(図 3)



(図 4)

以上のように、嚙締めや他の事柄をすることによって、痛みの認知が抑制されることもあることが明らかとなった。

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 9 件)

①富田美穂子, 林基弘, 石丸純一、川上順子. 三叉神経痛に対するガンマナイフ治療. 口科誌 58: 1-6 (2009). 査読有

② Hashii K, Tomida M, Yamashita S. Influence of changing the chewing region on mandibular movement. Australian Dental Journal 54: 38-44 (2009). 査読有

③中村浩二、富田美穂子、中村弘之、南武志. アンケート調査から見える歯科医療の特殊性. 岐阜医療科学大学紀要 2 :59-63 (2008). 査読有

④富田美穂子, 中村浩二, 福井克仁. 咀嚼が短期記憶能力に及ぼす効果. 口科誌 56: 350-355 (2007) 査読有

⑤Tokumar O, Hayashi M, Tomida M (他 3名, 4番目). Gamma knife radiosurgery targeting protocols for the experiments with small animals. Stereotact Funct Neurosurg 85:135-143 (2007) 査読有

⑥Yamashita S, Hashii K, Tomida M (他 2名, 4番目). Influence of condylar guide inclination on condylar positioning during clenching. Eur.J.Prostodont.Rest.Dent 15:159-164 (2007) 査読有

⑦Ando H, Tomida M, Inoue K, Asanuma N. Dopamine beta-Hydroxylase-like Immunoreactive cells in the frog taste disc. Chem Senses 32: 825-832 (2007) 査読有

⑧小池秀行、山下秀一郎、富田美穂子(他 4名, 6番目) 噛みしめ時の下顎頭変位に対する矢状顎路傾斜角の影響. 日本補綴誌 51:546-555 (2007) 査読有

⑨沼尾尚也、山下秀一郎、富田美穂子、浅沼直和. 咀嚼が味覚に及ぼす影響について—咀嚼回数を口腔内での味の広がり方(新しい方法による検討)一. 日本味と匂学会誌 13: 447-450 (2006) 査読有

[学会発表] (計 8 件)

①Tomida M. (他 5名) The factors related with the number of chewing strokes for recognizing taste. 9th European Association of oral medicine (September 18-20, 2008, Salzburg)

②Kasahara T (他 4名). A new gustatory test depending upon spread of taste. IADR 86th General session & Exhibition (July 2-5, 2008, Toronto)

③中村浩二 (他 2名). アンケート調査から考える日本の歯科医療の特殊性. 第 62 回日本口腔科学会学術集会 (2008 年 4 月 17, 18 日、福岡)

④中村浩二 (他 2名). アンケート調査から見える歯科医療の特殊性. 第 50 回 NPO 法人 日本口腔科学会中部地方部会 (2007 年 10 月 20 日, 松本)

⑤安藤宏 (他 3名). カエル味受容器様細胞におけるドパミンベータ水酸化酵素の免疫陽性反応. 第 49 回歯科基礎医学会 学術大会ならびに総会 (2007 年 8 月 29-31 日, 札幌)

⑥沼尾尚也 (他 4名). 味の広がりを感じるのに必要な咀嚼回数に影響する要因. 日本味と匂学会第 41 回大会 (2007 年 7 月 26-28 日、東京)

⑦安藤宏 (他 3名). カエルⅡ型およびⅢ型様細胞におけるドパミンベータ水酸化酵素の免疫陽性反応. 日本味と匂学会第 41 回大会 (2007 年 7 月 26-28 日、東京)

⑧中村浩二 (他 2名). 歯科治療費に対する意識調査. 第 61 回 NPO 法人日本口腔科学 (2007 年 4 月 19, 20 日、神戸)

[図書] (計 1 件)

①富田美穂子 (分担執筆), 医歯薬出版, 基礎歯科生理学, 2008, 73-81

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富田 美穂子 (TOMIDA MIHOKO)
松本歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号 : 00366329

(2) 研究分担者

山下 秀一郎 (YAMASHITA SHUICHIRO)
松本歯科大学・大学院歯学独立研究科・教授
研究者番号 : 80242212
小野塚 実 (ONOZUKA MINORU)
神奈川歯科大学・歯学部・教授
研究者番号 : 90084780

