

平成 21 年 6 月 17 日現在

研究種目：若手研究(スタートアップ)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19890233
 研究課題名(和文) 海馬の空間記憶・学習能力を指標とした咀嚼筋の活性化によるストレス減弱効果
 研究課題名(英文) The anti-stress effect of biting on hippocampal memory

研究代表者
 三宅 真次郎 (MIYAKE SHINJIRO)
 神奈川歯科大学・歯学部・助教
 研究者番号：40454152

研究成果の概要：本研究は咀嚼器官と脳機能との関連性を明確にすることにある。本研究期間では、咀嚼器官を活性化することによりストレス性に減弱する長期増強現象(Long Term Potentiation: LTP)を回復させることを報告した。さらにその口腔器官から大脳へのネットワークのメカニズムに海馬のヒスタミン受容体が関与している可能性を報告した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,320,000	0	1,320,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,220,000	270,000	2,490,000

研究分野：歯科矯正

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：脳、咀嚼器官、ストレス、空間記憶、ヒスタミン

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究開始当初に限らず、現代においても「ストレス社会」という言葉が当たり前のように用いられるなど、「ストレス」は現代の重要なキーワードとなっている。心疾患系の疾患のみならず、糖尿病などの生活習慣病との万連や海馬の認知・判断能力がストレスにより変容することも示されている。すなわち、ストレスが全身に及ぼす影響を解明することは、精神神経疾患のみならず、様々な疾患、特に生活習慣病の治療に繋がる可能性を有していると考えられる。

(2) ブラキシズムをはじめとする咀嚼器官

の活性化は末梢効果器と中枢神経系の接続調整機能であると示唆され、ストレスの生体反応に対する咬合機能の影響について咀嚼器官の攻撃性発現という観点から検討した結果が報告されている。

2. 研究の目的

これらの研究の背景をうけて、咀嚼器官と高次脳機能との関連性解明を目標として掲げた。特に認知・記憶能力に影響を与える情動ストレスと口腔機能との関連を明確にするため、電気生理的に咀嚼筋の活性化によるストレス軽減の現象をとらえ、その現象に対する口腔と高次脳とのネットワーク、メカニ

ズムを検証し、全身の一器官としての口腔機能の重要性を歯科の立場から立証する

3. 研究の方法

(1) 咀嚼器官の活性化はストレス性に減弱する海馬の LTP を抑制するという仮説を立証するために、10 週齢の SD ラットをコントロール群、ストレス群、ストレスチューイング群に分け、ストレス群とストレスチューイング群には 30 分間の拘束ストレスを与える。さらに、ストレスチューイング群には拘束ストレスの発散の手段を与える。各群条件終了の直後、24 時間後、48 時間後に同動物の海馬スライスを作製し、Long Term Potentiation を測定することで電気信号の伝導効率との関連を評価した。

(2) 咀嚼器官の活性化による LTP 回復効果における中枢ヒスタミンの影響を調べる目的で前記と同様に SD ラットをコントロール群とストレス群とストレスチューイング群の 3 群に分け LTP 回復効果のメカニズムを検討した。すべての群に尾静脈よりピラミン（ヒスタミン受容体 1 拮抗薬）を投与し、対照群はピラミン投与後すぐに、ストレス群とストレスチューイング群はピラミン投与 15 分後から 30 分間の拘束ストレスを負荷したのちケージに戻しました。実験 1 でチューイングの効果のあった 24 時間後に海馬スライス標本作製し LTP を測定しました。これらの結果を薬物の投与をしていない実験の結果と比較することによりヒスタミンブロッカーの効果を検討した。

4. 研究成果

(1) 図 1 の a,b,c はそれぞれストレス付加直後、24 時間後、48 時間後、の LTP 強度を示します。図 2 のグラフはそれぞれの LTP 強度を縦軸にあらわした棒グラフです。ストレス付加直後ではコントロールに比較してストレス群とストレスチューイング群両群とも有意に LTP 強度が減少しているのに対して、ストレス付加 24 時間後ではストレスチューイング群のみコントロールのレベルまで回復しています。48 時間後になるとストレス群もコントロールのレベルまで回復していることが示された。つまり拘束ストレス中に咀嚼器官を活性化させるとストレスによる LTP の減少から早く回復することが確認されました。

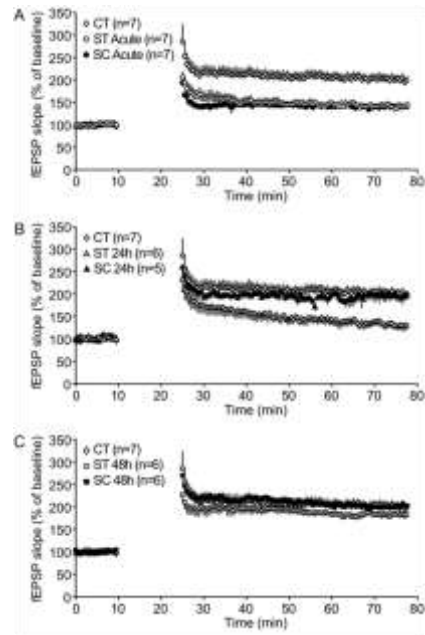


図 1. 各群の LTP 強度

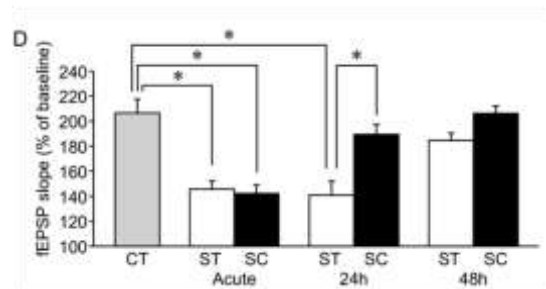


図 2. 各群の LTP 強度

(2) 図 3, 4 はピラミン投与 24 時間後の LTP 強度を示す。ピラミンを投与していない図 1, 2 のそれぞれの群と比べると、コントロール群とチューイング群ではブロッカーを投与してもほとんど影響がないのに対して、チューイング群ではストレス群のレベルまで LTP 強度が減少された。

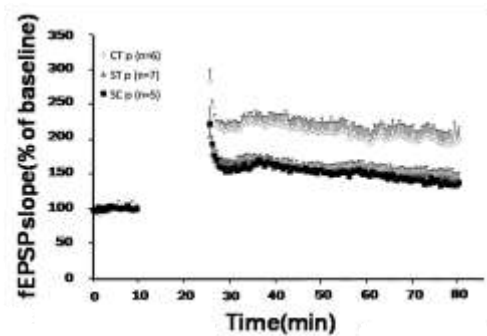


図 3. ピラミン投与 24 時間後の LTP 強度

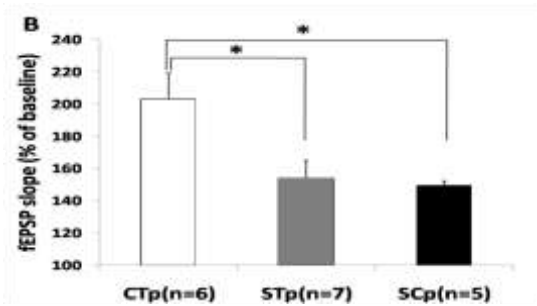


図 4. ピリラミン投与 24 時間後の LTP 強度

(3) ストレス負荷直後にピリラミンを投与したチューイング郡とストレス負荷前に投与したチューイング郡を比較すると有意に LTP 強度が上昇した。同じ条件でピリラミンの投与を行っていないチューイング郡と比較しても有意な差は認められなかった。つまりチューイング時のヒスタミンの分泌が LTP の回復効果に重要な役割を担っており、その効果はピリラミンで拮抗される H1 受容体を介した作用であることが示唆された。

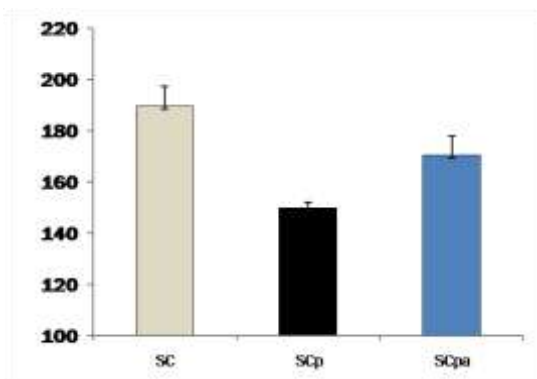


図 5. ストレス負荷後にピリラミン投与した時の LTP 強度

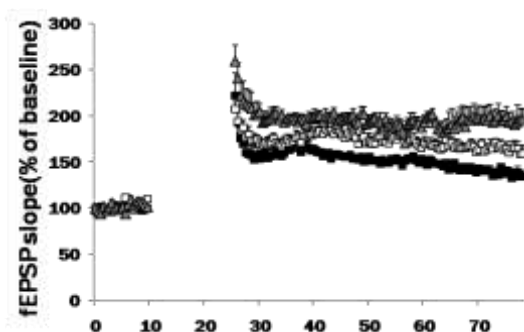


図 6. ストレス負荷後にピリラミン投与した時の LTP 強度

以上結果から、咀嚼器官の活性化はストレスにより減弱する海馬 CA1 領域の LTP を回復した。その回復効果には咀嚼器官の活性化によるヒスタミン神経系の関与が必要であり、その効果は H1 受容体を介した作用であることが明らかにされた。咀嚼器官の活性化はストレス負荷時の海馬機能の維持に効果があり、その効果はヒスタミン神経系の活性化によるものであることが示唆された。以上の結果はストレス疾患対策の一助として口腔機能の重要性を示すものだと考えられる。

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 4 件)

- ① Y.Ono, T.Kataoka, S.Miyake, S-J. Cheng, A.Tachibana, K-I. Sasaguri, M Onozuka: Chewing ameliorates stress-induced suppression of hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience*,154,1352-1359,2008 査読あり
- ② 川越 俊美, 猿田 樹理, 三宅 真次郎, 笹栗 健一, 秋本 進, 佐藤 貞雄 Relationship between occlusal Contact Patterns and prevalence of Non-carious Cervical Lesions. *J Dent Hlth* 58,542-547,2008 査読あり
- ③ 三宅 真次郎, 脳内活性酸素・フリーラジカルによる酸化ストレスを指標とした咬合によるストレス減弱効果. *神奈川歯学*, 42-1, 55-67,2007 査読あり
- ④ Shinjiro Miyake, Shun-suke Takahashi, Fumihiko Yoshino, Kazuo Todoki, Kenichi Sasaguri, Sadao Sato, Masaichi-Chan-il Lee. Nitric oxide levels in rat hypothalamus are increased by restraint stress and decreased by biting. *Redox Report*, 13-1,2008 査読あり

[学会発表] (計 8 件)

- ① 三宅 真次郎, 咀嚼器官の活性化は記憶の想起に関係する。第 7 回自治医科大学シンポジウム、2008.8.30 栃木
- ② Y Ono Chewing rescues stress-attenuated hippocampal memory by reducing stress. International Association for Dental Research. Toronto 2008.7.4
- ③ T Kataoka Biting histamine is essential for anti-stress effect of chewing. nternational Association for Dental Research. Toronto 2008.7.4

- ④ 三宅 真次郎, 咀嚼器官の活性化によるストレス減弱効果の行動生理学的検証. 第 6 回自治医科大学シンポジウム, 2007. 9. 1 栃木
- ⑤ 三宅 真次郎, 咀嚼活動によるストレス性記憶障害の改善. 第 30 回日本神経学会, 2007. 9. 11 横浜
- ⑥ 三宅 真次郎, 海馬の空間認知・学習能力を指標とした咀嚼筋の活性化によるストレス減弱効果. 第 66 回日本矯正歯科学会大会, 2007. 9. 20. 大阪
- ⑦ 三宅 真次郎, 海馬の空間認知・学習能力を指標とした咀嚼器官の活性化によるストレス減弱効果. 第 42 回神奈川歯科大学総会, 2007. 12. 8. 横須賀
- ⑧ 三宅 真次郎, 海馬の空間認知・学習能力を指標とした咀嚼器官の活性化によるストレス減弱効果の行動生理学的検証. 第 1 回 IAAID, 2007. 3. 21. 東京

[その他]

<http://www.kdcnet.ac.jp/college/rcbos/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三宅 真次郎 (MIYAKE SHINJIRO)

神奈川歯科大学 歯学部 助教

研究者番号 : 40454152