

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 29 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592438

研究課題名（和文）

歯痛の情動記憶メカニズムの解明

研究課題名（英文）

Mechanisms of emotional fear memory and dental pain

研究代表者

長谷川 誠実（HASEGAWA MAKOTO）

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：10218456

研究成果の概要（和文）：本研究は、歯髄の電気刺激が、海馬にシクロオキシゲナーゼ 2（COX-2）に関与した血流増加反応を惹起することを明らかにした。次に、歯髄刺激時の血漿中ストレスホルモン（カテコールアミンおよびコルチコステロン）の遊離を測定したところ、歯髄の繰り返し刺激は、ストレスホルモンの遊離をむしろ抑制することが分かった。さらに、歯髄刺激によるストレスホルモン遊離抑制に、内因性オピオイドが関与していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We measured hippocampal blood flow (HBF) in rats using laser Doppler flowmetry and examined the effects of etodolac, a specific cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, on HBF responses. The HBF response was significantly attenuated by etodolac (10mg/kg) administration. These results suggest that COX-2 may be involved in the mechanisms regulating tooth pulp stimulation (TPS)-induced HBF responses.

Next, we have monitored changes the levels of plasma catecholamine (CA) and corticosterone during TPS. The stress-induced increase in CA and corticosterone were inhibited by the repeat of TPS. When naloxone, an opioid antagonist, was administered before TPS, the effects of the repeat of TPS on stress responses were reduced. Therefore, we are suggested that the repeat of TPS has suppressive effects on the stress responses through the mediation of an endogenous opioid.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・保存治療系歯学

キーワード：歯痛、海馬、情動反応、ストレスホルモン

1. 研究開始当初の背景

痛みの難治化の原因あるいは要因の一つに、負の情動反応が関与していることが考えられる。この命題に対して、痛みの治療学においては数多くの報告がなされている。一方、歯痛は痛みの代表的存在であるにもかかわらず、歯痛そのものの難治化に対する報告は僅かしか認められない。歯痛の難治化は臨床現場ではしばしば問題視されてはいるが、研究面ではあまり取り上げられなかった。歯痛の研究者は、歯痛を顔面痛として捉え、顔面痛の見地でしか検討してこなかった。歯痛の主体である歯髄痛、特に歯髄に生じる一過性の急性痛は、単なる侵害刺激に対する警報と捉え、研究対象とすら考えられてこなかったといえる。しかし臨床的に、繰り返し生じる一過性の鋭痛が難治化することを多くの臨床家が経験している。われわれは、その歯髄に関与した急性痛の難治化に対し、一般的痛みの難治化に対する理論の主である末梢感作や中枢感作の視点ではなく、歯痛と情動記憶というテーマを設け、一連の研究を計画した。その中で、研究対象部位として情動記憶中枢である海馬を定め、歯痛に伴い海馬活動が惹起されることを血流変化で確認し、さらにその海馬活動にアデノシンが関与していることを明らかにした。

2. 研究の目的

歯髄に生じる一過性の鋭痛が原因となった難治性歯痛の本態を解明する目的で行った、負の情動記憶の面から検討する一連の研究の一環として、歯髄痛が海馬活動を惹起することはすでに報告した。その続きとして、研究目的を、歯髄痛に対する海馬内伝達物質の特定と情動ストレスの確認を明らかにすることに定めた。すでに、歯髄痛を生じた際の海馬活動にアデノシンの関与を明らかにしていたので、引き続き中枢内では構成酵素であるシクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) の関与を検討し、さらに情動ストレスの確認として血漿内のカテコールアミンとコルチコステロンの測定を行うこととした。

3. 研究の方法

実験には、雄性ウィスター系ラット (10~12 週齢) を用いた。ラットは全て 20%ウレタン (1.2ml/kg) を用いて全身麻酔を施し、下顎の両側切歯の歯冠部を切断し歯髄を露出させステンレス針電極を挿入し、歯髄の電気刺激用刺激電極とした。次に実験は大きく二つの系に分かれる。

(1)ラットの右側頸動脈にカテーテルを挿入し、その後ラットを脳定位固定装置に固定し、頭蓋骨を穿孔し、血流計プローブを左側海馬内に挿入した。刺激電極を電気刺激装置に接続し、0.5-ms duration、100Hz、10s のパラメーターの刺激を与えた。血流計プロ

ブは血流計に接続し、歯髄刺激時の海馬血流を測定した。頸動脈カテーテルは血圧計に接続し、歯髄刺激時の動脈血圧を測定した。歯髄刺激強度は、海馬血流増加反応を生じる閾値の5倍とした。そして、COX-2の阻害薬であるエトドラク (10mg/kg) を腹腔内投与し、前述同様に歯髄刺激時の血圧と海馬血流を測定した。

(初年度の研究開始時点で、歯髄刺激時の海馬内アデノシンの微小透析による分析を行うも、定まった成果が得られず、急遽上記実験を行った)

(2)次に、ラット大腿静脈にカテーテルを挿入し、採血用静脈路とした。ラットを脳定位固定装置に固定し、左側海馬内に血流計プローブを挿入した。歯髄刺激を、この実験系では、20秒毎に30回与えた。有効な歯髄刺激は海馬血流増加反応でモニターした。歯髄刺激前、有効な歯髄刺激を繰り返し与えた後30分、1時間にそれぞれ3mlの採血を行った。採取した血液を遠心分離し血漿を分離し、カテコールアミンおよびコルチコステロンの分析を行った。同時に、血糖値の測定も行った。また、オピオイドの拮抗薬であるナロキソン投与下でも同様の実験を行った。

4. 研究成果

実験(1)の結果

まず、歯髄電気刺激により海馬血流増加反応と血圧の上昇を認めた (図1)。そして、COX-2阻害化でも、歯痛に対する血圧上昇は変化なく生じた。このことは、COX-2を阻害しても歯痛を痛みと認知する機構には変化を生じないことを示している (図2)。しかし、歯髄刺激に対する海馬血流増加反応は抑制された。このことから、歯髄刺激に対する海馬活動にCOX-2が関与していることが明らかになった (図3)。

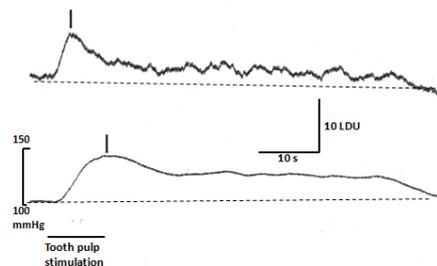


図1

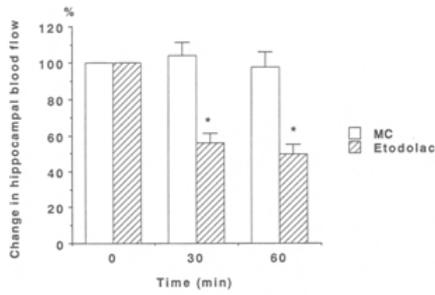


図 2

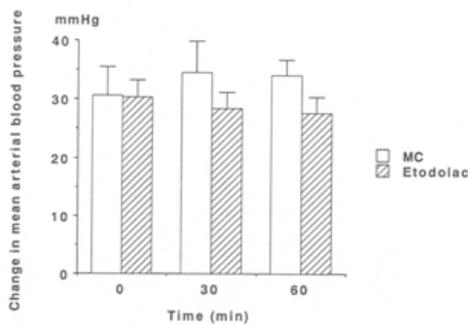


図 3

実験(2)の結果

歯髄刺激を繰り返し与えることにより、カテコールアミン（アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン）の遊離が抑制されることが示された。また、同様に歯髄刺激を繰り返し与えることによりコルチコステロンの遊離も抑制され、さらに血糖値の上昇も抑制された（図4）。続いて、オピオイドの拮抗薬のナロキソン投与下では、歯髄刺激の繰り返しにより生じるアドレナリン（図5）、ノルアドレナリン（図6）、ドーパミン（図7）、コルチコステロン（図8）の遊離抑制と血糖値の上昇抑制が抑制されることが分かった（図9）。このことから、歯髄の繰り返し刺激により、内因性オピオイドに関与した歯痛の下行性疼痛抑制を生じた可能性が考えられた。

これらのことから、歯痛は侵害刺激であるとともに報酬系にも関与することが示唆された。

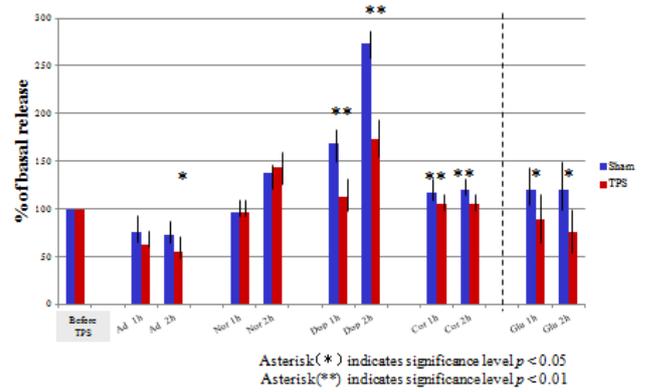


図 4

Ad:アドレナリン、Nor:ノルアドレナリン、Dop:ドーパミン、Cor:コルチコステロン、Glu:血糖値

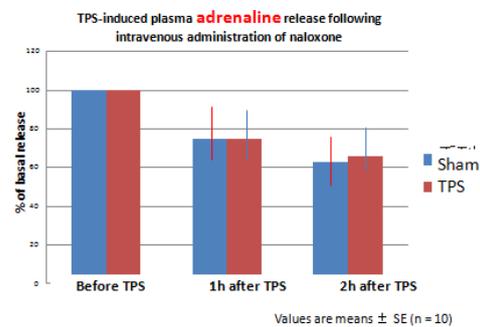


図 5

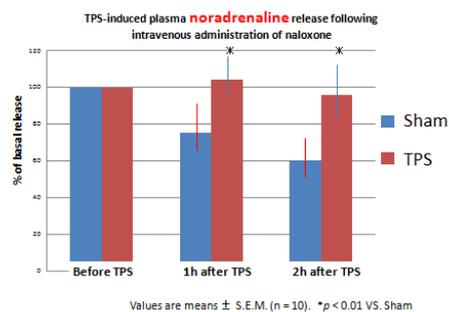


図 6

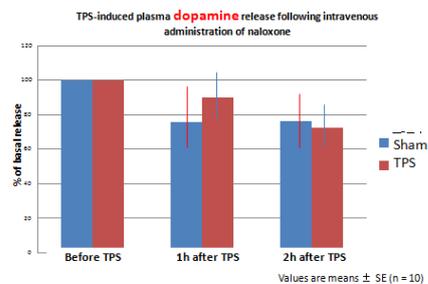


図 7

歯髄繰り返し刺激に伴うコルチコステロンの遊離に対する
ナロキソン投与の影響

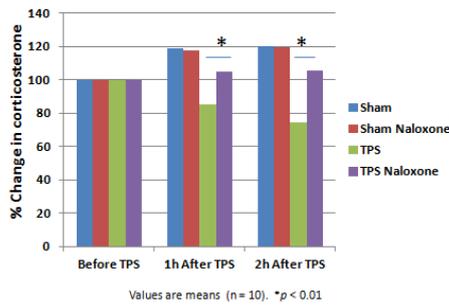


図 8

歯髄繰り返し刺激に伴う血糖値変動に対する
ナロキソン投与の影響

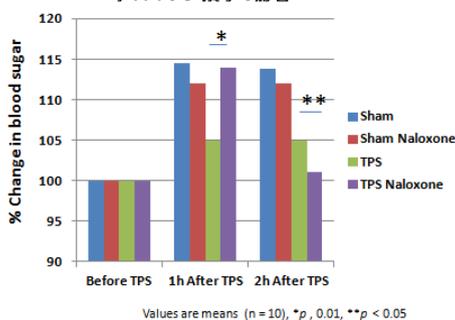


図 9

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 1 件)

- ① Hasegawa M, Hada J, Abe T, Ohtsu N, Honda K, Urade M, 2011. Etodolac attenuates hippocampus blood flow responses induced by tooth pulp stimulation in rats. *Neuroscience & Medicine*, 査読あり, Vol. 2, 294-297, DOI: 10.4236/nm.2011.23038

[学会発表] (計 9 件)

- ① 長谷川誠実、浦出雅裕、口唇麻痺を招来した歯根尖切除術後の治癒不全および閉鎖根管根尖部の根尖病巣に対する歯内治療、第16回口腔顔面神経機能学会、2012年2月18日、東京都
- ② 長谷川誠実、阿部徹也、藤原正識、大津奈央、本田公亮、歯髄刺激に伴う血中コルチコステロンと血糖値の動態におよぼすナロキシンの影響、第135回日本歯科保存学会秋季学術大会、2011年10月20~21日、大阪市
- ③ 長谷川誠実、阿部徹也、藤原正識、大津奈央、本田公亮、歯髄刺激に伴う血漿中カテコールアミンレベルの動態におよぼすナロキ

ソンの影響、第134回日本歯科保存学会春季学術大会、2011年6月9~10日、浦安市

④ 長谷川誠実、浦出雅裕、知覚障害を招来する可能性のある歯の歯内治療、第15回口腔顔面神経機能学会、2011年3月5日

⑤ 長谷川誠実、阿部徹也、藤原正識、本田公亮、ラットにおける血中コルチコステロンと血糖値に対する歯髄刺激の影響、第133回日本歯科保存学会秋季学術大会、2010年10月28~29日、岐阜市

⑥ 長谷川誠実、阿部徹也、藤原正識、本田公亮、ラットにおける血漿中カテコールアミンレベルに対する歯髄刺激の影響、第132回日本歯科保存学会春季学術大会、2010年6月4~5日、熊本市

⑦ 長谷川誠実、浦出雅裕、歯内療法が知覚麻痺の原因となり得るか、第14回口腔顔面神経機能学会、2010年2月22日、大阪市

⑧ 長谷川誠実、秦 順一、阿部徹也、藤原正識、本田公亮、ラット歯髄刺激後における海馬内アデノシンの脳微小透析による分析、第131回日本歯科保存学会秋季学術大会、2009年10月29~30日、仙台市

⑨ 長谷川誠実、阿部徹也、木下直人、本田公亮、慢性痛を視野に入れた歯内療法、第130回日本歯科保存学会春季学術大会、2009年6月11~12日、札幌市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川 誠実 (HASEGAWA MAKOTO)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：10218456

(2) 研究分担者

秦 順一 (HADA JUNICHI)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：00068503

(3) 連携研究者

()

研究者番号：