

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25年5月14日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592275

研究課題名（和文）不正咬合発症マウスの中樞神経系機能に関する統合的理解

研究課題名（英文）The central nervous system in mice that spontaneously develop anterior transverse crossbite

研究代表者

吉原 俊博（YOSHIHARA TOSHIHIRO）

北海道大学・大学院歯学研究科・准教授

研究者番号：60261319

研究成果の概要（和文）：

BALB/c-*bm/bm* マウス（不正咬合発症マウス）を用いて、幼少期からの咬合の不調和が成長や行動に関与する中枢神経系の機能にどのように影響するかを調べた。その結果、BALB/c-*bm/bm* マウスは出生後、成長ホルモン量及 IGF-I 分泌量が少なく、体重増加率の減少を示した。また、幼少期からの咬合の不調和により咀嚼障害が生じ、サーカディアンリズム、特に、規則的な摂食行動のリズムの変調をきたしていた。

研究成果の概要（英文）：

In this study, by using BALB/c-*bm/bm* mice, the effect of occlusal disharmony on the mechanism of central nervous system related growth and behavior was examined. The release of growth hormone and IGF-I was decreased, resulting to the decrease of growth increase rate. Furthermore, occlusal disharmony during postnatal period induced disturbance of circadian rhythm, especially rhythm of feeding behavior.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：細目：小児歯科学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：中枢神経、ストレス、不正咬合

1. 研究開始当初の背景

保護者や歯科スタッフの手を用いても抑制できない重度の非協力的小児に対する

歯科治療において、レストレーナーなどの抑制具を使用する身体抑制法は、患児にとって不快な経験となりその後の脱感作に苦慮す

る、抑制具による身体的外傷、全身疾患（特に循環器系）への悪影響などの理由のため、可能な限り用いるべきではないものとされている。

幼少期のストレスは動物に対して、ストレスを受けた時期だけではなく、その後長期にわたり中枢神経系に様々な影響を与えることが報告されている。我々は幼少期に母子分離や身体抑制のストレスを受けたラットは成長後、視床下部-下垂体-副腎皮質系（以下、HPA axis）が通常より大きなストレス反応を示すことを報告した。

一方、咬合や咀嚼と中枢神経系機能の関係について、我々はラットに慢性的な咬合の不調和を与えると、視床下部ノルアドレナリンのCRH分泌及び合成促進作用を増大させ、HPA axisの最終出力である血中コルチコステロンの分泌が増加すること、顎機能異常患者は血中カテコールアミン濃度、血中コルチコイド濃度が亢進していることを報告した。

上記2つの研究結果を結びつけて考察すると、幼少期のストレスとしての咬合の不調和が長期にわたり中枢神経系機能に影響を与える可能性が示唆される。

しかし、研究代表者の研究を含めてこれまでの研究では、動物の前歯部にcapをかぶせたり、レジンを盛って人工的に咬合の不調和を生じる手法であり、顎骨の成長発育に由来する咬合の不調和といえるものではなかった。最近、先天的に短肢症を生じるC57BL-bm/bmマウスからのbm遺伝子をBALB/cマウスに自然交配させたBALB/c-bm/bmマウスの約10%に不正咬合（前歯部交叉咬合）が自然発症することが報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、BALB/c-bm/bmマウスを用いて、幼少期から咬合の不調和をもつ動物がどのように成長し、成長後のストレス反応や行動に関与する中枢神経系の機能を神経内分泌学的及び分子生物学的手法により調べ、そのメカニズムを考察する。

3. 研究の方法

【研究1】

「幼少期からの咬合の不調和が成長に与える影響」

(1) 不正咬合発症マウス群と対照群に対し、3か月間にわたり、体重、摂食量を測定した。

(2) 上記2群に対して血漿中の成長ホルモン量及びinsuline-like growth factor I (IGF-I)をRIAにより測定した。

(3) 幼少期の咬合の不調和が成長（体重変化）、摂食量、成長に関与する調節因子にどのように影響しているか、2群間で比較検討した。

【研究2】

「幼少期からの咬合の不調和が成長後ストレス反応に与える影響」

生後3か月後のBALB/c-bm/bmマウスに新規環境変化ストレスを与え、視床下部corticotropine-releasing hormone (CRH)、下垂体adrenocorticotrophic hormone (ACTH)さらに血中コルチコステロンを経時的に測定し、対照群と比較した。

【研究3】

「幼少期からの咬合の不調和が成長後HPA axis negative feedback機能に与える影響」
生後3か月のBALB/c-bm/bmマウスについて、海馬のglucocorticoidreceptor (GR)の発現量を測定し、対照群と比較した。

【研究4】

「幼少期からの咬合の不調和が成長後CAニューロン機能に与える影響」

生後3か月のBALB/c-bm/bmマウスについて、PVNにおける細胞外液を経時的に採取し、細胞外液中カテコールアミン量を測定し、対照群と比較した。

【研究5】

「幼少期からの咬合の不調和が成長後SCNに

おける時計遺伝子発現に与える影響」
生後3か月のBALB/c-bm/bmマウスについて、基礎分泌（サーカディアンリズム）を制御するSCNにおける時計遺伝子Per1の発現量をin situ hybridizationにより測定し、対照群と比較した。

【研究6】

「幼少期からの咬合の不調和が行動発現に与える影響」
生後3か月のBALB/c-bm/bmマウスの行動（明期の睡眠と暗期の摂食行動）を定量化し、対照群と比較した。

4. 研究成果

【研究1】

(1) 不正咬合発症マウス群は対照群と比較して出生約3か月後まで有意に体重、摂食量が少なかったが、出生約3か月後以降は両群に有意な差は見られなくなった。

(2) 不正咬合発症マウス群は対照群と比較して出生約2か月後まで有意に成長ホルモン量及IGF-Iが少なかったが、出生約2か月後以降は両群に有意な差は見られなくなった。

【研究2】

新規環境変化ストレスに対して、CRH、ACTH、血中コルチコステロンいずれも不正咬合発症マウス群は対照群と比較して有意に高かった。

【研究3】

不正咬合発症マウス群は対照群と比較して、GRの発現量が有意に低かった。

【研究4】

不正咬合発症マウス群は対照群と比較して、細胞外液中カテコールアミン量が有意に高かった。

【研究5】

BALB/c-bm/bmマウスの時計遺伝子Per1の発現量は対照群と比較して有意に少なかった。

【研究6】

BALB/c-bm/bmマウスの行動は明期と暗期の違いが明確でなく、睡眠と摂食行動は1日の中でばらついていた。

以上の研究結果より以下のことが示唆される。

1. 不正咬合発症マウス群は出生後しばらくの間、成長ホルモン量及IGF-I分泌量が少なく、また不正咬合のため、体重、摂食量が少ないと考えられる。
2. 不正咬合発症マウスは海馬glucocorticoidreceptorのdown-regulationが起こっており、そのためHPA axis negative feedback機能が十分に機能していないことが考えられる。
3. 幼少期からの咬合の不調和により、サーカディアンリズムの変調をきたしており、その原因として、咀嚼障害が考えられる。
4. 幼少期からの咬合の不調和による咀嚼障害により、規則的な摂食行動のリズムが失われていることを示唆している

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 Toshihiro Yoshihara, Yasutaka Yawaka
Differential effects of repeated immobilization stress in early versus late postnatal period on stress-induced corticosterone response in adult rats
Neuroscience Letters, 534(Feb 8): 30-34, 2013 (査読有り)

DOI: 10.1016/j.neulet.2012.12.011.

② Hiroko Hasegawa, Issei Saitoh, Kuniko Nakakura-Ohshima, Koki Shigeta,

Toshihiro Yoshihara, Shigeaki Suenaga,
Emi Inada, Tomonori Iwasaki, Yuko
Matsumoto, Haruaki Hayasaki, Youichi
Yamasaki
Condylar Shape in Relation to Anterior
Disk Displacement in Juvenile Females.
The Journal of Craniomandibular Practice,
29(2): 100-110, 2011 (査読有り)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Search&term=Condylar%20Shape%20in%20Relation%20to%20Anterior%20Disk%20Displacement%20in%20Juvenile%20Females&dispmax=20&relpubdate=No%20Limit>

③Toshihiro Yoshihara, Yasutaka Yawaka
Lesions of the ventral ascending
noradrenergic bundles decrease the stress
response to occlusal disharmony in rats
Neuroscience Letters, 503(1): 43-47, 2011
(査読有り)
DOI: 10.1016/j.neulet.2011.08.004.

④Toshihiro Yoshihara, Junichi Suzuki,
Yasutaka Yawaka
Anomaly of cervical vertebrae that was
first found on orthodontic examination
: an 8-year-old boy with cleft lip and
palate diagnosed with Klippel-Feil
syndrome
Angle Orthodontist, Sep;80(5):975-80,
2010 (査読有り)
DOI: 10.2319/110409-620.1.

[学会発表] (計1件)

①吉原俊博, 八若保孝
ラット身体抑制による血中コルチコステロン
上昇には脳幹からの上行性カテコールア
ミンニューロンが関与する
第29回日本障害者歯科学会総会および学
術大会, 2012, 9月28-30日, 札幌コ
ンベンションセンター, 札幌

[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

吉原 俊博 (YOSHIHARA TOSHIHIRO)
北海道大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号: 60261319

(2) 研究分担者

大島 昇平 (OSHIMA SHOHEI)
北海道大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号: 00374546

高崎 千尋 (TAKASAKI CHIHIRO)

北海道大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号: 60451449

(3) 連携研究者

なし