

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：32703  
 研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23792453  
 研究課題名（和文）ストレス疾患に対する咀嚼器官の活性化によるストレス減弱効果の検討  
 研究課題名（英文） The anti-stress effect of chewing to stress disease  
 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（和文）：

本研究は咀嚼器官と脳機能との関連性を明確にし、口腔機能の改善がストレス疾患に対する予防・治療に役立てることを目的とする。本研究期間では、咀嚼器官を活性化させることによりストレスにより悪化する海馬空間認知能力を回復させることをモリス水迷路も用いた研究結果より論文報告をした。さらストレス疾患の代表である PTSD のモデルラットを用い、行動実験・電気生理にて同様の咀嚼器官活性化のストレス減弱効果を確認した。

### 研究成果の概要（英文）：

The present study aims clarifying the relativity of the dental apparatus and the brain function, and the use of the improvement of the oral function to prevent and to treat to the stress disease. It reported on the thesis from research results for which Morris water maze used that the hippocampus space memory to deteriorate by the stress by chewing was recovered at this study period. The anti-stress effect to the stress decrease of similar chew organ activation was confirmed by behavior experiment and an electric physiology by using the model rat of PTSD who was the representative of the saucer stress disease.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：ストレス、咀嚼器官、空間記憶、GR 受容体

#### 1. 研究開始当初の背景

(1) 研究開始当初に限らず現代は、「ストレス社会」という言葉が当たり前のように入れられるなど、「ストレス」は現代の重要なキーワードとなっている。そのような背景のなか、臨床面においては「心的外傷後ストレス障害(PTSD)」という疾患概念が DSM-II において確立され、阪神淡路大震災、地下鉄サリン事件や被虐待児の増加など、政治・社会的な文脈からわが国においても海馬機能に関連するストレス障害の疾患概念がクローズアップされつつあった。

(2) 歯科の世界では、ブラキシズムをはじめとする咀嚼器官の活性化は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活性化によるストレスの軽減という観点から検討した結果が報告されている。口腔機能とストレスの関連を示すこれまでの論文では、ストレスによる脳内のカテコールアミンの上昇、血中糖質コルチコイドの上昇、胃潰瘍形成、さらに脳内神経細胞における Fos タンパクの発現、視床下部に

より分泌される副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)の上昇などの現象に対して、咬むこと、すなわち咀嚼器官の活性化が抑制的に作用することでストレスの軽減効果があることが明らかにされ、さらには、肥満の防止、認知障害の防止といったことも報告されている。このように咀嚼器官の活性化がストレス軽減の効果を示す事象は数多く報告されている。しかし、その事象に対する科学的根拠に基づいたメカニズムや大脳とのネットワークを明確に示唆する報告はほぼ皆無である。

以上(1),(2)の背景より海馬機能と関連の深い PTSD に代表されるストレス疾患に対して、口腔機能がどのように作用するか歯科医の立場からアプローチすることは社会的文脈から重要かつ急務であると考え申請をした。

## 2. 研究の目的

本実験における研究目的は咀嚼器官と高次脳機能とのクロストークの科学的根拠の解明である。特に現代のストレス社会において関心の高いうつ病、認知症、PTSD(Post-traumatic stress disorder)といったストレス障害と口腔機能との関連を明確にするため、行動生理学・電気生理学的に咀嚼器官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の重要性を示すとともに歯科の立場からストレス疾患に対する予防・治療に携われる可能性を立証する。

## 3. 研究の方法

### (1)空間認知能力を指標とした咀嚼器官活性化によるストレス減弱効果の検討

咀嚼器官の活性化はストレス性に減弱する海馬の空間認知能力を回復させ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(C群)、拘束ストレス負荷群(S群)、拘束ストレス負荷中にストレス緩和を目的としたchewingを定期的に行った群(SC群)の3群を対象にモリス水迷路を用いて、空間認知能力を指標とした咀嚼器官活性化によるストレス減弱効果を検討した。さらに行動実験終了後のラットの脳を摘出し、海馬のグルココルチコイド受容体(GR)の発現数を免疫組織学的手法により検討した。

### (2)PTSDモデルラットを用いたストレス疾患に対する咀嚼器官活性化によるストレス減弱効果の検討

10週齢のSDラットにSPS(single prolonged stress)を負荷し、PTSDモデルラット作製した。作製したモデルラットはデキサメタゾン負荷試験にてPTSDの臨床病態と類似することを確認した。コントロール

(C群)、SPS負荷群(S群)、SPS負荷中にストレス緩和を目的としたchewingを定期的に行った群(SC群)の3群を対象にオープンフィールド試験、高架式十字迷路、恐怖条件付け試験の3つの行動実験にて咀嚼器官の活性化によるストレスの減弱効果を評価した。

## 4. 研究成果

### (1)空間認知能力を指標とした咀嚼器官活性化によるストレス減弱効果の検討

モリス水迷路では、実験群で使うすべてのラットを一日に4回泳がせました。Fig1の縦軸がゴール到達時間、横軸が日数となる。すべてのラットにおいて学習が認められた。八日目のトライアルが終了したところで各群にそれぞれのタスクを付与し、24時間放置後に再度トライアルを行った。S群はゴール到達時間が延長し、記憶学習の障害が見られた。一方SC群はゴール到達時間の延長は認められず、記憶学習能力の低下は見られなかった(Fig. 2)。水迷路終了後のラットの脳を摘出し、海馬CA1領域のGR発現数を免疫組織学的手法にて検討したところ、C群に比べS群では有意に減少し、SC群はS群に比べ有意に増加した(Fig.3)。

Fig. 1 各群の学習曲線

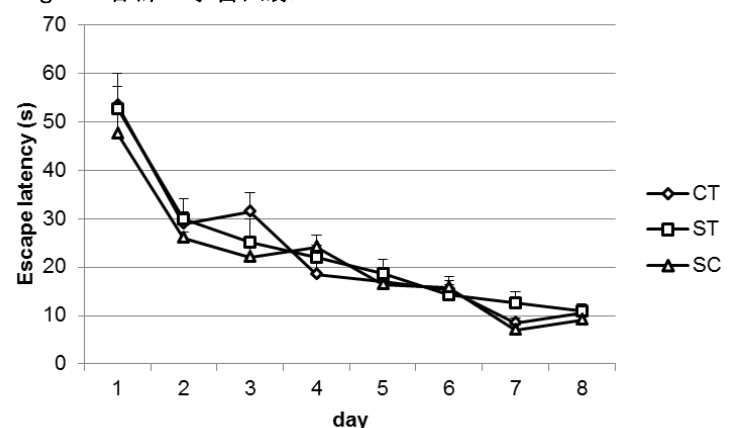


Fig. 2 条件負荷後のゴール到達時間

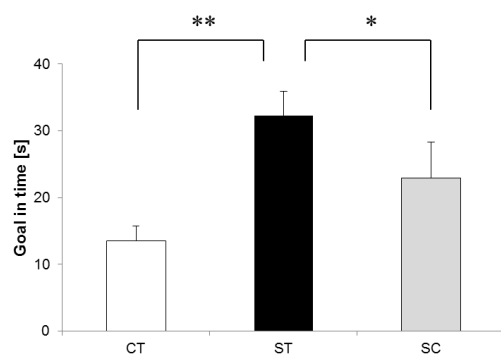
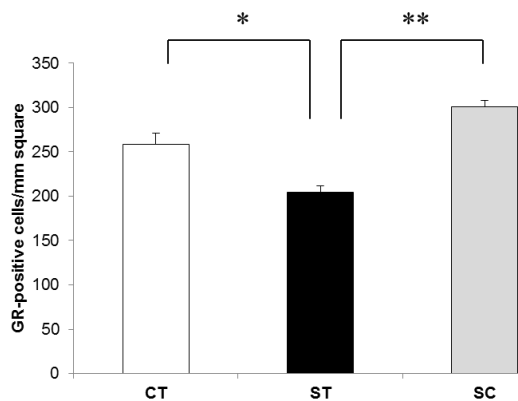


Fig. 3 行動実験終了後の海馬 CA1 領域における GR 発現量



(2) PTSD モデルラットを用いたストレス疾患に対する咀嚼器官活性化によるストレス減弱効果の検討

高架式十字迷路では、C 群に比べ、S 群ではオープンアーム滞在時間の減少がみられ優位に不安行動が増強し、S 群で認められた不安行動が SC 群では優位に緩和されることが確認できた。恐怖条件付け試験においても C 群に比べ、S 群ではフリージング時間の増加が観察され優位に不安行動が増強し、S 群で認められた不安行動が SC 群では優位に緩和されることが確認できた。

Fig. 4 オープンフィールド試験

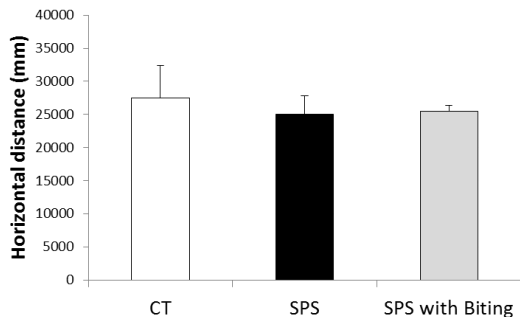


Fig. 5 高架式十字迷路

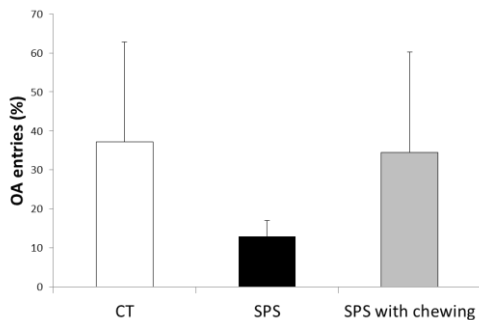
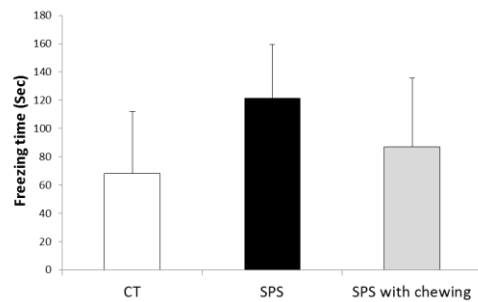


Fig. 6 フリージング時間



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 Miyake S, Yoshikawa G, Yamada K, Sasaguri K, Yamamoto T, Onozuka M, Sato S: Chewing ameliorates stress-induced suppression of spatial memory by increasing glucocorticoid receptor expression in the hippocampus. Brain Research, 1446, 34-39, 2012. 査読あり

② Miyake S, Wada-Takahashi S, Honda H, Takahashi SS, Sasaguri K, Sato S, Lee MC: Stress and chewing affect blood flow and oxygen levels in the rat brain. Archives of Oral Biology. Nov; 57(11):1491-7. 2012 査読あり

③ Sasaguri K, Yoshikawa G, Yamada K, Miyake S, Kubo KY, Yamamoto T. Combination of chewing and stress up-regulates hippocampal glucocorticoid receptor in contrast to the increase of mineralocorticoid receptor under stress only. Neuroscience Letters. Jun 21;519(1):20-5. 2012 査読あり

[学会発表] (計 7 件)

① 三宅 真次郎、小泉 創、小手川 泰枝、笹栗 健一、原 直人、秋本 進：瞳孔反応を指標とした下顎位の変化が自律神経系に与える影響. 第 70 回日本矯正歯科学会大会, 名古屋, 2011. 10.19

② 小泉創、三宅真次郎、山田健太郎、笹栗健一：咀嚼によるストレス緩和は不整脈の発生を防ぐ. 第 54 回歯科基礎医学学会学術・総会、福島、2012. 9. 15

③ 小泉創、南沢享、笹栗健一、三宅真次郎、

小野弓絵：咀嚼刺激によるストレス性不整脈の予防効果。第 65 回日本自律神経学会総会、東京、2012. 10. 25

④小泉創、三宅真次郎、小野弓絵、南沢享、笹栗健一、秋本進：咀嚼によるストレス緩和に心不全抑制効果。神奈川歯科大学学会・例会、神奈川、2013. 1. 10

⑤小泉創、南沢享、三宅真次郎、笹栗健一、小野弓絵：咀嚼によるストレス性心不全の予防効果。第 90 回日本生理学会大会、東京、2013. 3. 27

⑥三宅真次郎、小泉創、笹栗健一：咀嚼器官活性化によるストレス減弱効果を活用した災害時のストレス疾患予防・改善への取り組み Vol. 1。第一回災害医療歯科学研究報告会、神奈川、2013. 3. 31

⑦小泉創、三宅真次郎、笹栗健一：咀嚼器官活性化によるストレス減弱効果を活用した災害時のストレス疾患予防・改善への取り組み Vol. 2。第一回災害医療歯科学研究報告会、神奈川、2013. 3. 31

〔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〕

ホームページ等

## 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

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者