

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：32703

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24792119

研究課題名(和文) 悪い噛み合わせによる不定愁訴の神経科学的解明

研究課題名(英文) Elucidation of the relationship of indefinite complaint and malocclusion

研究代表者

山田 健太郎 (YAMADA, KENTARO)

神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・研究員

研究者番号：10550816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：咬合不全は臨床において不安やうつ状態などの不定愁訴の原因であると考えられ、噛み合わせが引き起こす情動行動変化の神経科学的な解明が急務である。本研究は、咬合不全が情動や記憶など脳の高次機能に与える影響を、生体の最大の防御機構であり、ストレス性の情動反応に関わるオピオイド神経系に着目して生化学的、行動生理学的、形態学的に明らかにすることで、健康科学・予防医学の見地から良い噛み合わせの重要性を広く社会に提唱することが目的である。

研究成果の概要(英文)：Clinically, malocclusion is believed to cause indefinite complaints such as anxiety and depression; there is an urgent need to elucidate the neuroscientific basis of emotional and behavioral changes caused by changes in dental occlusion. The purpose of this study was to elucidate the impacts of malocclusion on the higher functions of the brain, such as emotions and memory, from biochemical, behavioral, physiological, and morphological perspectives, and with a focus on the opioid nervous system, which is the largest defense mechanism in living organisms and is involved in emotional responses to stress. By doing so, we advocate the importance of having good dental occlusion to the general population from the perspective of health sciences and preventive medicine.

研究分野：歯学

科研費の分科・細目：補綴系歯学・顎口腔機能学

キーワード：咬合不全 不定愁訴 ストレス

1. 研究開始当初の背景

近年、歯の喪失や不適合な補綴物による噛み合わせ状態の悪化から肩こりや関節痛、だるい、鬱などの不定愁訴を訴える患者が少なからずみられ、咬合状態の悪化が情動に影響する強いストレスである可能性が示唆されている。実際、噛み合わせを実験的に悪くした動物ではストレスホルモンであるコルチコステロンの血中濃度が上昇し、脳内ドーパミン・ノルアドレナリン放出量の上昇などストレス反応に酷似した生体防御反応がみられる。さらにこれらの動物は空間記憶能力が正常咬合群に比べて低下し、新しい記憶の獲得に必要とされる脳の海馬における神経細胞の変性が生じるなど、強いストレスにより誘発されるものと同様な健忘症状をも示すことが解明されてきた。

本研究は、ストレスによって海馬、扁桃体、視床下部など様々な領域でその分泌が上昇し、ストレス依存性に影響される情動や記憶など脳の高次機能に密接に関わる神経伝達物質であるオピオイド系における咬合不全の影響を神経科学的に明らかにする。

図:咬合不全によるダイノルフィン産生

2. 研究の目的

咬合不全、つまり悪い噛み合わせ状態が生体の最大の防御機構であるオピオイド神経系にもたらす影響、さらにはこのオピオイド神経系の変動が記憶・情動・自律神経系といった高次脳機能へ与える影響が明らかになれば、よい噛み合わせの重要性を広く世間に提唱でき、現状で

は医科・歯科をたらいまわし状態にならざるを得ない不定愁訴患者の治療方針の一助となり、健康科学・予防医学における歯科の重要性を神経科学的に提示することが目的である。

3. 研究の方法

1) オピオイドを介した咬合不全と扁桃体の相互関係を解明する。

咬合不全を付与したことによりおこる、扁桃体機能に依存した行動変化に対し、オピオイドの関与をより明白にするために、代表的なオピオイド類であるダイノルフィン、エンドルフィン、エンケファリンの拮抗薬、作動薬を投与し、免疫染色法、ELASA 法を使い形態学的・生化学的に検討し、扁桃体機能に特異的に関与するオピオイドの種類を特定する。

2) オピオイドを介した咬合不全と海馬の相互関係を解明する。

海馬は空間依存性記憶や短期記憶など、幅広い種類の記憶の形成に関わっている。よって、空間認識試験であるモリス水迷路試験を行い咬合不全が海馬機能に与える影響に対するオピオイドの動態の変化を行動生理学的に検討する。

4. 研究成果

我々はこれまでの予備的実験において、内因性オピオイドのひとつであるダイノルフィン A が、生体のストレス反応を担う扁桃体と視床下部において噛み合わせ異常の発生に伴って上昇することを免疫組織化学的、生化学的に明らかにした。

さらに、噛み合わせによる口腔感覚を上位の脳に伝達する中継核である三叉神経中脳路核にダイノルフィン A が神経終

末を作っていることを解明した。他のオピオイドの影響を明らかにするため、代表的なオピオイドであるエンケファリン、エンドルフィンにおいても上記と同様に検証したところ、扁桃体、視床下部においては変化が見られなかった。このことにより、扁桃体・視床下部において咬合不全により上昇するオピオイドはダイノルフィンが主であることが明らかとなった。

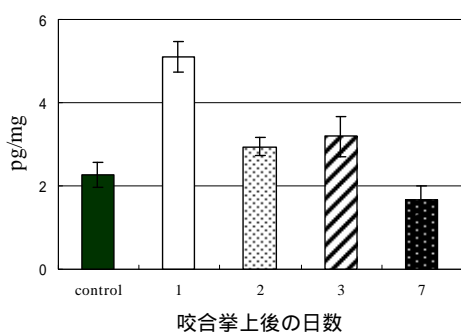
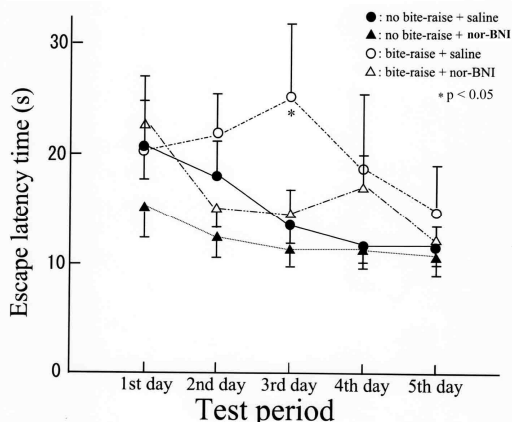


図:咬合不全によるダイノルフィン産生

2)咬合不全が海馬の記憶・学習機能に与える影響に対するダイノルフィンの作用を、海馬の機能計測で最も信頼性のある「モリスの水迷路」を使用し、行動生理学的に検証した結果、咬合不全付与マウスにおける初期の学習・記憶機能低下に対する、生体の防御機構は扁桃体で産生されるダイノルフィンが大きく関係していることが明らかになった。



以上の結果をまとめ、国際論文に投稿し、掲載された

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 1 件)

Occlusal disharmony transiently impairs learning and memory in the mouse by Increasing dynorphin A levels in the amygdala.

Yamada K, Ono Y, Kubo KY, Yamamoto T, Onozuka M

Tohoku J. Exp. Med., 2013, 230, 49-57.

(査読有)

[学会発表](計 1 件)

第54回歯科基礎医学会学術大会・総会
不正咬合がダイノルフィン神経系を介して学習・記憶機能に及ぼす影響

山田 健太郎, 小泉 創, 山本 利春

2012年9月14日(金) - 9月16日(日)

奥羽大学 記念講堂

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田 健太郎 (YAMADA, Kentaro)

神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・研
究員

研究者番号：10550816

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

山本 利春 (YAMAMOTO, Toshiharu)

神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・准
教授

研究者番号： 50111901