

令和元年6月17日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11759

研究課題名(和文)特発性歯痛発症への前頭前野の機能変調の影響に関する研究

研究課題名(英文) Study on the influence of prefrontal area functional modulation on the onset of idiopathic tooth pain

研究代表者

椎葉 俊司 (Shiiba, Shunji)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：20285472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：前頭前野のドーパミン神経活動を検討したが明らかな活動は観察されなかった。予備実験として特発性歯痛患者の自律神経活動に関して検討した。特発性歯痛患者に対して疼痛刺激を行ったところ交感神経活動は賦活化したが、その程度は健常成人と比較して有意差は認められなかった。しかも、心理ストレスに対する交感神経活動の賦活化は健常成人と比較して有意に上昇しており、加えてその活動亢進は復位しにくいことがわかった。この結果は特発性歯痛患者の心理ストレスに対する大脳辺縁系の活動亢進が関与していることを示している。また、活動亢進が福井日ないのは大脳辺縁系に抑制的に働く前頭前野の機能変調が関与する可能性が高い。

研究成果の学術的意義や社会的意義

原因不明の歯痛として特発性歯痛(idiopathic toothache :IT)がある。この痛みには情動ストレスが少なからず関与することがわかっている。今後もストレス社会は続くことよりITに苦しむ患者は増加すると思われる。ヒトは様々な痛みに苛まれてきた。ITは癌性疼痛、神経障害性疼痛と並んで早急に解決すべき痛みである。これまで、癌性疼痛、神経障害性疼痛は研究が行われ成果が報告されているがITに関する研究は積極的に行われていない。発症機序を明らかにし、治療法を開発することは、ITに苦しむ患者の福音となることは疑う余地がない。

研究成果の概要(英文)：We examined dopaminergic activity in the prefrontal area, but no clear activity was observed. We examined autonomic nervous activity in patients with idiopathic toothache as a preliminary experiment. When pain stimulation was given to a patient with idiopathic toothache, sympathetic nerve activity was activated, but the difference was not significant compared with healthy adults. Moreover, it was found that activation of sympathetic nerve activity to psychological stress was significantly increased as compared with healthy adults, and that in addition, its hyperactivity was difficult to reposition. These results indicate that limbic hyperactivity to psychological stress in idiopathic toothache patients is involved. Also, it is likely that hyperactivity is not due to the functional modulation of the prefrontal area that works repressively in the limbic system.

研究分野：ペインクリニック

キーワード：前頭前野 心理ストレス 大脳辺縁系

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究はこれまでの科研費(研究課題名:非定型歯痛への大脳辺縁系機能変調の関与
研究課題番号:25463142 年度:平成25~27年度)による研究結果を踏まえての継続研究である。ITは侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛の**いずれの範疇にも分類されない痛み**である。歯科以外の診療科でも同様の痛みが存在すると言われる。また、IT患者は口腔顔面領域のみでなく、頭頸部、体幹、四肢にも原因不明の痛みを訴えることが少なくなくある。ITは他科において、どの範疇にも分類されない痛みと並ぶ痛みの表現型の一つであり、その本体は同一のものであるとの仮説が成り立つ。この仮説が正しいのであれば、ITの原因は疼痛部位ではなく中枢における高次脳機能変調にあると推察するのが合理的である。**痛みとは不快な『情動体験』**であることよりITの原因として情動の中枢である大脳辺縁系に注目してきた¹⁾。交感神経活動の中枢は視床下部にあるが、大脳辺縁系は情動ストレスを分析して視床下部に影響を与える。情動ストレスを負荷したときのストレス反応を心電図RR間隔のスペクトル解析を用いて交感神経の活動状態で検討した。IT患者に映像による情動ストレスを負荷した直後の交感神経活動は健常者より亢進していた。この結果はIT患者には**大脳辺縁系の機能異常**が存在することを示す。さらに興味深い事実として、健常成人では情動ストレス負荷を継続し続けても時間経過と共に交感神経活動が低下するのに対して、IT患者では低下が緩慢で元に戻るのに長時間を要した。つまり、IT患者は**情動ストレスに対する耐性低下**があると予測できる。ここで問題となるのは情動ストレスに対する大脳辺縁系の活動亢進を抑制する高次脳はどの部分かということである。ITの様な痛みは大脳辺縁系を有するにも関わらずヒト以外の動物にはみられない。ヒト前頭葉は大脳の30%を占めており他の動物と比較すると著しく発達している。大脳辺縁系は恐怖や怒り、嫌悪、愛着、喜び、悲しみなどの情動の中枢である。大脳辺縁系は負荷されたストレスの快・不快を判断し情動が生じる。その活動変化は前頭葉連合野である**前頭前野**に伝えられる。前頭前野は大脳辺縁系活動をコントロールするより高次脳である^{2,3)}。そこで本件研究ではITの発症に前頭前野の機能変調が関与することを明らかにする。

2. 研究の目的

痛みは侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛の3つに分類される。しかし、歯科臨床家は、この範疇に分類されない痛みが存在するを経験し、また、対処に苦慮している。口腔顔面領域ではこのような痛みを**特発性歯痛(idiopathic toothache:IT)**と呼ぶ。「特発性」「idiopathic」とは原因不明ということである。ITの痛みは持続する鈍痛で、時として鮮烈な灼ける様な痛みが誘発され日常生活に著しく支障を来す。さらに原因不明、疼痛軽減の方法が明らかでないことが患者と歯科医師に大きな落胆を与える。この痛みには情動ストレスが少なからず関与することがわかっている。今後もストレス社会は続くことよりITに苦しむ患者は増加すると思われる。ヒトは様々な痛みに苛まれてきた。ITは癌性疼痛、神経障害性疼痛と並んで早急に解決すべき痛みである。これまで、癌性疼痛、神経障害性疼痛は研究が行われ成果が報告されているがITに関する研究は積極的に行われていない。発症機序を明らかにし、治療法を開発することは、ITに苦しむ患者の福音となることは疑う余地がない。

3. 研究の方法

1) 前頭前野のドーパミン神経系の活動を亢進が痛みを軽減する。

ITの発症機序に大脳辺縁系が関与することは明らかである。また、大脳辺縁系を統制する高次脳は前頭葉連合野の前頭前野であると予測している。前頭前野と大脳辺縁系をネットワークする神経はドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、GABA(ガンマアミノ酪酸)などが関与しているが、本研究では抑制系神経細胞であるドーパミン系を対象とする。ドーパミン神経系が大脳辺縁系にどのように作用するのかをラット脳を用いた *in vivo* microdialysis 法で明らかにする。

2) IT患者は情動ストレス負荷時の前頭前野活動が低下する。

情動ストレスが負荷されたIT患者は大脳辺縁系、特に扁桃体の異常な活動亢進を招く。この時、過剰な活動を抑制するために、さらに高次脳である前頭前野の活動が亢進し大脳辺縁系に抑制的に働く。IT患者では前頭前野活動の低下があると予測される。これを情動ストレス負荷したIT患者の前頭前野活動を磁気共鳴機能画像法で検討する。

4. 研究成果

前頭前野のドーパミン神経活動をマイクロダイアリシスを用いてラット脳で検討したが明らかな活動は観察されなかった。セロトニン、ノルアドレナリンに関しても同様であった。前頭前野は自律神経活動に大きな変化を与える大脳辺縁系に影響を与える。予備実験として特発性歯痛患者の自律神経活動に関して検討した。特発性歯痛患者に対して疼痛刺激を行ったところ交感神経活動は賦活化したが、その程度は健常成人と比較して有意差は認められなかった。しかも、心理ストレスに対する交感神経活動の賦活化は健常成人と比較して有意に上昇しており、加えてその活動亢進は復位しにくいことがわかった。この結果は特発性歯痛患者の心理ストレスに対する大脳辺縁系の活動亢進が関与していることを示している。また、活動亢進が福井日ないのは大脳辺縁系に抑制的に働く前頭前野の機能変調が関与する可能性が高い。今回、前頭前野の機能変調、疲弊化モデルとしラット水浸によるうつ状態ラットを使用したが、特発性歯痛とうつ状態モデルでは脳の機能変調状態が異なることと推察できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔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：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：左合徹平

ローマ字氏名：Sago Teppei

所属研究機関名：九州歯科大学

部局名：歯科侵襲制御学分野

職名：助教

研究者番号（8桁）：80710574

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。