

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20592171

研究課題名（和文） ストレスにより惹起される口腔感覚異常の神経基盤の解明

研究課題名（英文） Evaluation of the neurological substrates for stress induced oral dysesthesia.

研究代表者

伊藤 和夫 (ITO KAZUO)

岐阜大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60093184

研究成果の概要（和文）：本研究では、ストレスに伴う口腔感覚異常の形態学的基盤を明らかにした。神経トレーサー（ビオチン化デキストランアミン、ファーストブルー）を微量注入して、扁桃体中心核と青斑核から、三叉神経中脳路核へ、直接投射していることを、光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いて明らかにした。これらの結果は、情動やストレスが、口腔感覚異常と咬合の調節に直接影響を与えていることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：The central nucleus of amygdala and the locus coeruleus are proved to send direct projections to the mesencephalic trigeminal nucleus. Injections of neuronal tract tracers (biotinylated dextran amine, Fast blue) revealed that limited injections of Fast blue into the mesencephalic trigeminal nucleus resulted in retrogradely labeled cells in the central amygdaloid nucleus. Orthograde labeling of the central amygdaloid nucleus resulted in terminal swellings in the mesencephalic trigeminal nucleus. Electron microscopic observation confirmed these findings. Selective cellular labeling of the locus coeruleus using biotinylated dextran amine revealed that the axons of locus coeruleus neurons were followed directly to the mesencephalic trigeminal nucleus ganglion cells. The results suggest that emotion and stress directly modify proprioceptive signals from periodontal ligament and masticatory muscles.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：神経解剖学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：ストレス、情動、口腔感覚、三叉神経中脳路核、扁桃体、青斑核、脳、神経

1. 研究開始当初の背景

ストレスや不快な情報に反応して、扁桃体や青斑核の活動が上昇し、様々な反応を引き起こす。ストレスに伴って出現する口腔感覚

異常（咬合痛、知覚過敏、顎・口腔領域の不快感）や機能不全（顎関節症）の形態学的基盤は研究開始当初には明らかにされていなかった。扁桃体から視床下部への投射、さら

に、視床下部から三叉神経核群への投射が報告されていたことから、これらの症状は、視床下部から三叉神経核群への直接投射による感覚入力制御によって引き起こされると考えられてきた。

口腔領域の感覚情報と経円形が関与する神経回路に関する研究開始当初の研究報告を以下にまとめる。

(1) 感覚野皮質は前脳皮質を經由して、前脳基底部、島皮質、扁桃体、視床下部等、情動に関与する辺縁系へ情報を送る。

(2) 辺縁系から、脳幹網様態を介して三叉神経核群へ投射し、口腔領域の感覚入力を制御する。

2. 研究の目的

ストレス反応や不快な情動に伴う生理的反応に伴って出現する口腔感覚以上（咬合痛、知覚過敏、顎・口腔領域の不快感）や機能不全（顎関節症等）について、その中枢制御機構の形態学的な解明を目指している。本研究では、視床下部以外の、情動やストレス反応に関与する脳部位から、三叉神経核群への直接投射の有無を明らかにする。学術的な特色として、

(1) 新しい神経回路の検証とシナプス構造を解明する。

(2) シナプス構造は、神経トレーサー、二重標識、電子顕微鏡等、形態学的手法を駆使する。

辺縁系から三叉神経中脳路核へ直接の投射は存在しないと定説を覆す神経回路を明らかにする点で、独創的である。

3. 研究の方法

実験動物は、ラット (Sprague Dawley) を用いる。三叉神経中脳路核へファーストブルーを、扁桃体、青斑核、正中縫線核に、ビオチン化デキストランアミンを微量注入し、神経軸索をトレースして、起始細胞と神経終末を標識する。

ラットは、ペンとバルビタールを用いて深麻酔し、脳定位固定装置に頭部を固定する。アトラスに基づいて、上述の部位の直上の頭骸骨をデンタルドリルで削り、脳を露出させる。神経トレーサーを充填した微少ガラス電極を、上述のそれぞれの部位に、ステレオタクシクアトラスのメモリに基づいて刺入する。それぞれの部位に、上述の神経トレーサーを、ピコスプリッターによって微量注入する。

還流固定後、前額断連続切片を作製する。蛍光顕微鏡あるいは、ABC-DAB で反応したのち光学顕微鏡を用いて、標識細胞および終末を観察した。さらに、扁桃体からの終末を電子顕微鏡標本にて観察した。

4. 研究成果

(1) 扁桃体から三叉神経中脳路核への直接投射：微量のファーストブルーを三叉神経中脳路核にほぼ限局して注入し、逆行性に標識された神経細胞体の分布を観察した。標識細胞は、終脳では、前脳基底部、島皮質、前障、視床下部に認められた。扁桃体から三叉神経中脳路核へ投射する神経細胞は、扁桃体中心核全体に密に分布していた。

扁桃体中心核へ微量のビオチン化デキストランアミンを注入すると、扁桃体からの投射神経線維は、扁桃体中心核から内側に向かい、脳幹の黒質背外側部を下行する。次いで中脳中心被蓋野を背内側方向に走行して、中脳水道周辺灰白質および第4脳室底灰白質に向かう。中脳水道周辺灰白質および三叉神経運動核周辺の網様体に終末を作りつつさらに中脳および橋を下行し、三叉神経中脳路核の神経節細胞ならびに介在神経細胞にシナプスを形成していた。

(2) 青斑核から三叉神経中脳路核への直接投射：青斑核の神経細胞数個に限局してビオチン化デキストランアミンを取り込ませ、連続切片上で軸索の走行を追跡した。青斑核の細胞体から背外側方向に向かう軸索は、三叉神経中脳路核の神経節細胞にシナプス様構造を形成していた。また、神経節細胞周囲の介在神経細胞にもシナプスが認められた。

(3) 正中縫線核に、ビオチン化デキストランアミンを微量注入すると、三叉神経中脳路核に終末が見られた。

5. 考察

これらの結果は、情動やストレスに関与している脳の領域（扁桃体および青斑核）から、口腔領域の固有感覚情報を脳に送っている三叉神経中脳路核に、直接投射していることを示している。

したがって、情動が感覚入力を直接制御していることを明らかにした意義がある。さらに、感覚異常の治療に、ストレスや情動の制御が重要であることを示している。ストレス状況の解決や、向精神薬の使用を、口腔感覚異常や機能不全の際の治療に考慮すべきであることを示唆する点で重要な研究である。

本研究において発表した扁桃体中心核から投射するビオチン化デキストランアミンで標識された軸索が、三叉神経中脳路核に終末を作っている光学顕微鏡写真は、Brain Research vol. 1400 の表紙写真に採用された。

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3件)

① Shirasu, M., Takahashi, T., Yamamoto, T., Itoh, K., Sato, S., Nakamura, H. Direct projections from the central amygdaloid nucleus to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats. Brain Research 1400:(in press), 2011. (査読有り)

② Takahashi, T., Shirasu M., Shirasu M., Kubo, K., Onozuka, M., Sato, S., Itoh, K., Nakamura, H.. The locus coeruleus projects to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats. Neuroscience Research 68:103-106, 2010. (査読有り)

③ Nakamura, H., Chaumon, M., Klijn, F., Innocenti, G. M. Dynamic properties of the representation of the visual field midline in the visual areas 17 and 18 of the ferret (*Mustela putorius*). Cerebral Cortex 18: 1941-1950, 2008. (査読有り)

〔学会発表〕(計7件)

① Nakamura, H., Shirasu, M., Itoh, K. Amygdala projection to the primary sensory nucleus. 第32回日本神経科学大会. SY2-C3-1、名古屋、9月17日、2009.

② Rockland, K. S., Nakamura, H. (Chair persons). The amygdala: at the crossroad of self and other. 第32回日本神経科学大会. SY2-C3、名古屋、9月17日、2009.

③ 中村浩幸、白数正義、高橋豪、白数真理、伊藤和夫. 扁桃体と三叉神経中脳路核：情動感覚連関. 第114回日本解剖学会総会・全国学術集会. S05-2、岡山、3月28日、2009.

④ 白数正義、高橋豪、山本利春、白数真理、伊藤和夫、小野塚実、佐藤貞雄、中村浩幸. ラットにおける扁桃体と三叉神経中脳路核の線維連絡. 第32回日本神経科学大会. P2-i09、名古屋、9月17日、2009.

⑤ Nakamura, H., Koketsu D., Shirasu, M., Takahashi, T., Shirasu, M., Mikami, A., Itoh, K. Cortical connections of visual area V3A in the macaque. 6th Forum of European Neuroscience. Geneva, Switzerland, July 15, 2008.

⑥ Shirasu, M., Takahashi, T., Shirasu M., Nakamura, H., Itoh, K., Sato, S. Projection from medial raphe to

mesencephalic trigeminal nucleus. The International Association for Dental Research 86th General Session & Exhibition. #1408, Tronto, Ontario, Canada, July 3, 2008.

⑦ Takahashi, T., Shirasu M., Shirasu M., Nakamura, H., Itoh, K., Sato, S. Single axon tracing from locus coeruleus to mesencephalic trigeminal nucleus. The International Association for Dental Research 86th General Session & Exhibition. #1409, Tronto, Ontario, Canada, July 3, 2008.

〔図書〕(計2件)

① Nakamura, H., Itoh, K. Visual Cortex: Crosstalk and Concomitant Communications between Extrastriate Visual Areas. Neuranatomy Research Advances (Flynn, C. E., Callaghan, B. R. eds.). pp145-165. Nova Science Publishers, New York, 2010.

② Watanabe, K., Kubo, K., Nakamura, H., Tachibana, A., Kim, W., Ono, Y., Sasaguri, K., Onozuka, M. Involvement of Dysfunctional Mastication in Cognitive System Deficits in the Mouse. Novel Trends in Brain Science (Onozuka, M., Yen, C. T. eds.). pp115-129. Springer, Tokyo, 2008.

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 和夫 (ITOU KAZUO)

岐阜大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60093184

(2) 研究分担者

中村 浩幸 (NAKAMURA HIROYUKI)

岐阜大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10211434

(3) 連携研究者

()

研究者番号：