

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：32703

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25862037

研究課題名(和文)咀嚼器官活性化のストレス減弱効果を利用したPTSD患者の予防・改善への取り組み

研究課題名(英文) PTSD patient's approach on prevention and improvement by anti-stress effect of chewing

研究代表者

三宅 真次郎(MIYAKE, SHINJIRO)

神奈川県大学・歯学研究科(研究院)・助教

研究者番号：40454152

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は災害ストレスに起因するPTSD (Post-traumatic stress disorder) に代表されるストレス疾患に対する予防・治療に咀嚼器官の活性化が有するストレス減弱効果が有効であることを立証し、災害時の歯科医療供給体制のあり方を提言することで学術的・社会的貢献を図ることである。本研究期間では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・電気生理にて咀嚼器官の活性化はストレスに起因する不安行動を軽減させることを確認し、論文提出中である。

研究成果の概要(英文)：The present study is to attempt an academic, social contribution by proving the weak effect of the stress decrease that the activation of the dental apparatus possesses in prevention and treatment to the stress disease, for example, PTSD (Post-traumatic stress disorder) that originates in the disaster stress to be effective, and proposing the ideal way of the system of the odontology department medical treatment supply at the disaster. The activation of the dental apparatus confirms an uneasy action that originates in the stress is reduced, and is submitting the thesis by an action experiment and an electric physiology by using the model rat of PTSD who is the representative of the stress disease at this study period.

研究分野：医歯薬学

キーワード：PTSD 咀嚼器官 ストレス

1. 研究開始当初の背景

(1) 心的外傷後ストレス障害 (PTSD)は、身体的にあるいは精神的に極めておおきなトラウマを負った後に起こってくる様々なストレス障害あるいは情緒障害とされ、阪神淡路大震災時に被災者だけでなく援助者にも PTSD の発症がみられたことや¹⁾、ロサンゼルス大地震、湾岸戦争でも同様の現象が見られたことが報告されている。これらの事例をふまえ、東日本大震災から一年以上が経過した現在、PTSD の研究は、恐怖記憶形成の分子機構をもとにした発症リスクの軽減法や発症リスクの調査および精神ケア推進体制の立案など基礎・臨床の両側面から国内外で精力的に研究が継続されている。被災地における PTSD の症状の長期化、生活への不安から中長期的な対応が必要となり政治・社会的な文脈からわが国においてもストレス障害の疾患概念がクローズアップされている。

(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器官であると示唆され²⁾、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³⁾。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、さらには大腸ガン手術後のリハビリにガムチューイングが利用されている。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。

申請者はこれまでにストレス曝露により

低下するとの報告がある海馬が司る空間記憶・学習能力を指標に咀嚼器官の活性化によるストレスの軽減効果をモリスの水迷路を用いて、行動生理学的に検討し、咀嚼器官の活性化は海馬 CA1 におけるグルココルチコイドレセプター (GR) を増加させることでストレスを減弱し空間認知能力を上昇させることを報告した(平成 19~20 年度科学研究費補助金課題)。さらに電気生理学的手法を用いて咀嚼器官の活性化によるストレス軽減の効果を報告した。

これらの知見を踏まえ、本プロジェクトでは、咀嚼器官の活性化が有するストレス減弱効果を PTSD に代表されるストレス疾患に対する予防・治療にどのように役立てるかを歯科の立場から立証することは社会的文脈から重要かつ急務であると考え、標記課題を着想するに至った。

2. 研究の目的

本実験における研究目的は、災害ストレスに起因する PTSD に代表されるストレス疾患に対する予防・治療に咀嚼器官の活性化によるストレス軽減という観点から歯科医師が携わる必要性を科学的根拠に基づき立証し、全身の一器官としての口腔機能の重要性を情報発信するとともに災害時の歯科医療供給体制のあり方を提言することで学術的社会貢献を図ることである。

3. 研究の方法

(1) PTSD モデルラットの作製と病態検討

PTSD モデルラットとして提唱されている SPS (single prolonged stress) 負荷ラットを作製する。SPS 負荷方法は、10 週齢の SD ラットに拘束ストレス 2 時間、強制水泳 20 分間、エーテル麻酔を順次施し、覚醒後ホームゲージで 7 日間ゲージ交換せず飼育する。SPS 負荷 7 日後にデキサメタゾン負荷試験を施行し、コルチゾールの過剰抑制、恐怖条件付け試験における不安関連行動 (Freezing) の増強にて PTSD 患者での精神症状との類似性を確認した。

(2)PTSD モデルラットを用いた咀嚼器官の活性化によるストレス減弱効果の行動生理学および電気生理学的検討

実験 1 で確立した SPS 負荷 7 日後の PTSD モデルラットを用いて、実験群を拘束ストレス群とストレスチューイング群の 2 群に分け、両群とも 30 分の拘束ストレスを負荷する。ストレスチューイング群には拘束ストレスの負荷中に木の棒を噛ませてストレス発散の手段を与える。各条件終了後、高架式十字迷路、オープンフィールドを用いてストレス障害に対する咀嚼器官の活性化による抑制効果を評価する。さらに、海馬 CA1 領域の LTP (Long-term potentiation) を測定することで、電気信号の伝導効率を電気生理的に評価した。

4. 研究成果

(1)PTSD モデルラットの作製と病態検討

10 週齢の雄性 SD ラットに SPS を負荷し、デキサメタゾン負荷試験を行った結果、デキサメタゾンを投与した群において、SPS 負荷をしたラットは、コントロールラットに比べ、有意に血中コルチコステロン量の減少が認められた。デキサメタゾン負荷試験の結果より、SPS 負荷したラットは HPA 系の過剰抑制による血中コルチコステロンの減少が認められ、PTSD の臨床病態と類似することを確認した (Fig.1)。

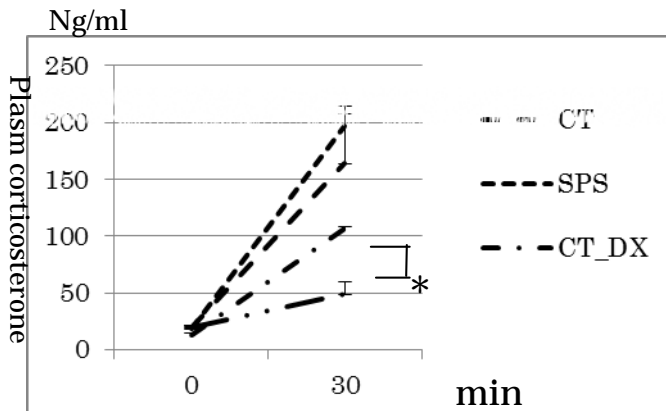


Fig. 1

(2)PTSD モデルラットを用いた咀嚼器官の活性化によるストレス減弱効果の行動生理学および電気生理学的検討

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有意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有意に不安行動が増強し、S 群で認められた不安行動が SC 群では有意に緩和されることが確認できた (Fig.2) (Fig.3) (Fig.4)。

さらに、PTSD モデルラットはコントロール群に比べ海馬 CA1 における LTP の減少が認められた。Chewing 群においては、SPS 群で確認された海馬機能の障害が有意に回復した (Fig 5)。

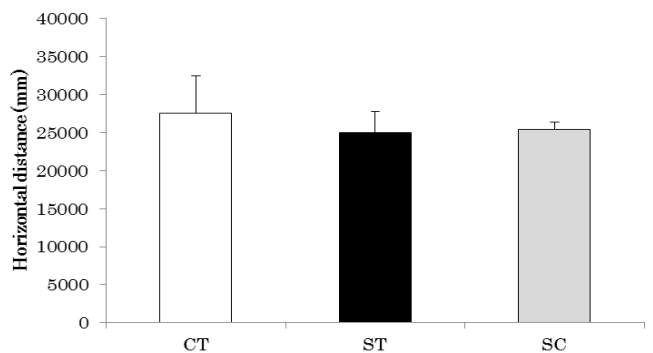


Fig. 2

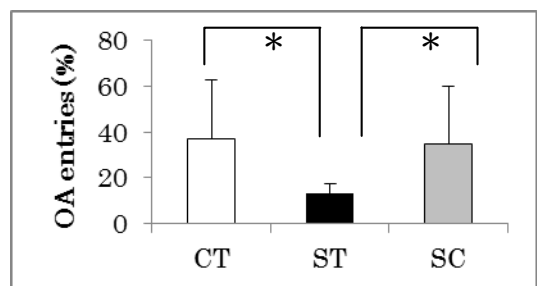


Fig. 3

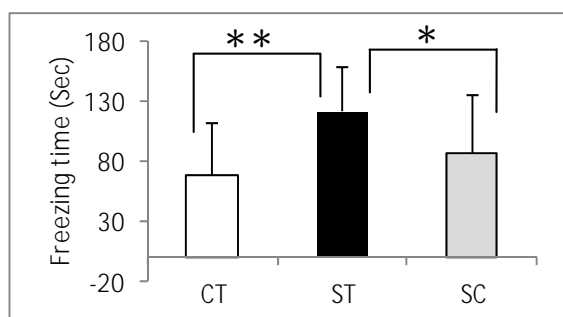


Fig. 4

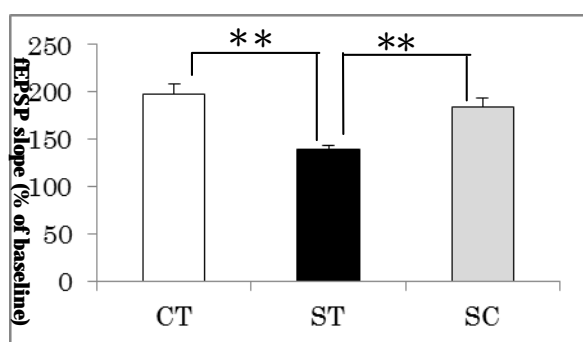


Fig. 5

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 2 件)

小泉創, 三宅真次郎, 大塚剛郎, 岩田敏男, 笹栗健一, 小田博雄, 小野弓絵, 河田俊嗣: 咀嚼刺激はストレス性昇圧反応の遷延化を防ぐ. *Aging Science*, 7, 18-21, 2014. 査読あり

三宅真次郎, 小泉創, 小手川泰枝, 笹栗健一, 原直人, 秋本進, 河田俊嗣: 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 *日本アンチエイジング学会誌*, Vol.6 18-22 2013 査読あり

〔学会発表〕(計 件)

三宅真次郎, 小泉創, 笹栗健一, 河田俊嗣: PTSD 症状は咀嚼器官活性化によって予防・改

善効果を示す 第 72 回日本矯正歯科学会、松本、2013.10.7~9

小泉創, 三宅真次郎, 笹栗健一, 河田俊嗣: 咀嚼器官活性化によりストレス性心不全の悪化を低減する 第 72 回日本矯正歯科学会、松本、2013.10~9

三宅真次郎, 小泉創, 笹栗健一, 河田俊嗣: 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. 第二回災害医療歯科学研究報告会、神奈川、2014.2.15

小泉創, 三宅真次郎, 笹栗健一, 河田俊嗣: 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. 第二回災害医療歯科学研究報告会、神奈川、2014.2.15

S. MIYAKE, S. KOIZUMI, K. SASAGURI, T. KAWATA: Chewing improvement of spatial memory by increasing hippocampal GR. IADR 83rd General Session and Exhibition, Cape town, South Africa, 2014.6.25-28.

三宅真次郎, 小泉創, 笹栗健一, 河田俊嗣: 咀嚼器官活性化は Post Traumatic Stress Disorder 症状の予防・改善効果を示す. 第 73 回 日本矯正歯科学会、千葉、2014.10.20-22.

小泉創, 三宅真次郎, 岩田敏男, 笹栗健一, 小田博雄, 河田俊嗣: 咀嚼刺激によりストレス性心不全悪化を低減する. 第 73 回日本矯正歯科学会大会、千葉、2014.10.20-22.

三宅真次郎, 小泉創, 笹栗健一, 河田俊嗣: 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. 第 3 回災害医療歯科学研究報告会、横須賀、2014.12.7.

山本利春, 山田健太郎, 小泉創, 三宅真次郎, 笹栗健一: 心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 予防のための歯科医療創出へ向けて. 第 3 回災害医療歯科学研究報告会、横須賀、2014.12.7.

〔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 (SHINJIRO MIYAKE)

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