

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861749

研究課題名(和文)心因性味覚障害の分子基盤

研究課題名(英文)Molecular basis of psychogenic taste disorder

研究代表者

福島 洋介(Fukushima, Yosuke)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：40364765

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：ACTH受容体欠損(MC2R KO)マウスとその野生型同腹子の舌組織のRNA採取を行い、CRH pathway関連遺伝子の発現をqPCRで検討した。野生型マウスと比較しMC2R KOマウスの舌のCRHのmRNA発現が上昇していた。CRH受容体、POMC、糖質コルチコイド受容体の発現に変化はなかった。舌においてstress response systemを構成するCRH pathwayの存在が示唆された。野生型マウスにおいてCRH pathway関連遺伝子の発現に関して舌と副腎と比較するためにリアルタイムPCRを用いて検討した。舌においてCRHR1およびNc3r1遺伝子の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate the expression of the CRH pathway-related genes of the tongue tissue of Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) receptor-deficient mice (MC2R KO mice) and the wild-type littermates, qPCR was performed. In comparison to the control group, mRNA expression of CRH in the tongue of MC2R KO mice were elevated. In gene expression of CRH receptor, Proopiomelanocortin (POMC) as ACTH precursor, and glucocorticoid receptor, there was no significant difference between MC2R KO mice and wild types. In the tongue tissue, possibility of the presence of CRH pathway that consist the stress response system was indicated. In wild-type mice, to compare gene expression of CRH pathway-related genes among tongue tissue and adrenal tissue, real-time PCR was performed. In the tongue tissue, the presence of CRHR1 and Nc3r1 gene has been showed.

研究分野：口腔外科

キーワード：歯科心身症 味覚障害 CRH経路

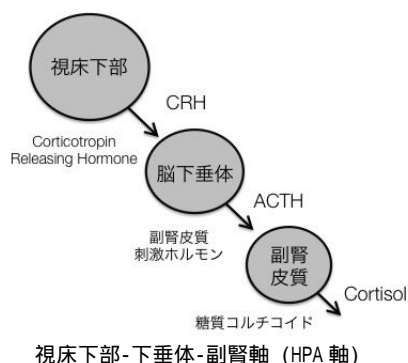
1. 研究開始当初の背景

心因性味覚障害

心因性のストレスが口腔に関連した疾病を引き起こすことが知られており、舌痛症を含む歯科心身症や味覚障害および口腔乾燥症はその代表的なものである。近年、味覚障害を訴える患者は増加傾向にある。従来、味覚障害の原因として亜鉛欠乏が第一に挙げられていたが、最近では亜鉛補充療法で改善しない症例もあり、原因も様々であることがわかってきた。山崎ら (2013) は原因が不明な特発性が27%、口腔カンジダ症などの口腔疾患が原因のものが26%、心因性が25%あったと報告している。心因性の味覚障害に対しては、抗不安薬や抗うつ薬、さらには漢方薬などが用いられるが、改善率は60%以下であり、口腔疾患による味覚障害の改善率が90%であることと比較すると治療成績不良と言える。従って、心因性の味覚障害に対する効果的な治療法の確立が望まれるが、これまで心因性味覚障害の病態についての研究は皆無であり、治療法の開発が進んでいるとは言い難い。

Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) pathway

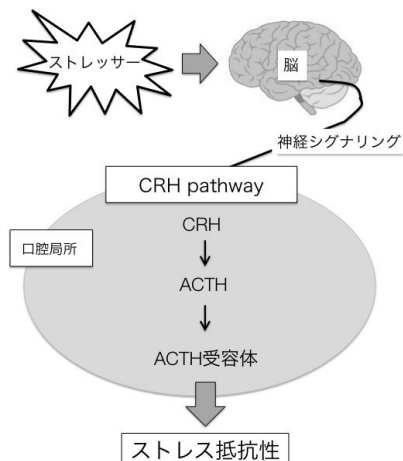
一般に心因性ストレスは視床下部からのCRHの分泌を促進させる。CRHは下垂体のCRH受容体に作用し、下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌を促し、ACTHは血行性に副腎皮質のACTH受容体に作用し副腎皮質から糖質コルチコイド(Cortisol)分泌を誘導する。そして最終的にこのCortisolがストレスに対して抵抗性を示すと考えられている。



視床下部-下垂体-副腎 (HPA 軸) におけるCRHからの始まる一連のホルモン-受容体のカスケードはCRH pathway と呼ばれるが、神経系においてこのCRH pathwayの制御異常は精神疾患の病態形成と深く関係していることが知られている。

局所におけるCRH pathway

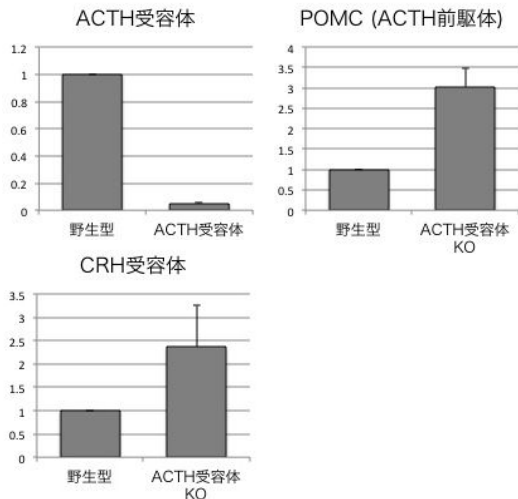
近年このCRH pathwayの構成因子であるCRH、ACTHなどのホルモンやそれぞれの受容体、CRH受容体、ACTH受容体が末梢局所に存在することが明らかにされた。Slominskiら(1999)はストレス反応により皮膚局所でCRH pathwayが活性化される機構を見出し"skin stress response system"と名付けた。さらにGrahamら(2011)は耳の蝸牛でこの機構を見出している。よって、この"stress response system"が舌などの他の臓器にも存在する可能性があり、心因性などのストレス反応に対して、舌局所でCRH pathwayが活性化し、局所でストレスに抵抗性を示しているかもしれない。



我々はすでに2種類のCRH pathway破綻マウス、ACTH受容体ノックアウトマウス (KO) とCRH受容体KOを有している。予備的実験からこれらマウスでは食餌の嗜好性が変化し、味覚が変化している可能性を見出した。さらに予備的にACTH受容体KOとその野生型同腹子の舌組織のメッセンジャーRNA (mRNA) を比較したところ、CRH pathwayに関連するCRH受容体、POMC (ACTH前駆体)、ACTH受容体の発現を検出し、さらにACTH受容体KOで

はACTH受容

体の発現が著明に減少し、CRH受容体とPOMCの発現が上昇することを確認した。



この予備実験から、舌においてCRH pathway 関連因子が存在し、さらにACTH受容体がノックアウトされたことで、CRH pathway上でフィードバック機構が働き、CRH受容体やPOMC (ACTHの前駆体)の発現レベルが上昇した可能性が示唆される。

以上から、“舌局所におけるCRH pathwayの破綻によるストレスに対する抵抗減弱は心因性の味覚障害の発症に関与する”との仮説を立てた。

2. 研究の目的

心因性のストレスによる味覚障害などの心因性口腔疾患に罹患している患者は多いが、それらの疾患の病態について分子レベルでの解析は行われておらず、有効な治療は未だない。

神経系において Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)の制御異常は CRH pathwayの破綻を来し、精神疾患の病態形成と深く関係していることが知られているが、近年、末梢局所で発現している CRH pathwayの破綻が聴覚障害や皮膚炎に関与することが報告された。そこで我々は舌においても CRH pathway が存在し、その破綻がストレス性味覚障害の病態に関連するとの仮説を立てた。本研究では舌における CRH pathwayの存在を確認し、さらに舌局所における CRH pathway と味覚異常の関係を明らかにすることで、心因性味覚障害の病態解明の分子基盤を形成することを目的とする。

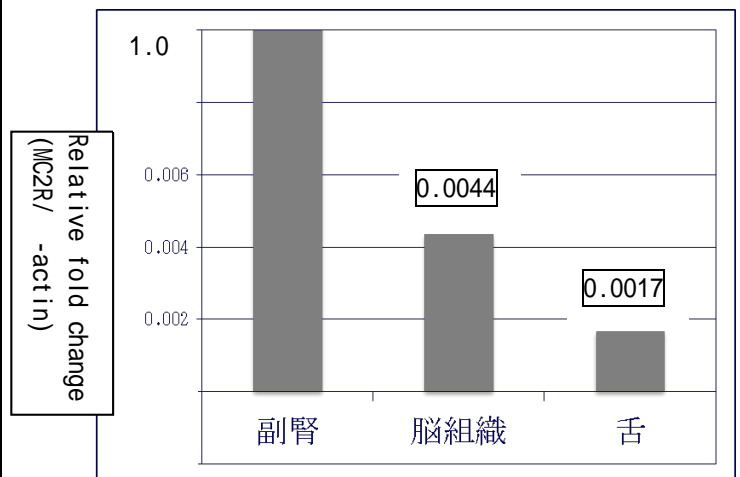
3. 研究の方法

まず、C57BL/6 マウス(生後8週齢,オス)の副腎・脳組織・舌から mRNA 採取を行い、ACTH 受容体 (MC2R)の発現を Quantitative polymerase chain reaction (qPCR)で検討した。また、凍結切片を用いた免疫組織染色により MC2R ^{-/-} mice と MC2R ^{+/-} mice 同腹子(生後8週齢,オス)の副腎における MC2R タンパク質の局在を確認し、各マウスの舌から mRNA 採取を行い、CRH pathway 関連遺伝子の発現を qPCR で検討した。統計分析方法として Student's t-tests を用い、P<0.01 を有意差ありとした。続いて、同マウスにおいて、CRH pathway 関連遺伝子の発現に関して舌と副腎とを比較するためにリアルタイム PCR を用いて検討した。

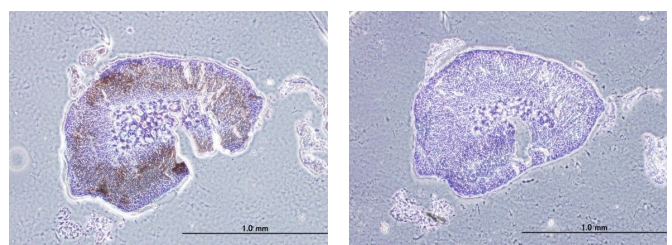
遺伝子	機能
CRH	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
CRHR1	CRH 受容体
POMC	ACTH 前駆体
MC2R	ACTH 受容体
Nr3C1	糖質コルチコイド受容体

4. 研究成果

野生型マウスの舌に MC2R 遺伝子の発現を認めた。



副腎における MC2R タンパクの局在においては MC2R ^{-/-} mice にて存在を否定できた。

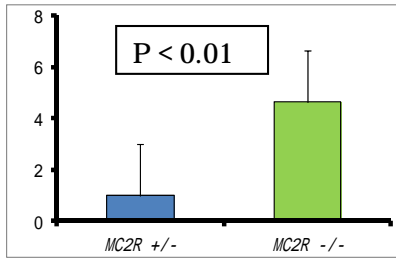


MC2R ^{+/-} mice

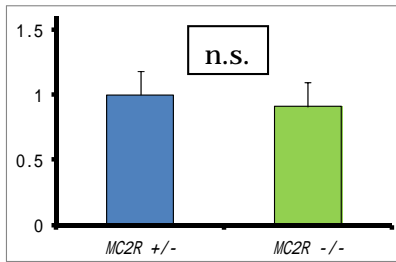
MC2R ^{-/-} mice

舌における CRH pathway 関連遺伝子の発現に関して、CRH 遺伝子の発現に有意差を認めた。

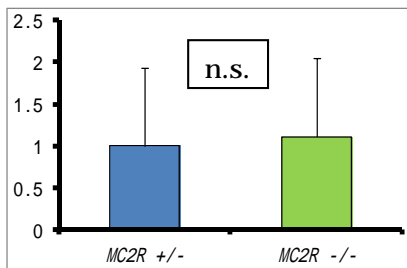
1) CRH



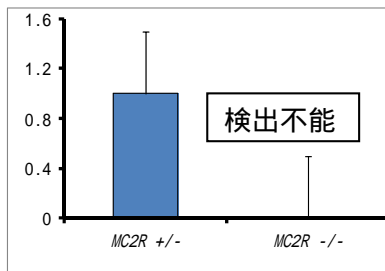
2) CRHR1



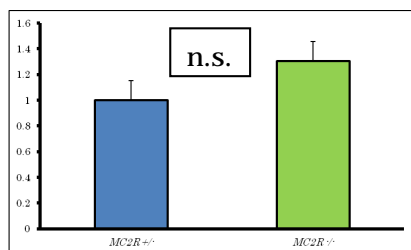
3) POMC



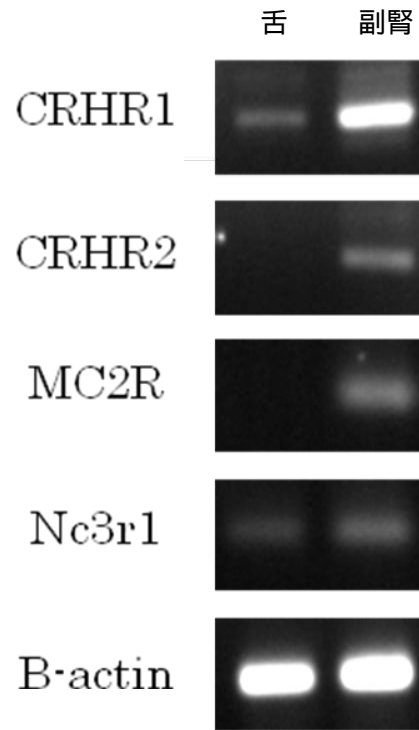
4) MC2R



5) Nr3C1



野生型マウスの舌において CRHR1 および Nc3r1 遺伝子の存在が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計1件)

1. 福島洋介、舌における stress response system を構成する CRH 経路の存在、第 29 回日本歯科心身医学総会・学術大会、2014 年 7 月 26 日、神奈川歯科大学横浜クリニック (神奈川県・横浜市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福島 洋介 (Fukushima, Yosuke)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：40364775