

## 論 文 内 容 要 旨

チューイングはラット島皮質において拘束ストレスにより発現する pERK 免疫陽性細胞ニューロンを抑制する

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

口腔科学講座 大貫真美

(指 導：河田俊嗣教授)

## 論文内容要旨

ストレス応答とは、環境の変化や生体に与えられる有害な刺激に反応して起こる身体的および心理的な変化の集合である。ストレスを制御することは現代社会において大きな問題の一つである。チューイングは脳におけるストレス反応を調整する自発的行動である。

拘束ストレスは、視床下部における副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン免疫陽性細胞の数を増加させるが、チューイングはこの増加を抑制することが示されている。また、拘束ストレスは、視床下部における神経型一酸化窒素合成酵素の mRNA 発現を増強させるが、チューイングはこの増強を抑えることが報告されている。また、拘束ストレス下でのチューイングは海馬 CA1 領域におけるミネラルコルチコイド受容体のストレス誘導性の増加をも阻止する。さらに、拘束ストレス下でのチューイングは中脳中心灰白質(背外側部、腹外側部)のストレス応答性神経細胞数の増加を抑制する。生理学的には、チューイングは海馬のストレスによる誘発長期増強の減弱を抑制する。これらの結果は、チューイングがいくつかのストレス応答性脳領域において様々なストレス関連分子に影響を及ぼすことを示唆している。

海馬、扁桃体、前頭前野はストレス応答機構を構成する脳領域であり、行動および生理学的反応を変化させる。島皮質は、前帯状回や種々の連合野に加え扁桃体や前頭前野と相互的な神経連絡を有する極めて重要な脳領域の一つである。本論文では、前部島皮質および後部島皮質において MAP カイネース(Mitogen-activated Protein Kinase)の一種 ERK (Extracellular Signal-regulated Kinase)を用い、そのリン酸化型 ERK (pERK)をストレス応答マーカーとして拘束ストレス下におけるチューイングの影響について検討した。

ラットに拘束ストレスを与えると、前部島皮質および後部島皮質において pERK 免疫陽性細胞の数が増加した。拘束ストレス条件下でのチューイングは前部島皮質および後部島皮質におけるストレス誘発性 pERK 免疫細胞数の増加を、有意差( $p < 0.01$ )をもって抑制した。特に前部島皮質での抑制が強かった。

これまでの研究では、視床下部、中脳中心灰白質(背外側部、腹外側部)などの脳領域でチューイングによるストレス抑制効果を明らかにしてきたが、今回の結果は、島皮質においてもチューイングがストレス応答を軽減させる可能性があることを新たに提示した。一般に前部島皮質は情動関連野と考えられ、後部島皮質は感覚運動関連野と考えられている。チューイングによる拘束ストレス誘導性 pERK 免疫陽性細胞増加の抑制は前部島皮質でより著明であった。このことは、チューイングのストレス抑制効果は前部島皮質の機能、すなわち情動形成過程に関連した神経回路の方に強く作用する可能性が示唆された。