

咀嚼が前頭皮質グルタミン酸代謝に及ぼす影響

奈良県立医科大学口腔外科学教室
植村和嘉, 杉村正仁

大阪歯科大学歯科麻酔学教室
佐久間泰司

RELATIONSHIPS BETWEEN THE CONCENTRATION OF GLUTAMIC ACID IN THE RAT FRONTAL CORTEX AND MASTICATION

KAZUYOSHI UEMURA and MASAHITO SUGIMURA
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University

YASUSHI SAKUMA
Department of Anesthesiology, Osaka Dental University

Received August 17, 2001

Abstract: Relationships between the concentration of glutamic acid in the rat frontal cortex and mastication were evaluated in this study. Using an encephalic micro-dialysis method, the concentration of glutamic acid in the frontal cortical extracellular fluid in non-restrained and non-anesthetized rats was measured at intervals of 10 minutes using high performance liquid chromatography, and serial changes in the concentration of glutamic acid before and after eating were evaluated.

The concentration of glutamic acid increased immediately after eating solid food. This increase was observed immediately after mastication by biting and cutting the solid food with the incisors, and it was also observed during the period 10 minutes after the start of mastication while eating the food. With powdered food, the increase in the concentration of glutamic acid was observed only during the period 10 minutes after the start of mastication. The increase in the concentration of glutamic acid due to mastication was inhibited by CNQX, but it was not inhibited by MK801, suggesting that AMPA/KA receptors were involved in the concentration increase.

Key words : micro-dialysis method, glutamic acid, mastication, rat

緒 言

咀嚼は食物の消化吸収のみならず、顎口腔系の形態的、および機能的発育の促進および口腔衛生の維持という重要な働きを持っているとされている¹⁾。これまで咀嚼および咀嚼障害の研究は下顎運動や顎関節および咀嚼筋群に及ぼす影響については数多くなされてきた^{2, 3)}が、咀

嚼機能と上位中経系との関連についての研究は少なく、ポジトロンCTを用いた咀嚼時脳血流動態と咬合との関係⁴⁾や、咬合障害が脳波に及ぼす影響についての研究⁵⁾などが散見されるに過ぎず、その中でも咀嚼障害が情動系に及ぼす影響についてはわずかに吉川⁶⁾の研究が存在するのみである。本研究では、脳内微小透析法を用い、咀嚼障害を付与したラット前頭皮質のグルタミン酸濃度

を測定することで咀嚼障害が情動に及ぼす影響を検討した。脳内微小透析法は1982年にUngerstedtら⁷⁾により開発された方法で、半透析膜を有する透析プローブを脳内の特定部位に挿入し、細胞外液中の神経伝達物質をその灌流液中に回収させ測定するものである。透析プローブには人工髄液を連続的に流し、回収された人工髄液は10分ごとに高速液体クロマトグラフィーでグルタミン酸濃度を測定するので、10分ごとのグルタミン酸濃度を連続して知ることができる。この方法は無麻酔下に、非侵襲的・非拘束下に連続して動物の脳内神経伝達物質の活動を知ることができる方法であり、近年口腔領域でも加藤⁸⁾、金子・佐久間⁹⁾らにより応用されている。本研究においても生理的状態に近いラットで研究を行なうため、脳内微小透析法を採用した。

材料と方法

1) 実験動物およびグルタミン酸の測定

動物は、体重255-293gのSprague-Dawley系雄性ラット(日本クレア、浜松)70匹を使用した。

ラットをペントバルビタールナトリウム(東京化成, 東京)50mg/kg(適時追加投与)を腹腔内投与して全身麻酔を行い、脳定位固定装置(SR-5S, 成茂, 東京)に固定した後、PaxinosとWatsonの脳図譜¹⁰⁾を参考にbregma(冠状縫合と矢状縫合の交点)から前方2.5mm, 側方1.0mmの位置に頭蓋骨に小孔を開けた。この孔にガイドカニューレ(AG-4, EICOM, 京都)をその下端が硬膜から2.5mmとなるように留置した(Fig. 1)。同時に回転, 脱

落を予防するために、約2mm離れた前頭骨上にステンレス製ビスをねじ込み、歯科用即時重合レジン(ユニファストII, GC, 東京)でカニューレと一体に固定した。ガイドカニューレにはダミーカニューレ(AD-4, EICOM)を挿入したのちにキャップナット(AC-1, EICOM)で蓋をした。そして手術・麻酔の外科的侵襲の影響を最小限にするため、このままの状態2日以上飼育したラットを実験に用いた。

実験当日朝、ガイドカニューレに長さ3mmの透析膜(A-I-4-03, EICOM)を挿入し、マイクロシリンジポンプ(EP-60, EICOM)を用いて1μl/minの割合で人工髄液(Artificial CSF, Harverd, MA, USA)を連続的に灌流させた。透析膜から回収された灌流液は、オートインジェクタ(AS-10, EICOM)のサンプルループに貯留し、10分(10μl)毎に高速液体クロマトグラフィーに送り測定した。高速液体クロマトグラフィー(Fig. 2)は電気化学検出器(ECD-300, EICOM)を検出装置とするもので、移動相はりん酸水素2ナトリウム(片山化学)107.4g, 臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム(ナカライテスク, 京都)0.75g, りん酸(片山化学)2mlを高速液体クロマトグラフ用蒸留水(片山化学)3lに溶解したものをを用いた。またラット前頭皮質に薬剤を投与する場合は、ガイドカニューレはMI-AG-4を、透析膜はMI-A-I-4-03を用いた。

すべての実験終了後、過量のペントバルビタール投与でラットを安楽死させたのち脳を切り出して、透析膜が前頭皮質に留置されていることを確認した。

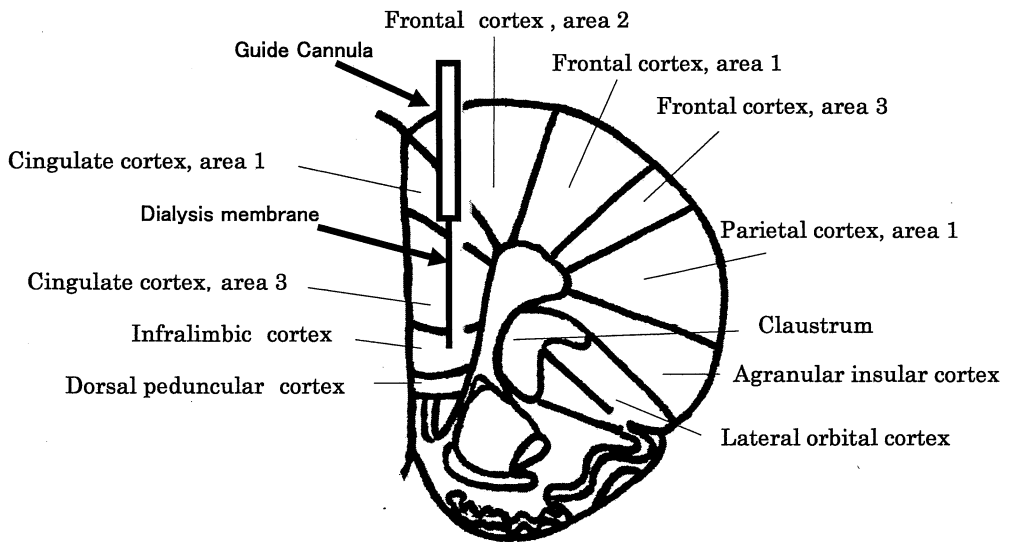


Fig. 1. Position in which dialytic membranes were inserted. Dialytic membranes of 3 mm in length were inserted in the left frontal cortex.

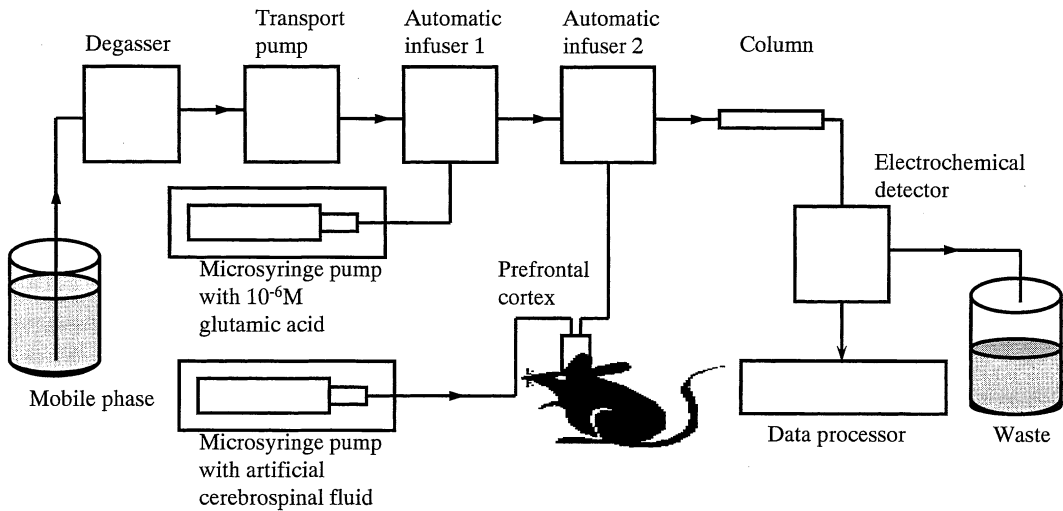


Fig. 2. Measurement system.

The concentration of glutamic acid was measured using a microdialysis method.

Table 1. Experimental groups (Experimental 1)

Influence of mastication on the metabolism of glutamic acid in the frontal cortex	
The normal-solid group:	Normal rats were fed on solid food.
The normal-powder group:	Normal rats were fed on powder food.
The disorder-solid group:	Masticatory disorder rats were fed on solid food.
The disorder-powder group:	Masticatory disorder rats were fed on powder food.

実験はカテコラミンの日内変動を考慮して、午後6時より餌を投与した。

2) 咀嚼障害の付与および餌

ラットへの咀嚼障害は、ラット切歯を抜歯することで与えた(Masticatory disorder rats)。測定7日前にジエチルエーテル(片山化学)による全身麻酔の後、切歯(上下左右計4本)を破骨鉗子で抜去した。ラットの歯式は切歯1本、臼歯3本(上下左右で合計16本)であり¹¹⁾、切歯を抜去すると残存歯は臼歯のみとなり、歯の主機能¹²⁾である捕食・咬み切り・咬み砕き・すりつぶしのうち、捕食・咬み切りの機能が失われることとなる。咀嚼障害ラットの対照群となる咬合障害を与えないラット(Normal rats)は、全身麻酔のみを行った。

餌は測定7日前までは固形餌(MF固形餌, オリエンタル酵母, 東京)を自由に与えた。測定7日前からは、Masticatory disorder rats・Normal ratsとも粉末餌(MF固形餌, オリエンタル酵母, 東京)を与え、測定2日前からは絶食とした。また全期間中、水道水を自由に飲水させた。

3) 実験手順

A) 実験1: 咀嚼が前頭皮質グルタミン酸濃度に及ぼす影響

餌の形状の違い、あるいは咀嚼障害の有無が前頭皮質グルタミン酸濃度に及ぼす影響を調べることを検討した。咀嚼障害ラット(Masticatory disorder rats)および正常ラット(Normal rats)に、固形餌もしくは粉末餌を投与する4群について1群7匹、計28匹について調査した(Table 1.)。

2日前より絶食をしているラットのグルタミン酸濃度を測定した後、餌を3g摂食させ、以後70分間のグルタミン酸濃度の推移を測定した。

B) 実験2: グルタミン酸受容体拮抗薬投与による咀嚼時グルタミン酸濃度の推移

咀嚼中のグルタミン酸変動がNMDA受容体あるいはAMPA/KA受容体由来のものかを検討した。NMDA受容体の関与は拮抗薬であるMK801(フナコシ, 東京)を、AMPA/KA受容体に対しては拮抗薬であるCNQX(フナコシ)を用いた。MK801 0.5mgまたはCNQX 0.5mgを人工髄液1mlに溶解し、溶解液1 μ lを透析膜に付属したカニューレより透析膜付近の前頭皮質

に投与した。投与総量はMK801, CNQXともに0.5 μgとなる。また溶剤である人工髄液の影響を知る目的で、人工髄液1ulのみを投与した群も調査した。

実験に正常ラットを用いた。2日前より絶食をしているラットのグルタミン酸濃度を測定した後、MK801, CNQXまたは人工髄液を投与、直ちに固形餌を3g摂食させ、以後70分間のグルタミン酸濃度の推移を測定した。この3群と比較するため、同様の手順で薬剤を前頭皮質に投与したのみで餌を摂食させなかった3群についても実験を行なった。合計6群について1群7匹、計42匹について検討した(Table 2)。

4)統計処理

群内の検定には分散分析(Fisher-PLSD)を行い、群間の検定には、反復測定分散分析法を行った後、群間に有意差が出たものに関して多重分析として分散分析(t検定-2群)を行った。またこれらの統計処理においてP<0.05をもって有意差ありとした。

結 果

実験の結果をFig. 3からFig. 7までに示す。Baseline(餌を与える前の値)を100%とし、以後の値は変化率で示した。Fig. 3からFig. 7までの0分は咀嚼開始直後(0分)から10分間サンプリングした検体のデータを、10分は咀嚼開始10分から10分間サンプリングした検体のデ

Table 2. Experimental groups(Experimental 2)

Changes in the concentration of glutamic acid by the administratio of glutamic acid receptor antagonists during mastication
The artificial cerebrospinal fluid group : Artificial cerebrospinal fluid was administered to the frontal cortex.
The artificial cerebrospinal fluid + eating group : Artificial cerebrospinal fluid was administered to the frontal cortex, and the rats were fed on food.
The MK801 group: MK801 was administered
The MK801 + eating group : MK801 was administered, and the rats were fed on food.
The CNQX group : CNQX was administered.
The CNQX + eating group : CNQX was administered, and the rats were fed on food.

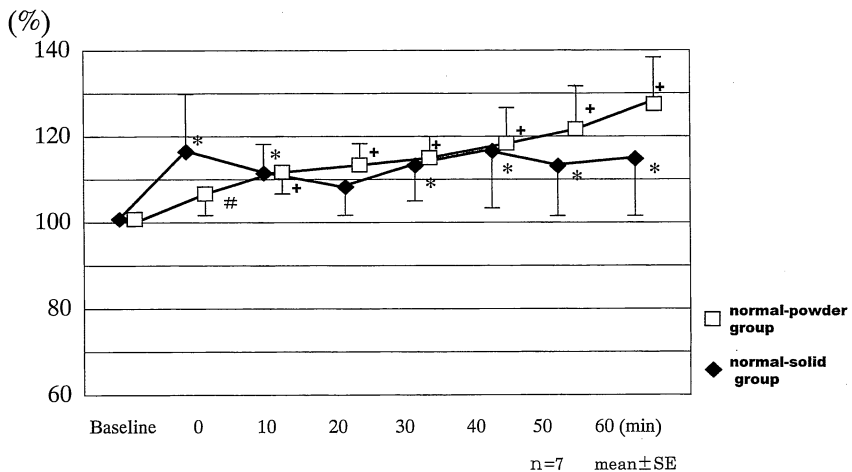


Fig. 3. Influence of differences in the types of food on the concentration of glutamic acid during mastication. The concentration increased immediately after eating, and then reached a plateau in the normal-solid group. In the normal-powder group, the concentration showed a slow increase, and a significant increase was observed during the period 10 minutes after the start of eating, and thereafter, it showed a serial increase over time. The concentration at the time of 0 minutes was significantly lower in the normal-powder group than in the normal-solid group.

*, + : p>0.05 vs baseline # : p>0.05 normal-solid group vs normal-powder group

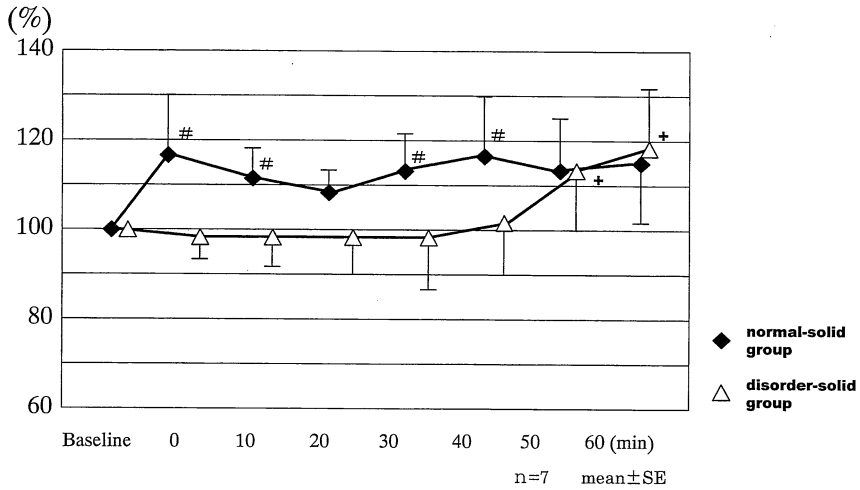


Fig. 4. Influence of masticatory disorders on the concentration of glutamic acid in the frontal cortex (in cases of solid food)

The concentration of glutamic acid significantly increased after 50 and 60 minutes in the disorder-solid group. The concentrations after 0, 10, 30, and 40 minutes were significantly lower in the disorder-solid group than in the normal solid group however, no significant differences were observed during the period after 50 minutes.

+ : $p > 0.05$ vs baseline # : $p > 0.05$ normal-solid group vs disorder-solid group
 Cf. Fig. 3 for intra-group significant differences in the normal-solid group.

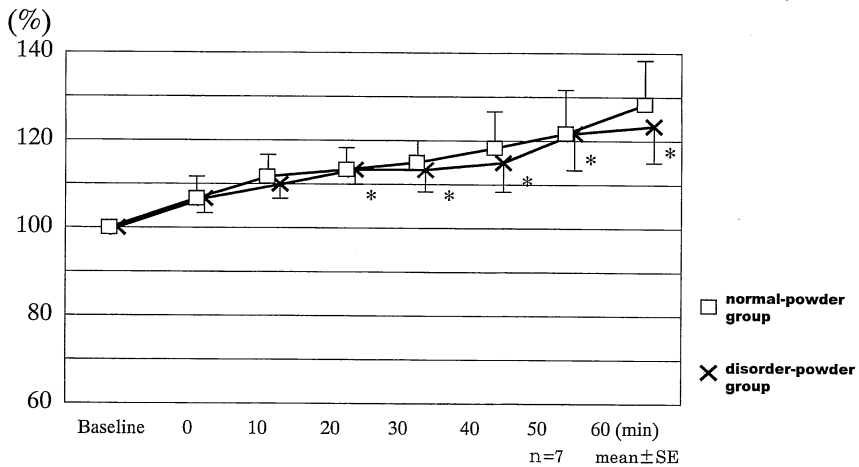


Fig. 5. Presence of masticatory disorders (in cases of powder food)

The concentration of glutamic acid increased after eating in the disorder-powder group, and significant differences were observed after 20 minutes. No significant differences were observed between the normal-powder and disorder-powder groups.

* : $p > 0.05$ vs baseline (disorder-powder group)

Cf. Fig. 3 for intra-group significant differences in the normal-powder group.

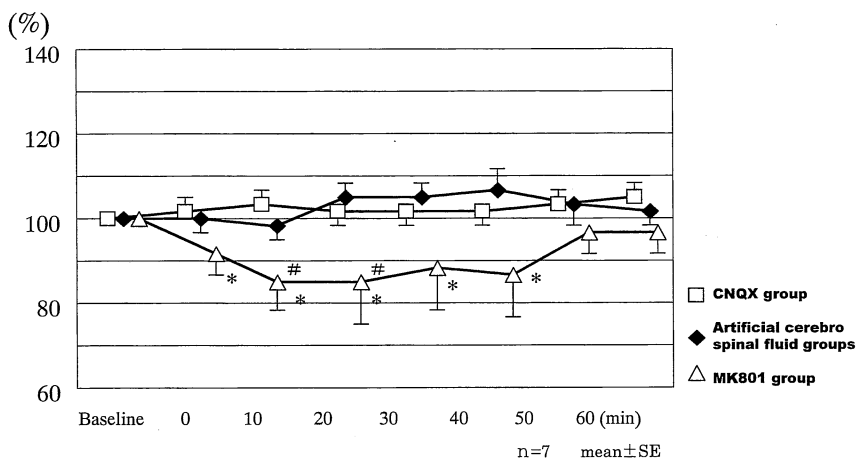


Fig. 6. Influence of drug administration to the frontal cortex

Almost no changes in the concentration of glutamic acid were observed after administration to the frontal cortex in the artificial cerebrospinal fluid and CNQX groups. However, the concentration of glutamic acid decreased after administration in the MK801 group, in which the concentration significantly decreased at the time of 0 minutes in comparison with the baseline, and then it increased during the period after 50 minutes, and returned to the baseline. Significant differences were observed after 10 and 20 minutes between the MK801 and the artificial cerebrospinal fluid groups . *: $p > 0.05$ vs baseline (MK801 group) #: $p > 0.05$ artificial cerebrospinal fluid group vs MK801 group

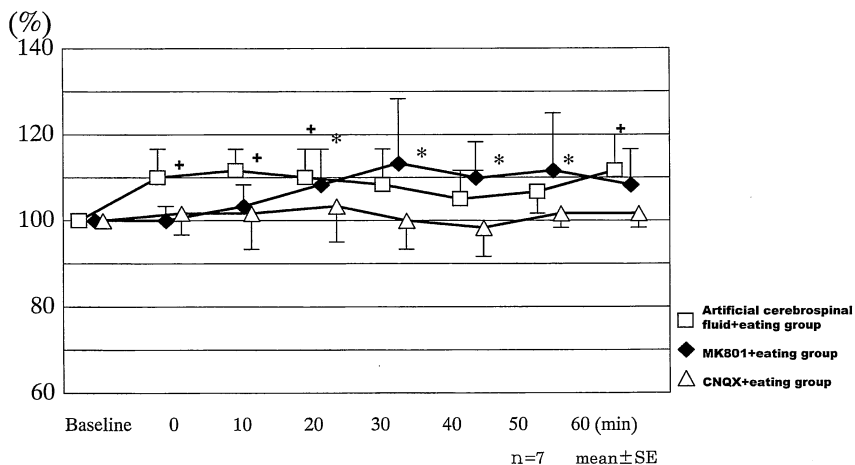


Fig.7. Changes in the concentration of glutamic acid by drug administration and during eating

The artificial cerebrospinal fluid + eating group showed a significant increase immediately after eating. The MK801 + eating group showed a significant increase between 20 and 50 minutes after eating. The CNQX + eating group showed no significant changes . No significant differences were noted among the three groups. +: $p > 0.05$ vs baseline (artificial cerebrospinal fluid + eating group) *: $p > 0.05$ vs baseline (MK801 + eating group)

ータを、以後同様に60分は咀嚼開始60分から10分間サンプリングした検体のデータを示している。

1) 咀嚼が前頭皮質グルタミン酸濃度に及ぼす影響

A) 餌の性状の違い

餌の性状の違いについて Fig. 3 に実験の結果を示す。ラットは餌を投与すると 20 分以内に 3 g 全てを食べた。固形餌を投与した正常・固形群(The normal-solid group)では、摂食直後にグルタミン酸値が有意に上昇(平均 116.7%)し、以後 60 分までプラトーを示した。粉末餌を投与した正常・粉末群(The normal-powder group)は正常・固形群よりも遅れて上昇を開始し、摂食 10 分から有意に上昇した。以後は経時的に上昇を続け、60 分後には平均 128.9% まで上昇した。両群を比較すると 0 分では正常・粉末餌群(The normal-powder group)が有意に低かったが、そのほかの時点では有意な差はなかった。

B) 咀嚼障害の有無(固形餌の場合)

固形餌を摂食させた場合の、咀嚼障害の有無の及ぼす影響を Fig. 4 に示す。咀嚼障害ラットは固形餌の補食や咬み切りができず、固形餌を舐めているにすぎなかった。しかしラットの持続的な舐食行動によって、固形餌は次第に形を崩してゆき、70 分後には投与量のほぼ半分を摂取していた。

障害・固形群(The disorder-solid group)のグルタミン酸値上昇は緩やかで、50 分と 60 分で有意に上昇した。咀嚼正常群(The normal-solid group)と障害群(The disorder-solid group)を比較すると、0、10、30、40 分

で障害群(The disorder-solid group)が有意に低くかったが、50 分以降は有意な差はなかった。

C) 咀嚼障害の有無(粉末餌の場合)

粉末餌を投与した場合の、咀嚼障害の有無による差異を Fig. 5 に示した。咀嚼障害ラットは粉末餌の摂食に障害はなく、正常ラットと同じように 20 分以内に 3 g すべてを摂取した。

障害・粉末群(The disorder-powder group)は正常・粉末群(The normal-powder group)と同様の傾向を示し、経時的に上昇した。両群間に有意差はなかった。

2) グルタミン酸受容体拮抗薬投与による咀嚼時グルタミン酸濃度の推移

A) 前頭皮質への薬剤投与の影響

Fig. 6 に人工髄液、MK801 ないし CNQX を投与した際のグルタミン酸濃度の推移を示した。人工髄液群(The artificial cerebrospinal fluid group)と CNQX 群(The CNQX group)は前頭皮質に投与してもグルタミン酸濃度にはほとんど変化がなかったが、MK801 群(The MK801 group)は投与によりグルタミン酸濃度が低下し、0 分には平均 85.1% と baseline と比較して有意に低下した。グルタミン酸濃度はそのまま低値を示したが、50 分目より上昇して baseline に戻った。

B) グルタミン酸受容体拮抗薬投与と摂食

Fig. 7 に人工髄液、MK801 ないし CNQX を投与し、固形餌を摂食させた時のグルタミン酸濃度の推移を示した。人工髄液 + 摂食群(The artificial cerebrospinal fluid + eating group)は摂食直後より有意に上昇し、20 分まで上

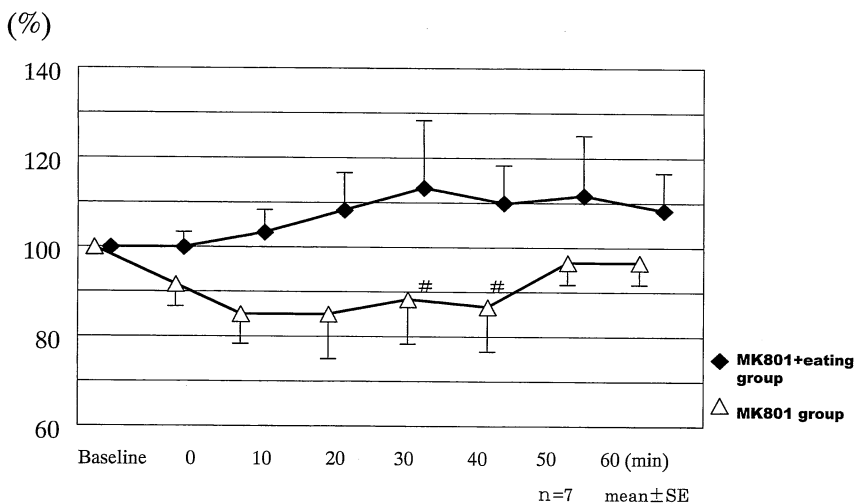


Fig.8. Influence of MK801 on the fluctuations of glutamic acid concentration during eating. Significant differences were observed after 30 and 40 minutes between the two groups. #: $p > 0.05$ MK801 group vs MK801 + eating group

昇は続いた。MK801+摂食群(The MK801 + eating group)は20分より有意に上昇し、50分まで続いた。CNQX+摂食群(The CNQX + eating group)に有意な変化はなかった。また3群間に有意な差はなかった。

C)拮抗薬の違いがグルタミン酸濃度に及ぼす影響

Fig. 8にMK801群(The MK801 group)とMK801+摂食群(The MK801 + eating group)を示した。両群間には30分と40分で有意な差が見られた。CNQX群(The CNQX group)とCNQX+摂食群(The CNQX + eating group)はFig. 6, Fig. 7に示した通り、経時的な変動はなく、両群間に有意な差はなかった。

考 察

咀嚼障害の研究は、咀嚼筋群や下顎運動の形態学ないし機能学に限られ、咀嚼機能が上位中枢に及ぼす影響については、わずかに吉川⁹⁾の研究を数えるのみである。脳内微小透析法は、hollow fiberを使用した透析膜の付いた透析プローブを脳内の特定部位に埋め込み、その中を人工髄液などで灌流し、細胞外液中の神経伝達物質をその灌流液中に回収させ、高速クロマトグラフィーで測定する方法である。この方法は、1982年にUngerstedt⁷⁾によって開発された方法で、脳内特定部位の細胞外液中の神経伝達物質やその代謝産物の一部を透析膜を通じて回収するもので、in vivoで、非侵襲的、連続的に非拘束下のラット脳内の神経活動を知ることができるため、従来の研究方法と比較してより生理的な状態での研究が可能になった。

1)前頭皮質グルタミン酸測定の意義

前頭皮質は腹測被蓋野、縫線核、青斑核からドーパミン作動性入力を受け、辺縁系(皮質、側坐核)、線条体、視床と線維性連絡を持ち、情動、意欲、記憶、学習行動などの高位中枢を司るとされている。このためにtail pinchや非不動化によるストレスでドーパミン量は増加する^{13,14)}。吉川⁹⁾は実験的咬合障害(片側臼歯部咬合挙上)を与えたラットの前頭皮質のドーパミン濃度が長時間上昇することから、咬合障害は情動に強いストレスを与えていると結論付けている。しかしドーパミン変動はグルタミン酸により支配されていることが以前より示唆¹⁵⁾されており、ドーパミン変動はグルタミン酸変動から2次的に引き起こされたものではないか、と考えられていた。

近年、グルタミン酸の濃度を測定することが可能になり、前頭皮質のグルタミン酸濃度もまた、ストレスにより上昇することが示されてきた。Moghaddam¹⁶⁾はストレス、強制遊泳ストレスで前頭皮質グルタミン酸濃度が

上昇することを示し、Karreman¹⁷⁾は不安誘発剤であるbeta-carbolineにより前頭皮質のグルタミン酸濃度が上昇し、この上昇はジアゼパムにより拮抗されることを明らかにしている。前頭皮質のグルタミン酸変動はストレスや情動によって変動すると考えられる。

そこで本研究では、前頭皮質のグルタミン酸濃度の変動を咀嚼障害ラットで測定し、咀嚼障害がストレスや情動に及ぼす影響について検討した。

2)咀嚼が前頭皮質グルタミン酸濃度に及ぼす影響

Fig. 3に示したように、固形餌の場合は咀嚼直後からグルタミン酸濃度が増加するのに対して、粉末餌は咀嚼開始10分後から上昇を始めた。この違いは餌の形状の違いに由来すると考えられた。前頭皮質ドーパミン濃度の推移を検討した吉川⁹⁾の報告では、固形餌、粉末餌の違いによるドーパミン濃度の推移に違いはないとしており、ドーパミンとグルタミン酸では異なった結果が得られている。

この咀嚼開始10分間の差異は、固形餌を切歯で捕食し、咬み切る行為によると考えられるが、さらに詳しく検討するため、切歯を抜去したラットと抜去しないラットに固形餌を与え、比較した(Fig. 4)。切歯欠損ラットは、長い時間をかけて舐めながら餌を溶かして摂食することはできるが、固形餌を切歯で捕食し、咬み切ることはできない。その結果、切歯欠損ラットは咀嚼直後のグルタミン酸濃度の増加がみられず、この上昇が切歯で固形餌を捕食し、咬み切ることに由来することが明らかとなった。

一方、摂食直後以降(10分以降)の上昇は、切歯を抜去して固形餌が噛み切れないラット(すなわち摂食に時間がかかるラット)でみられなかったことより、餌を臼歯で咬み砕き、すりつぶし、嚥下する行為で生じたと考えられた。このことは切歯が欠損していても摂食可能な粉末餌を投与した場合、切歯欠損の有無に関わらず同様にグルタミン酸濃度が増加したことからも窺がえる(Fig. 5)。餌が嚥下される際は咀嚼刺激、味覚刺激、満腹刺激など多くの刺激を中枢に与える。味覚刺激は扁桃体のグルタミン酸濃度を上昇させ、視床下部のグルタミン酸濃度を減少させる¹⁸⁾が、前頭皮質グルタミン酸濃度に与える影響は明らかにはされていない。

グルタミン酸濃度の上昇が、これらのどの刺激によるかは明らかではないが、障害・固形群のラットが固形餌を舐めて溶解させて摂食することで50分後にはグルタミン酸濃度が増加することより、咀嚼以外の刺激が影響しているのではないかと考えられる。この点については、更に検討が必要であろう。

3) グルタミン酸受容体拮抗薬投与による咀嚼時グルタミン酸濃度の推移

グルタミン酸には NMDA 受容体と AMPA/KA 受容体があり¹⁹⁾、両受容体の機能は異なっている。そこで咀嚼によるグルタミン酸濃度増加が、どちらの受容体によるものかを検討した。

実験 2 では前頭皮質に薬剤を投与したが、この投与による容量負荷、あるいは人工髄液の作用により脳内頭蓋環境に変化を与える可能性がある。そこで人工髄液を前頭皮質に投与して、その前後のグルタミン酸濃度の変化を調べた。その結果、Fig. 6 に示すようにグルタミン酸濃度に変化はなく、また Fig. 7 に示すように摂食時のグルタミン酸濃度にも変化がなかったため、容量負荷あるいは人工髄液の作用はないと考えられた。

NMDA 受容体拮抗薬である MK801 を前頭皮質に投与すると前頭皮質のグルタミン酸濃度が低下したが、MK801 投与と同時に摂食させるとグルタミン酸濃度は上昇した (Fig. 8)。人工髄液と MK801 の関係 (Fig. 6) をみると、MK801 投与の方は咀嚼開始 10 分間の上昇がなく、摂食直後以降 (10 分以降) は人工髄液とほぼ同様の推移を示した。このことは切歯で固形餌を捕食し、噛み切る行為を MK801 が抑制したと考えられるが、MK801 自体がグルタミン酸濃度を低下させているので、その影響も否定できない。

一方、AMPA/KA 受容体拮抗薬である CNQX は摂食時のグルタミン酸濃度上昇を抑制した。これは咀嚼開始 10 分間の上昇、摂食直後以降 (10 分以降) の上昇の、いずれに対しても抑制した。これは AMPA/KA 受容体が摂食による上昇に関与していることを示唆している。Jedema ら²⁰⁾はストレス時のグルタミン酸濃度上昇は AMPA/KA 受容体に関与しているとしている。切歯での捕食・噛み切り、またそれ以降の臼歯で噛み砕き・すりつぶし・嚥下なども同様に AMPA/KA 受容体の関与が示唆されたことは興味深い。

結 語

前頭皮質のグルタミン酸濃度を咀嚼障害ラットで測定し、咀嚼障害が情動に及ぼす影響について検討した。

その結果、グルタミン酸濃度上昇は、切歯での捕食・噛み切りによる上昇と、臼歯で噛み砕き・すりつぶし・嚥下などによる咀嚼 10 分以降の上昇に分けられることが明らかとなった。またこれらの上昇には AMPA/KA 受容体に関与していることが示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲賜りました奈良

県立医科大学口腔外科学教室杉村正仁教授に心からの感謝の意を表しますとともに、御校閲、御助言を賜りました第 2 外科学教室 榎 壽右教授ならびに麻酔学教室古家 仁教授に深謝申し上げます。また本研究にご協力頂きました口腔外科学教室の御諸兄に感謝いたします。

文 献

- 1) 覚道幸男：歯と口腔の臨床生理。永末書店、京都、p570, 1978
- 2) 垂水 修：実験的咬合干渉が睡眠中の咀嚼筋活動に及ぼす影響。歯科医学。41：191-210, 1978.
- 3) 小川晴彦：実験的咬合干渉が咀嚼筋電図の時間的要素におよぼす影響。歯科医学。39：421-44, 1976.
- 4) 佐藤亨至、三谷英夫、マルコ・A・メヒア、伊藤正敏：ポジトロン CT による咀嚼時脳血流と咬合との関連。日矯歯誌。55：300-310, 1996.
- 5) 関雅寛：実験的咬合干渉が顎口腔系に及ぼす影響について一特に脳波について。補綴誌。36：968-979, 1992.
- 6) 吉川洋史：実験的咬合障害がラット前頭皮質ドーパミン放出に及ぼす影響。日補歯誌。44：284-291, 2000.
- 7) Ungerstedt, Ch. Forster, and: Brain Dialysis -A New In Vivo Technique for Studying Neurotransmitter Release and Metabolism. Neurosci. Lett. suppl. 10：493, 1982.
- 8) 加藤裕彦：歯科治療時の静脈内鎮静法が線条体ドーパミン代謝に及ぼす影響—ラット疼痛モデルによる検討。日歯心身。10：122-131, 1995.
- 9) 金子敦美、佐久間泰司：前頭皮質ドーパミン代謝に及ぼす麻酔中の侵害刺激および preemptive analgesia の影響。歯科医学。59：244-251, 1996.
- 10) Paxinos, G. and Watson, C. : The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed., Academic Press, New York, p10, 1986.
- 11) 篠田元扶：実験動物学 (田嶋嘉雄編)。朝倉書店、東京、p331, 1991.
- 12) 久米川正好：歯の解剖学入門 (赤井三千男編)。医薬薬出版、東京、p7, 1990.
- 13) Bertolucci, M., Sarrano, A. and Scatton, B. : Differential effect of forced locomotion, tail pinch, immobilization, and methyl-B-carboline carboxylate on extra-cellular 3,4-dihydroxyphenylacetic acid levels in the rat striatum, nucleus accumbens, and prefrontal

- cortex. *J. Neurochem.* **55** : 1208-1215, 1990
- 14) **Yoshioka, M., Matsumoto, M., Togashi, H. and Saito, H.** : Effect of conditioned fear stress on dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience lett.* **209** : 201-203, 1996.
- 15) **Jedema, H. P. and Moghaddam, B.** : Glutamatergic control of dopamine release during stress in the rat prefrontal cortex. *J. Neurochem.* **63** : 785-788, 1994.
- 16) **Moghaddam, B.** : Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex-comparison to hippocampus and basal ganglia. *J. Neurochem.* **60** : 1650-1657, 1993.
- 17) **Karreman, M. and Moghaddam, B.** : Effect of a pharmacological stressor on glutamate efflux in the prefrontal cortex. *Brain Research* **716** : 180-182, 1996
- 18) **Tucci, S., Rada, P. and Hernandez, L.** : Role of glutamate in the amygdala and lateral hypothalamus in conditioned taste aversion. *Brain Research* **813** : 44-49, 1998.
- 19) **Shinozaki, H.** : Pharmacology of the glutamate receptor. *Progress in Neurobiology* **30** : 399-435, 1988.