

実験的歯の移動が Streptozotocin 糖尿病マウスの MHPG, 血糖値, および脳内アミノ酸系神経伝達物質に及ぼす影響について

齋藤 祐一

岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座

(主任: 石川富士郎教授)

[受付: 1989年10月16日]

抄録: 糖尿病態下での矯正治療によるストレスの影響の一端を明らかにするため, 糖尿病マウスにおける脳内の 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), 血糖値, そして脳内アミノ酸系神経伝達物質に及ぼす実験的歯の移動処置の影響を検討した。

実験は体重約 30g の ddY 系雄性マウスに Streptozotocin を投与し, 糖尿病モデルを作製して行った。歯の移動は, 上顎切歯間にプラスチック片を挿入して行った。血糖値の測定は尾静脈から採血して行った。MHPG は線条体と視床下部, 脳内アミノ酸は線条体, 視床下部, 海馬, 大脳皮質について電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィーを用い測定した。

歯の移動処置は視床下部の MHPG レベルを糖尿病群でのみ増加させた。同様に, 血糖値においても, 糖尿病群にのみ上昇を認めた。歯の移動処置は, 正常および糖尿病群の視床下部と海馬において一部のアミノ酸系神経伝達物質レベルに影響を与えたが, その変化は脳部位により種類と方向が異なり, 一定ではなかった。線条体と大脳皮質では変化は認められなかった。

本実験の結果は歯の移動処置によるストレスの影響が, 糖尿病群においてより強く発現したことを示している。従って, 糖尿病患者に対して矯正治療を行うに際し, 一層の注意を払う必要があると思われる。

Key words : experimental tooth movement, MHPG, blood sugar, streptozotocin-induced diabetes, brain amino acid neurotransmitters.

緒 言

近年, 若年性の糖尿病患者が増加しつつあり^{1,2)}, それに伴ってそのような患者が歯科を受診する機会も多くなってきている。この場合の大きな問題の一つとして, 歯科治療がストレスとして働いた場合, 血糖値の変動をきたす危険

性があるが, 血糖値レベルに及ぼす矯正治療の影響についてはまったく検討が行われていない。

糖尿病患者の血糖値はストレスによってコントロール不良になることが知られている³⁾。一方, 中野⁴⁾は矯正治療に類似した実験的操作がマウスの中樞神経系に対してストレスとして作用したことを報告している。これらの報告より

Effects of experimental tooth movement on the levels of MHPG, blood sugar and brain amino acid neurotransmitters in normal and streptozotocin-induced diabetes mice.

Yuichi SAITO

(Department of Orthodontics, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020)

岩手県盛岡市中央通 1-3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 14 : 224-232, 1989

糖尿病患者に矯正治療を行った場合、治療によるストレスから血糖値の変動が惹起される可能性があることを示唆するものである。

しかしながら、これまで矯正治療において矯正力をストレスとして、その生体への影響を検討した報告は少なく¹⁾、中でも糖尿病状態下における血糖値と矯正治療との関係を検討した報告はない。

一般に、種々のストレスは中枢神経系の活動に影響を与え、その結果各種の脳内神経伝達物質の代謝を変えることが知られている⁵⁻⁸⁾。とくに、モノアミン神経伝達物質の一つであるノルエピネフリン (NE) の主要代謝物質の 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol (MHPG) レベルの変動はストレスとの相関がよく知られており、ストレス状態を知る上で最も良い指標の一つともなっている^{9,10)}。最近、Yoneda ら¹¹⁾ はストレスが MHPG 以外にもアミノ酸系神経伝達物質とされる γ-アミノ酪酸 (GABA) とグルタミン酸 (Glu) に影響を与えることを明らかにした。GABA, Glu, アスパラギン酸 (Asp), グリシン (Gly), タウリン (Tau) などのアミノ酸系神経伝達物質はモノアミン類やペプチドよりはるかに高い濃度で存在し、神経伝達物質の中では最も重要な働きをしていると考えられている^{12,13)}。その意味でストレスがアミノ酸系神経伝達物質にも影響をおよぼすことを初めて示した Yoneda ら¹¹⁾ の報告は興味深いものである。しかしながら、GABA と Glu 以外のアミノ酸系神経伝達物質とストレスとの関係については、まだ検討がなされていない。今回、著者は糖尿病マウスの血糖値と脳内アミノ酸系神経伝達物質に及ぼす実験的歯の移動処置の与えるストレスの影響について検討したので報告する。

実験方法

I. 実験動物

実験には体重約30gの ddY 系雄性マウス (静岡実験動物農場, 浜松) 143匹 (血糖値の測定用に1群それぞれ9匹~22匹 : 4群で72匹,

MHPG レベルの分析用に4群35匹, アミノ酸レベルの分析用に4群36匹) を用いた。マウスは室温 23 ± 2 °C, 湿度 50~65%, 12時間ずつの明・暗サイクル (明期 ; 7:00~19:00, 暗期 ; 19:00~7:00) に調節した部屋で飼育された。飼料は実験的歯の移動装置の脱落を避けるため、マウス・ラット用飼料「MF」(オリエンタル酵母) の粉末を用いた。

血糖値の測定, MHPG の測定, 脳内アミノ酸系神経伝達物質の測定を別々に行うため、それぞれについて以下の群を設定した。正常対照群 (以下 NC 群と略す), 正常なマウスに実験的歯の移動処置を施した正常実験群 (NF 群), 糖尿病状態にしただけの糖尿病対照群 (DC 群), それに歯の移動処置を行った糖尿病実験群 (DF 群) の4群である。

実験的糖尿病マウスは Streptozotocin (STZ : Sigma 社製) を予め pH=4.5 に調整した 0.1 規定 citrate buffer に投与直前に溶解し、体重 1 kg 当り 160mg を腹腔内投与して作製した。STZ の投与を行ったマウスは後述する実験的歯の移動装置を装着する前日に血糖値を測定し、高血糖状態を呈していることを確認した。正常状態の2群 (NC および NF 群) には citrate buffer (vehicle) のみを投与した。

II. 実験的歯の移動装置の装着

実験群 (NF および DF 群) に対する実験的歯の移動装置の装着は、STZ あるいは vehicle の投与後18日目にペントバルビタール (50mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、上顎切歯間に約 0.5 mm の歯間離開が得られるよう、プラスチック片を挿入し、オルソマイト・スーパーボンド (サンメディカル社製) で固定して行った。正常あるいは糖尿病の対照群 (NC, DC 群) については、麻酔のみの操作を行った。

糖尿病状態でストレスの影響が耐性を発現するかどうかを検討するため、歯の移動処置の反復実験を行った。すなわち、先に装着した 0.5mm のプラスチック片を除去した後、直ちに 1 mm のプラスチック片を新たに挿入し、

同様の固定を行った。

Ⅲ. 測定

血糖値の測定はマウス尾静脈より無麻酔下にて採血後、グルコースオキシダーゼ・ペルオキシダーゼ反応系による血糖測定用試験スティック(小玉社製)と専用の血糖測定器(GT-4320; 京都第一科学社製)を用いて行った。

実験的歯の移動処置,あるいは麻酔のみの処置を施行して2日後にマイクロウェーブ照射により屠殺後,脳をGlowinski and Iversenの変法¹⁴⁾に従って分割した。本研究において, MH PGの測定には線条体と視床下部の2部位を, またアミノ酸の測定には線条体, 視床下部, 海馬および大脳皮質の4部位を用いた。なお, 分割された脳組織は重量を測定した後, ascorbic acid oxidase (AAO) 溶液中で超音波破碎した。その後2規定の過塩素酸 (PCA) を加え, 15000 r.p.m. で15分間遠心分離し, 上澄を採り, 注入試料とした。なお, 脳内 MHPG レベルの測定は Murai ら¹⁵⁾の方法に従い, 電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC-ECD) を用いて行った。

脳内アミノ酸系神経伝達物質の測定は Murai ら¹⁶⁾の方法の変法により, ortho-phthalaldehyde-beta-mercaptoethanol (OPA) 反応を行った試料を HPLC-ECD に注入して行った。今回測定したアミノ酸は脳内に存在する多数のアミノ酸の内でも, 神経伝達物質として有力視されている Asp, Gly, グルタミン (Gln), Glu, Tau, GABA の6種である。

Ⅳ. 統計処理

実験により得られたデータは Student の t 検定, および Aspin-Welch の検定を用いて分析した。

実験結果

Ⅰ. MHPG レベル

正常群 (NC 群と NF 群) どうしの比較では

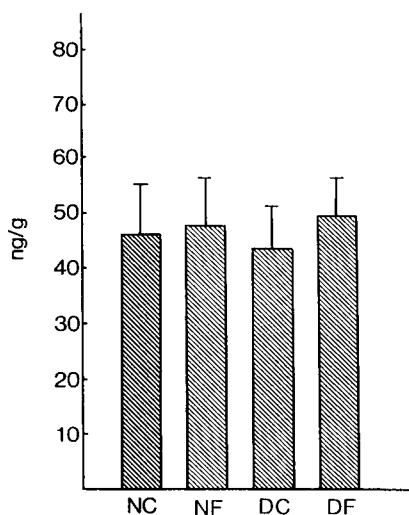


Fig.1 Effects of tooth movement on MHPG levels in striatum of normal and STZ-induced diabetes mice. Data represent mean \pm S.D. (n = 7 - 10). NC, normal mice without force as experimental tooth movement; NF, normal mice with force; DM, diabetes mice without force; DF, diabetes mice with force.

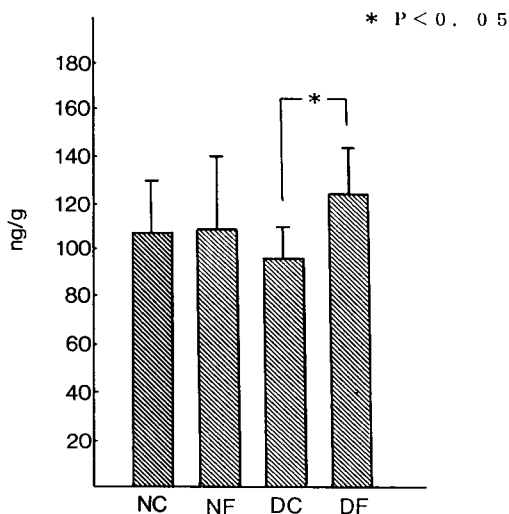


Fig.2 Effects of tooth movement on MHPG levels in hypothalamus of normal and STZ-induced diabetes mice. Data represent mean \pm S.D. (n = 7 - 10). NC, normal mice without force as experimental tooth movement; NF, normal mice force; DM, diabetes mice without force; DF, diabetes mice with force. * P < 0.05

線条体および視床下部の2部位とも、実験的歯の移動という物理的ストレスを負荷したことによるMHPGレベルへの有意な変化は認められなかった (Fig. 1)。

糖尿病群 (DC群とDF群) どうしの比較では線条体のMHPGレベルがDF群でやや増加傾向を示したが、有意ではなかった。これに対し、視床下部では有意な増加が認められた ($p < 0.05$) (Fig. 2)。

II. 血糖値

1. 正常群について

NC群の血糖値は実験開始前に最低値を示し、(121.4 ± 18.3mg/dl, 平均値 ± 標準偏差) その後5日間の測定では最高値が135.9 ± 13.9mg/dlと安定していた (Fig. 3)。

NF群の測定でも実験開始前に136.8 ± 17.5 mg/dlと最高値を示し、その後最低でも129.5 ± 17.5mg/dlと大きな変動は認められなかった。なお、NC群とNF群の間の血糖値には統計学的に有意差は認められず、実験的歯の移動処置によると思われる血糖値への影響は認められなかった。

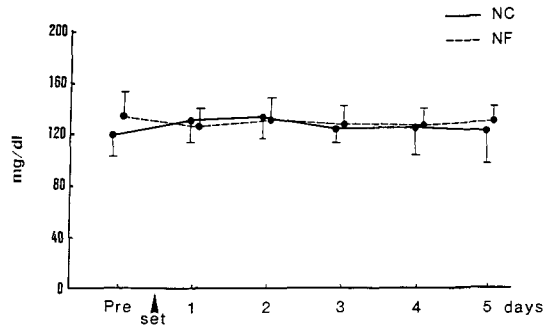


Fig.3 Time course of blood sugar levels in mice with and without application of force as experimental tooth movement. Data represent mean ± S.D. (n = 19-22). "set" indicates application of force. "Pre" indicates blood sugar levels before application of force. NC, normal mice without force ; NF, normal mice with force.

2. 糖尿病群について

DC群の血糖値は実験開始前が最低の442.8 ± 68.1mg/dlで、その後5日間の間には少しずつ上昇する傾向を示したが、最高値は458.6 ± 21.8mg/dlであり、その変動範囲は小さく、実験期間中、高血糖状態を維持した (Fig. 4)。

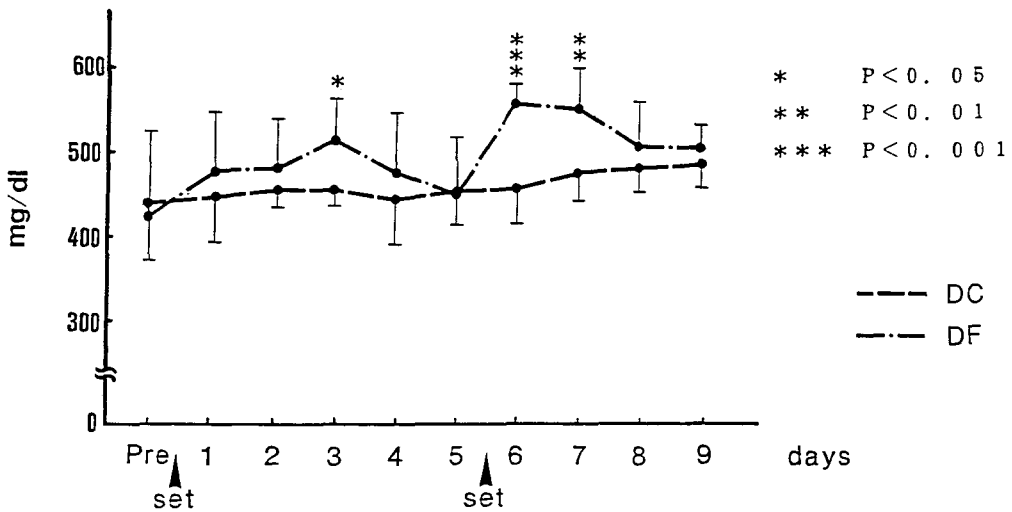


Fig.4 Time course of blood sugar levels in STZ-induced diabetes mice with and without application of force as experimental tooth movement. Data represent mean ± S.D. (n = 9-22). "set" indicates application of force. "Pre" indicates blood sugar levels before application of force. DC, diabetes mice without force ; DF, diabetes mice with force.

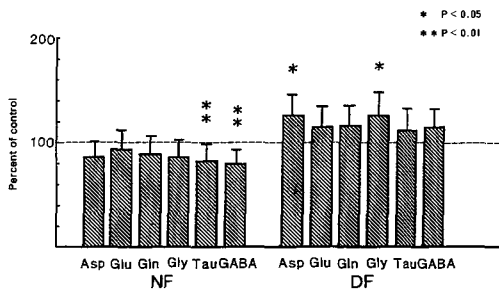


Fig.5 Effects of tooth movement on the levels of neurotransmitter amino acids in hypothalamus of normal and STZ-induced diabetes mice. NF and DF are compared to NC and DC, respectively. Data represent mean \pm S.D. % of the control (control = 100%). (n = 7-13). NC, normal mice without force as experimental tooth movement ; NF, normal mice with force ; DM, diabetes mice without force ; DF, diabetes mice with force.

これに対し、DF群の血糖値は実験的歯の移動処置前では $428.3 \pm 104.4 \text{ mg/dl}$ であったのに対し、処置後1日目では $481.5 \pm 68.4 \text{ mg/dl}$ と上昇し、同じ1日目のDC群のそれより約 30 mg/dl ほど高い値を示した。さらに、3日目ではDC群 $458.1 \pm 23.1 \text{ mg/dl}$ に対して、DF群 $517.5 \pm 49.5 \text{ mg/dl}$ と約 60 mg/dl も高い値を示した。この値は危険率5% ($p < 0.05$) で有意であることが認められた。

以上のように、DF群においては第1日目の歯の移動処置により血糖値は一旦有意な上昇を示したが、4日目には下降し、5日目にはほぼ処置前の血糖値に回復し、DC群の血糖値とほぼ等しい値となった。

3. 糖尿病群の歯の反復移動処置について

DC群およびDF群に対して1回目の歯の移動処置後5日目に、2回目の処置を行ったところ、血糖値はその翌日再び上昇し、6日目 ($p < 0.001$), 7日目 ($p < 0.01$) ではDC群とDF群の間に有意差が認められた。9日目ではDC群の血糖値とほぼ同程度の値となった (Fig. 4)。

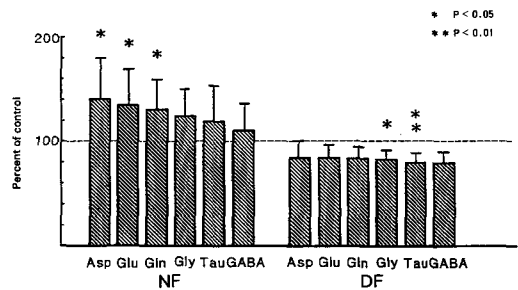


Fig.6 Effects of tooth movement on the levels of neurotransmitter amino acids in hippocampus of normal and STZ-induced diabetes mice. NF and DF are compared to NC and DC, respectively. Data represent mean \pm S.D. % of the control (control = 100%). (n = 7-13). NC, normal mice without force as experimental tooth movement ; NF, normal mice with force ; DM, diabetes mice without force ; DF, diabetes mice with force.

Ⅲ. 脳内アミノ酸系神経伝達物質

正常および糖尿病の両群から摘出した視床下部と海馬において、一部の脳内アミノ酸系神経伝達物質レベルに実験的歯の移動処置による影響とみられる変化が認められた。

しかしながら、変化を示したアミノ酸の種類と変化の方向は脳部位の違いにより異なり、一定ではなかった。

1. 視床下部

NC群の脳内レベルに対し、NF群ではTauとGABAが危険率1% ($p < 0.01$) の有意差をもって減少した。また、DC群に対しDF群ではAspとGlyが増加 ($p < 0.05$) していた (Fig. 5)。

2. 海馬

正常群を比較すると、Asp, Glu, Glnが増加し ($p < 0.05$), 糖尿病群ではGly ($p < 0.05$) と、Tau ($p < 0.01$) が減少していた (Fig. 6)。

3. 線条体

今回測定を行った6種のアミノ酸については有意な変化は認められなかった。

4. 大脳皮質

今回測定を行った6種のアミノ酸については有意な変化は認められなかった。

考 察

本実験を行うにあたり、歯の即時移動量は、切歯間離開量としての歯の移動距離と歯に作用する実験的矯正力との関係から検討した。その結果、0.5mmの離開量では約80g、1mmでは約320gの力が切歯に作用していた。しかし、1mmの歯間離開を行う際に1/4に切歯の破折をきたしたため、即時の離開は困難であると思われた。最初に0.5mmの移動を行い、後にさらに0.5mm広げ、計1mmの移動を行うにあっては問題がないと思われた。2回目の処置として1mmの移動を行った際、切歯には約70gの力が作用していた。

I. MHPG レベル

実験的歯の移動の力が切歯に作用した場合、マウスにとってどれほどのストレスとなっているのかの問題である。一般に、ストレスの指標として、その関係が大きいといわれているNEの代謝物質であるMHPGが考えられている^{9,10)}。このようなことから、本実験においては、切歯の移動によるストレスの指標にMHPGを測定して検討した。

本実験において、切歯の0.5mmの歯間離開処置が正常群のMHPGレベルに変化を起さなかったことから、今回の処置はストレスとして軽度であると考えられた。

しかし、糖尿病群のMHPGレベルについてみると、視床下部においては有意な増加を示し($p < 0.05$)、線条体でも増加傾向を示していた。このことから、正常群よりも糖尿病群においては実験的歯の移動というストレスをより強く捉えていることが示唆される。

また正常および糖尿病の対照群どうしを比較すると、線条体および視床下部のMHPGレベルに変化が認められなかったことから、糖尿病状態になったことによるMHPGレベルへの影響はなかったと考えられる。

II. 血糖値

1. 正常群について

ここで正常2群、すなわちNC群とNF群の間には血糖値に有意な差は認められなかったことから、正常なマウスは本実験で行った実験的歯の移動によるストレスの影響を血糖値に反映しない恒常性をもっていると考えられる。

2. 糖尿病群について

DF群の血糖値は実験的歯の移動処置前に比べ処置後1日目、2日目と高くなる傾向を示し、3日目でこの値はDC群に対し有意であることが認められた($p < 0.05$)。したがって正常と異なり、糖尿病状態のマウスにとっては本実験で行った実験的歯の移動によるストレスの影響が大きく、恒常性を越えて血糖値を上昇させたと考えられる。

3. 糖尿病群の歯の反復移動処置について

ストレスにより動物におこる糖尿病状態は持続性がないことが報告されていることから³⁾、歯の移動処置を反復した場合血糖値の変動に耐性が発現するかどうかを検討した。

1回目の歯の移動処置から3日目で血糖値はピークに達したが、2回目の処置ではその翌日にピークに達し、立ち上がりの早い変化を見せた。また、この変化は1回目よりも大きな上昇をみせたが、対照群とほぼ同じレベルに落ち着くまでに要した日数はあまり変らなかった。したがって、2回目の処置により、初回よりも大きな血糖値の変動が生じた結果から、ストレスによる血糖値の変動に耐性は発現しないものと考えられる。

ヒトを用いた研究から、矯正力を施された歯は誘発刺激に対して疼痛域値の低下を示し、この低下は矯正力開始3時間後から始まり、1~2日後に最も低下し、およそ1週間続くことが報告されている¹¹⁾。この疼痛域値低下の経時的な変化のパターンは、本実験でみられた血糖値レベルの変動の経時的パターンと類似している。したがって、本実験におけるストレスも疼痛性のストレスである可能性が考えられる。

実験的歯の移動装置によるストレスが真に歯

の移動からではなく、装置の存在による口腔内の違和感、食事の摂取困難としての二次的なストレスとなっている可能性が考えられる。そこで、歯間離開を行わずに同様の違和感を与えるようなダミーを装着する予備実験を、今回の一連の実験結果からストレスに対してより敏感であると思われた糖尿病群にのみ追加して行ったが、血糖値の有意な上昇は認められなかった。以上の結果から、血糖値に変動をきたした場合、本実験のストレスは歯間離開として働く力そのものであると考えられる。

Ⅲ. 脳内アミノ酸系神経伝達物質

矯正力あるいは実験的矯正処置を行った場合、血糖値に影響を与える要因は物理的的刺激だけではない。すなわち、糖尿病患者は心理的な要因がコントロールに影響するところが大きく¹⁸⁾、矯正治療は精神的にもストレスとなっている可能性も大きい¹⁹⁾。矢田部-Guilford personality test や Cornell Medical Index より精神的側面と血糖値との相関を見た報告もあることから^{20,21)}、矯正治療が独特な精神面の変化をもたらす、その精神面から血糖値を始めとした糖尿病の全身的なコントロール等に影響してくる可能性が考えられる。しかしながら、この点についての検討は、多くの社会的要因やパーソナリティーなどが複雑に関連しているため、容易なことではない。そこで、矯正治療が精神面へどのように反映するかを考える前に、歯を移動するという物理刺激としてのストレスを脳の中でどのように生体がとらえているかという点を明らかにする必要があると思われる。そこで、本研究において、最近ストレスとの関係が指摘されているアミノ酸系神経伝達物質の変化を検討することは意義が大きい。

今回の実験で摘出した脳の4部位のうち、視床下部と海馬において、ある種の脳内アミノ酸系神経伝達物質レベルに実験的歯の移動処置の影響とみられる変化が認められた。視床下部における Asp と Gly は、NC 群と NF 群では減少傾向を示したが、実験群では有意に増加を示し

た ($p < 0.05$)。海馬においても正常群で変化の無かった Gly と Tau が糖尿病群では歯の移動処置により減少していた。これらの結果は、糖尿病状態では中枢神経系におけるストレスの感受性が高くなっている可能性を示しているように思われる。

脳内アミノ酸系神経伝達物質の中で、ストレスと最も直接的に関与するとして最近注目されているのが GABA である。高圧状態曝露ストレスでは GABA が増加することが報告されており²²⁾、拘束ストレスにより視床下部と線条体での GABA が増加し、Glu が減少すると報告されている。そのなかで、疼痛によるストレスに対しては、GABA が敏感に反応、変動するといわれている¹¹⁾。逆に、ホルマリンの皮下注射による疼痛ストレスで GABA が減少したという報告もある²³⁾。今回用いた実験的歯の移動処置では、NF 群における視床下部の GABA レベルは NC 群に比べ減少 ($p < 0.01$) していたが、DC 群に比べて DF 群ではやや増加する傾向こそあれ、有意差は認められなかった。このことは正常群と糖尿病群ではほぼ正反対の反応を示したことになる。実験的歯の移動処置がおそらく疼痛を伴うストレスであることは推定できるが、前述のように単に疼痛ストレスと言っても GABA レベルは様々な変化を示すため、この処置はストレスとして特異なものであると思われる。

拘束ストレスによって視床下部と線条体の Glu が減少するという報告があったが¹¹⁾、今回の実験的歯の移動による結果はそれとやや異なっていた。すなわち、視床下部では NC 群に対して NF 群の Glu レベルはやや減少傾向を示し、DC 群に対する DF 群のレベルは逆に増加の傾向を示した。しかしながら、これらの増減は共に有意なものではなかった。したがって、GABA の結果から実験的歯の移動処置は疼痛ストレスとしても特異なものであり、Glu の結果からも拘束ストレスとは異なるものと思われる。同時に Asp と Gly の結果からは正常群に比べて糖尿病群では中枢神経系の歯の移動とい

うストレスに対する感受性が高くなっている可能性が考えられる。

その他にも視床下部で正常群の Tau の減少、海馬での正常群の Asp, Glu, Gln の増加などは正常群のみに存在し、糖尿病群では認められない変化であった。これらについては現在のところ解釈が困難であるが、正常群と糖尿病群ではストレスの捉え方に差があるためとも考えられる。すなわち、本実験における実験的歯の移動が、ストレスの有力な指標である脳内の MHPG レベルを正常群において変化させない軽度のストレスであったにもかかわらず、STZ 糖尿病マウスの血糖値を上昇させたことは、ストレスの影響が糖尿病状態においては、より強く発現したことを示している。また、正常群の MHPG レベルを変化させなくとも、糖尿病群の MHPG レベルを増加させていたことから、やはり糖尿病状態は歯の移動というストレスに対し、過敏に反応することが示唆される。

結 論

本実験において、実験的歯の移動処置は STZ 糖尿病マウスにおいて血糖値の上昇と一部の脳

内アミノ酸系伝達物質レベルの変動を発現させた。一方、このような変動は正常群マウスでは発現しなかった。

本実験の結果から、矯正治療が糖尿病患者にあっては血糖値の調整を不良にし、脳に対して何等かの変化を引き起こす可能性が示唆される。ゆえに、矯正治療を行うにあっては健常者とは異なったより一層の注意を払う必要があると思われる。さらには、糖尿病患者の場合、矯正治療を行う前提として血糖値の管理が絶対条件であり、十分に病状の管理された者であっても矯正治療中は血糖値の自己測定を併用する等の内科的管理が不可欠であると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜った岩手医科大学歯学部歯科矯正学講座の石川富士郎教授、亀谷哲也助教授、ならびに同大学歯学部歯科薬理学講座の伊藤忠信教授、村井繁夫助教授、斉藤弘子助手の御協力に深謝いたします。

なお、本論文の要旨の一部は平成元年10月5日、第48回日本矯正歯科学会（金沢）において発表した。

Abstract : In order to clarify the influence of orthodontic therapy on patients with diabetes, the effect of experimental tooth movement on the levels of 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG), blood sugar and brain amino acid neurotransmitters, was examined using normal and streptozotocin (STZ)-induced diabetes mice of the male ddY strain, weighing about 30g. On the 18th day after administration of STZ (160mg/kg, i.p.) or vehicle to the mice of each group, a plastic chip, 0.5mm in diameter, was put between the upper incisors and fixed with resin for the purpose of tooth movement. When the fluctuation in their blood sugar levels became stable, a plastic chip, 1.0mm in diameter, was put between the teeth by the same procedure. A blood sugar sample collected from the tail vein was measured, using the glucose oxidase-hexokinase method. On the 2nd day after treatment for tooth movement, MHPG in the corpus striatum and hypothalamus, and amino acid neurotransmitters (aspartate, glutamate, glutamine, glycine, taurine, gamma-aminobutyric acid) in the corpus striatum, hypothalamus, hippocampus and cerebral cortex of the normal and STZ-induced diabetes mice were measured, using the HPLC-electrochemical detection method. The MHPG levels in the hypothalamus of the STZ-induced diabetes mice, with the treatment for tooth movement, significantly increased, but did not increase in normal mice with the above treatment. The blood sugar levels also showed the same patterns. The treatment for tooth movement exerted an influence on the levels of amino acid neurotransmitters in the hypothalamus and hippocampus but not in the corpus striatum and cerebral cortex of the STZ-induced diabetes mice.

These results indicate that the treatment for tooth movement in the STZ-induced diabetes mice produces an increase in the levels of MHPG, blood sugar and brain amino acid neurotransmitters, and suggest that in patients with diabetes, orthodontic therapy may exert some stress.

文 献

- 1) 松浦信夫, 福島直樹, 三上裕平, 日比逸郎, 田苗陵子, 土屋裕, 北川照男, 丸山博, 一色玄 : 本邦における小児 IDDM の実態, 糖尿病, 27 : 436, 1984.
- 2) 武田倬, 倉橋明男, 村上功, 久野悟, 徳盛豊, 池田匡, 富長将人, 真柴裕人 : 鳥取県の小・中学生における10年間の糖尿病の頻度の推移, 糖尿病, 26 : 298, 1983.
- 3) 後藤由夫 : 糖尿病, 細谷憲政編 : 新病態栄養学双書第5巻, 第一出版, 東京, 15-32, 1982.
- 4) 中野錦吾 : ストレッサーとして歯間離開処置を行ったマウスの自発運動と脳内モノアミン神経伝達物質の変化について, 日本歯科心身医学雑誌, 2 : 38-45, 1987.
- 5) Biggio, G., Concas, A., Mele, S. and Corda, M.G. : Changes in GABAergic transmission induced by stress, anxiogenic and anxiolytic β -Carbolines. *Brain. Res. Bull.* 19 : 301-308, 1987.
- 6) Manev, H. and Pericic, D. : Hypothalamic GABA system and plasma corticosterone in ether stressed rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 18 : 847-850, 1983.
- 7) Biggio, G., Corda, M.G., Concas, A., Demontis, G., Rossetti, Z. and Gessa, G.L. : Rapid changes in GABA binding induced by stress in different areas of the rat brain. *Brain. Res.* 229 : 363-369, 1981.
- 8) Skerritt, J.H., Trisdikoon, P. and Johnston, G.A.R. : Increased GABA binding in mouse brain following acute swim stress. *Brain. Res.* 215 : 398-403, 1981.
- 9) 田中正敏, 河野康子, 中川良一, 長崎信行 : ラット脳内各部位のノルアドレナリン代謝に及ぼす拘束ストレスの影響, 精神薬療基金研究年報, 11 : 103-113, 1979.
- 10) 田中正敏, 河野康子, 中川良一 : ストレス状況に対する脳内各部位のノルアドレナリンニューロンの経時的部位特性, 精神薬療基金研究年報, 12 : 45-23, 1980.
- 11) Yoneda, Y., Kanmori, K., Ida, S. and Kuriyama, K. : Stress-induced alterations in metabolism of γ -amino-butyrac acid in rat brain. *J. Neurochem.* 40 : 350-356, 1983.
- 12) Blanco, J.M., Yusta, B. and Cordoba, F. : Differential distribution of neurotransmitter amino acids from the limbic system of aggressive and non-aggressive bull strains. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 25 : 71-75, 1986.
- 13) Chapman, A.G., Halsey, M.J., Hart, G.P., Luff, N.P., Meldrum, B.S. and Smith, B.W. : Regional amino acid concentration in the brains of rats exposed to high pressures. *J. Neurochem.* 47 : 314-317, 1986.
- 14) Glowinski, J. and Iversen, L.L. : Regional studies of catecholamines in the rat brain. *J. Neurochem.* 13 : 655-669, 1966.
- 15) Murai, S., Saito, H., Masuda, Y. and Itoh, T. : Rapid determination of norepinephrine, dopamine, serotonin, their precursor amino acids and related metabolites in discrete brain areas of mice within 10 minutes by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Neurochem.* 50 : 473-479, 1988.
- 16) Murai, S., Nagahama, H., Saito, H., Miyate, H., Masuda, Y. and Itoh, T. : Very rapid assay of gamma-aminobutyric acid in mouse brain regions within 3 minutes by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Pharmacol. Methods.* 21 : 115-121, 1989.
- 17) 山崎健一, 柴田恭典, 柴崎好伸, 福原達郎 : 矯正学的歯の移動に伴う疼痛域値の性質について, 日矯歯誌, 42 : 528, 1983.
- 18) 岡田奏二, 宮井陽一郎, 大藤眞 : 心理的ならびに代謝的不安定を伴った青年糖尿病へのアプローチ, 糖尿病, 25 : 831-836, 1982.
- 19) 猪股恵美子, 小早川志津子, 斎藤祐一, 村上昌子, 三浦廣行, 亀谷哲也, 石川富士郎 : 矯正治療受診経験を通して, 動的処置とそれに付随する諸問題に関する臨床的考察, 日矯歯誌, 47 : 651, 1988.
- 20) 田嶋尚子, 井出幸子, 南信明, 山田治男, 池田義雄, 種瀬富夫, 阿部正和, 高師彰子, 笠原洋勇 : 若年性糖尿病に関する研究第9報, その精神的側面とコントロール状態, 糖尿病, 25 : 401, 1982.
- 21) 田嶋尚子, 井出幸子, 南信明, 山田治男, 池田義雄, 阿部正和, 高師彰子, 笠原洋勇 : 青年発性糖尿病の精神側面, 特に血糖自己管理症例について, 糖尿病, 25 : 1191-1199, 1982.
- 22) Elekes, I., Pathy, A., Lang, T. and Palkovits, M. : Concentrations of GABA and Glycine in discrete brain nuclei. Stress induced changes in the levels of inhibitory. *Neuropharmacol.* 25 : 703-709, 1986.