

鹿児島大学歯学部紀要

Annals of Kagoshima University Dental School

Volume 20

2000

— 目 次 —

歯科におけるサイコロロジーとその応用.....	井 上 勝一郎... 1
歯周病における歯肉上皮細胞のはたらき.....	和 泉 雄 一... 5
心理療法における共感の諸相.....	梶 原 和 美...19
ラット食餌性リズムとニューロペプチドY.....	吉 原 俊 博...29
1998年度鹿児島大学歯学部 SCI 発表論文リスト.....	39



鹿 歯 紀

Ann. Kagoshima Dent.

鹿児島大学歯学部紀要投稿規定

1. 本誌は歯科医学の研究や教育に関して特定のテーマに基づき、総説あるいは啓蒙的・解説的な論文を主体に掲載する。本学部の教官は下記の規定に従い、誰でも投稿することが出来る。投稿論文の採否は、編集委員会が決定する。
2. 本誌は年1回発行する。
3. 論文の掲載は受理の順とする。ただし編集委員会より特に依頼した原稿については、別に委員会が定める。
4. 掲載料は無料とし、別刷50部を贈呈する。
5. 和文原稿はA4版またはB5版400字詰め原稿用紙を用いて書き、英文原稿はA4版用紙に10ピッチ、ダブルスペースでタイプする。別にコピー部をつける。原稿をワープロで作成した場合は、フロッピーディスクをつける。
6. 表紙(原稿第一枚目)には、1)表題、2)著者名、3)所属、4)欄外見出し(和文25字以内)、5)図表の数、6)原稿の枚数、7)別刷請求部数(朱書)、8)編集者への希望などを書く。
7. 英文抄録(Abstract)をつけ、その表紙には、1)タイトル、2)著者名、3)所属、4)Key words(5 words以内)、5)抄録本文はA4版タイプ用紙で250語以内とする。
8. 和文中の外国文字はタイプとし、和綴りにするときは片かなとする。イタリック指定をしたいところは、アンダーラインを引きその下にイタリックと書く。動物名などは原則として片かなを用いる。単位及び単位記号は、国際単位系による。
9. 本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定する。
10. 項目分は、I, II, ……さらにA, B……さらに1, 2……さらにa, b……というように分ける。
11. 文献表の作り方
 - 1) 本文中に文献を引用するときは文中の該当する箇所または著者名の右肩の引用の順に従って、番号を付ける。3人以上連名の場合は、“ら”または“et al.”を用いる。
例1: 前田ら³⁾によれば……
例2: Hodgkin & Huxley¹⁾によれば……
 - 2) 末尾文献表は引用の順に整理し、本文中の番号と照合する。著者名は、et al. と略さず全員を掲げる。
- 3) 雑誌は著者:表題、雑誌名、巻、頁(始-終)、西暦年号の順に記す。
例1: 3) 前田敏宏, 渡辺 武, 水野 介, 大友信也: B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体. 細胞工学, 1, 39-42. 1982
例2: 1) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F.: The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. (Lond.), 116, 473-496. 1952
- 4) 単行本は著者名, 書名, 版数, 編集名, 章名, 引用頁, 発行所, その所在地の順に記す。論文集などの場合は雑誌に準じるが, 著者名: 章名, 書名, 版数, 編集名, 引用頁, 発行所, 所在地, 西暦年号の順に記す。
例1: 金子章道: 視覚; 感覚と神経系(岩波講座現代生物化学8), 初版, 伊藤正男編, 38-57, 岩波書店, 東京, 1974
例2: McElligott, J. G.: Chap13, Long-term spontaneous activity of individual cerebellar neurons in the awake and unrestrained cat., In: Brain Unit Activity during Behavior, 1st ed., M., I. Phillips, Ed., 197-223, Charles C. Thomas, Springfield, 1973
- 5) 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献及びその引用頁を明らかにし, “より引用”と明記する。
- 6) 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従い, 決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧(1969, 日本医学図書館協会編, 学術出版会)またはIndex Medicusによる。これらにないものについては, 国際標準化機構の取り決めISO R4(ドクメンテーションハンドブック, 1967, 文部省, 大学学術局編, 東京電気大学出版局, 39-42頁参照)に従う。

12. その他

集会などの内容紹介, 海外だより, ニュース, 討論, 意見, 書評, 随筆など歯科医学または歯科医学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎する。全て図表, 写真などを含めて400字詰め原稿用紙5枚以内にまとめる。但し, 採否は編集委員会が決定する。

編集委員

井上 勝一郎 小 椋 正
笠原 泰夫 長 岡 英一
(50音順)

歯科におけるサイコロロジーとその応用

井上勝一郎

鹿児島大学歯学部歯科理工学講座

1. はじめに

以前、同誌で“歯科材料のレオロジー”について記述したことがある。そこでは主として、歯科における有機系材料の物性を分子論的見地から検討していく場合にはレオロジーが、有力な手段になることを説明した¹⁾。今回は、その際紙面の都合で触れることができなかったサイコロロジー (psychorheology) とその歯科領域への応用について記述することにする。

当教室では長年、「歯科材料のレオロジー」というテーマをかかげて、印象材、義歯床用レジン、歯冠用レジン、充填用レジン、義歯床用軟性裹装材、レジンセメント、根管充填材 (シーラーを含む) などの多くの有機系材料を対象に、臨床での取扱い (環境因子) を考慮してそれぞれの材料のレオロジー的挙動を調べ、個々の材料の構造と結びつけて検討してきた。ポリマーをベースにした材料では金属材料と異なり、室温付近での粘性が極めて低いため、いかなるタイムスケールでその挙動をとらえるかによって、挙動の解釈は大きく異なってくる。また、温度や水分などの環境因子の作用によってもその挙動は大きく変化する。十数年前までは、個々の材料の使用目的を考慮して測定条件の設定を行い、レオロジー的性質の計測を行う一方、口腔内組織 (軟組織や硬組織) のレオロジー的性質 (もっぱらバイオレオロジーの分野で取り扱われるもの) も合わせて計測し、両者のずれをもとに、個々の材料のあるべき挙動について検討し、明らかにしてきた²⁻⁸⁾。しかし、こうした材料も最終的には歯科医師あるいは患者の厳しい評価を受けることになる。したがって、近年ではこの分野に関するデータの収集につとめている。今回の表題を「歯科におけるサイコロロジーとその応用」としたのもこうした理由からである。

2. レオロジーとサイコロロジー

レオロジーについては、ご存知のように流動学と訳され、材料に加わる力とそれによって生じるひずみを、時間との関係で調べ変形 (あるいは流動) の起こり方を物質の構造と結びつけて解釈していく学問である。

印象材ペーストやアクリル系軟性裹装材練和物のように液体的要素の極めて大きい材料の挙動をうまく表現する式として下記の Nutting の式がある^{9,10)}。

$$\psi = P^{\beta} \gamma^{-1} t^{\alpha}$$

但し、 P は応力、 γ はひずみ、 α, β はそれぞれ定数であるが、この式は複雑な物質の変形と流動を記述するのに極めて便利で、例えば、 $\alpha=0, \beta=1$ とおくとフック弾性を表す式 ($\psi = P\gamma^{-1}$) となり、 $\alpha=1, \beta=1$ とおくとニュートン粘性を表す式 ($\psi = P\gamma^{-1} t$) となる。さらに、この式では α, β を適当に与えることによって、非フック弾性、非ニュートン粘性、粘弾性変形、チクソトロピー、ダイラタンシーなど歯科に関係深い殆どの有機系材料のレオロジー的挙動を記述することもできる。

さて、サイコロロジー (心理学レオロジー) という言葉は、イギリスの G. W. Scott Blair 博士によって初めて提唱されたもので、人間の力学的感覚 (皮膚感覚を通しての弾性感覚、粘性感覚) を感覚心理学の立場から解析しようとしたものである^{11,12)}。博士は、チーズの硬さについて研究し、指による感覚とチーズから受けるレオロジー的刺激との関連について調べた。この拠所となったのは Weber-Fechner の法則である。この法則は、感覚の増し高 (ΔE) が弁別閾 (ΔR) と刺激強度 (R) との比、即ち $\Delta R/R$ に比例するというもので、弁別閾という間接的な手段を用いて感覚を表そうとしたものである¹³⁾。これに対し、感覚の直接的な量判断を被験者自身に求めようとした

ものもある。Stevens のべき関数の法則と呼ばれるもので $E = aR^b$ で表される。この法則では、感覚の大きさ (E)、刺激強度 (R) をそれぞれ対数表示すると、それらの間には直線関係が成り立つというものである¹⁴⁾。

$$\ln E = \ln a + b \ln R$$

これら二つの法則はいずれも人間の力学的感覚と刺激強度とを結びつけたものである。

G. W. Scott Blair 博士によれば、人間の力学的感覚量と物質のレオロジー的性質 (レオロジー的刺激) とを結びつけるには、Nutting の式が最も有用であるとした。そして、人間の感覚は単純に弾性率や粘性率のディメンジョンでは表せず、もっと複雑で総合的な量であるとしている。

3. 印象材への応用

アルジネート印象材は、歯科医師、歯科衛生士らの手によって練和され、トレーに盛り、患者の口腔内へ運ばれる。この際、印象採得しやすいか否かは、練和物ペーストの硬さによって判別することになる。そこで、次のような実験を試みた。経験年数4年以上の若手歯科医師17名を対象に、17種類のアルジネート印象材を練和 (個人差をなくすため練和は機械練和と) し、既製の網トレー上に盛り、実習用顎模型へ圧接させる操作を行わせた。そしてその過程で実際の臨床をイメージしてペーストの硬さを丁度よい、硬すぎる、軟らかすぎるの3段階で判別 (判断) させた。一方、練和開始から歯科医師による判別時までの時間、ペーストの粘性 (図1,2) がどのように変化するかを調べ、判別結果と対比させた。その結果、図3に示すように、丁度よいと判別した比率 (P%) と粘性の間に分散がみられ、好みの粘性域があることがわかった。この曲線のピーク位置での粘性を規準にし、P% の対数 ($\ln P$) と粘性係数の対数 ($\ln \eta_a$) (4) 間には直線関係 (図4) がみられ、Stevens の法則にもあてはまる¹⁴⁾。これらのことは、歯科医師はそれぞれの経験から、口腔内で使用する場合の適切なペーストの粘性範囲 (稠度) を弁別していると考えられよう。このような情報は、材料開発を志す者にとっては有用であると考えられる。

4. 義歯への応用

サイコロロジー的な考え方は、義歯のような製作物についても応用できる。総義歯に頼っている患者が

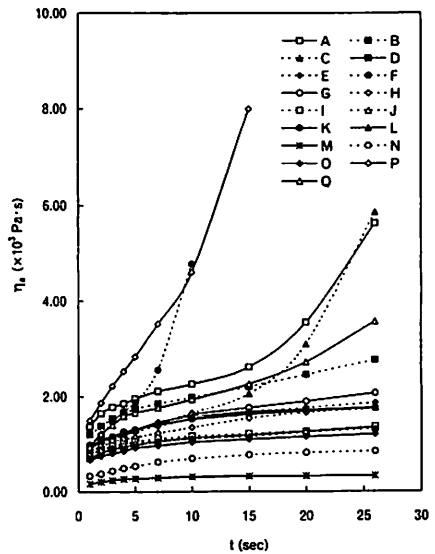


図1 練和開始後48秒からの時間経過に伴う見かけ粘度係数の変化¹⁴⁾

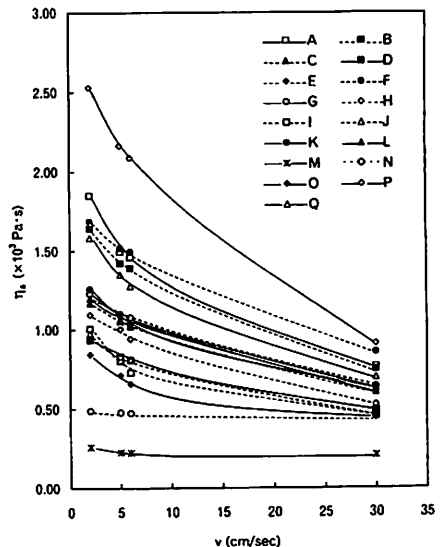


図2 圧接速度に対する見かけ粘度係数の変化¹⁴⁾

弾性体あるいは粘性体をどのように弁別するかを、上下顎とも健全な歯を持つ人の場合と比較した例を紹介しよう。弁別に使用する材料として、弾性率がわずかず異なるゴム系材料 ($E = 11.9 \sim 84.4 \text{ MPa}$) 6種類とフィラーを加えて粘度を少しづつ変えたシリコンオイル系材料 (ペースト) 6種類を準備した。ゴム系材料の弾性率は、ソフトキャラメルからハードキャン

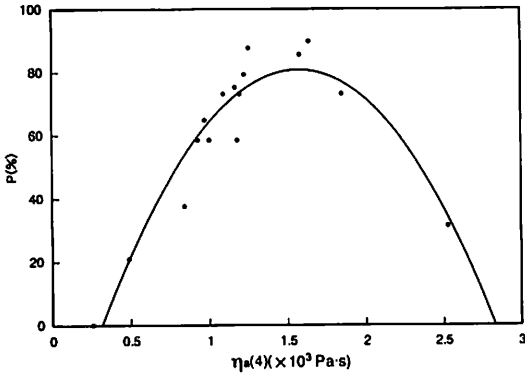


図3 歯科医師による弁別Pと見かけ粘度 $\ln \eta_0(4)$ の関係¹⁴⁾

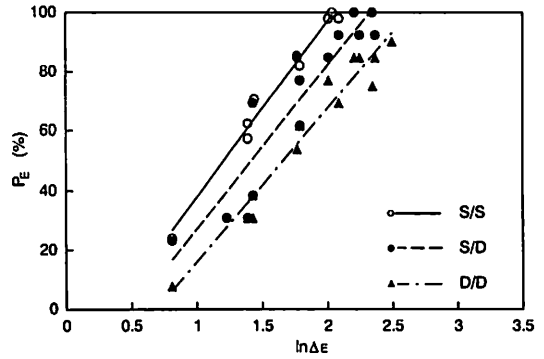


図5 10秒間軽く咬むことによって決めた弾性体の弁別¹⁶⁾

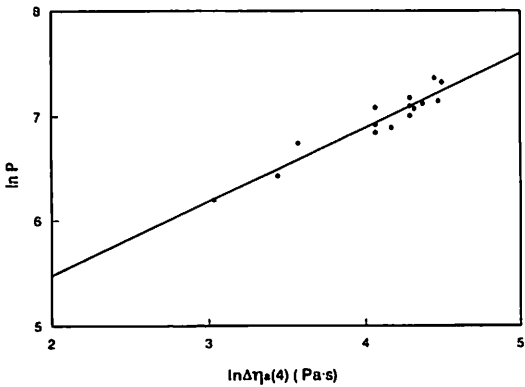


図4 $\ln P$ と $\ln \Delta \eta_0(4)$ との関係¹⁴⁾

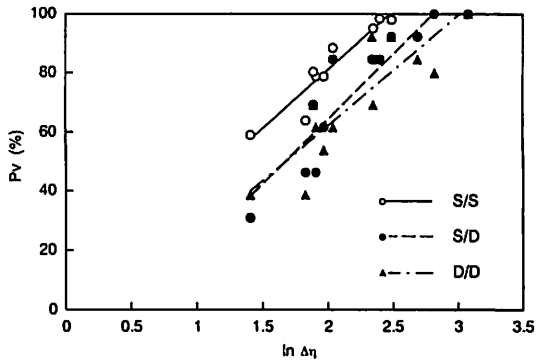


図6 10秒間軽く咬むことによって決めた粘性体の弁別¹⁶⁾

ディー程度の弾性率に相当する。弾性体については、弾性率が異なる2個を、粘性体については、粘性率が異なる2個をそれぞれ10秒間だけ交互に咬ませ、どちらが硬いかを判別させる。被験者は、上下顎とも健全な歯を持つ人（16名）、上下顎のいずれかに総義歯を装着している患者（6名）、上下顎の双方に総義歯を装着している患者（7名）とした。判別総数の中でレオロジー的測定結果と同じ回答をした比率P%（正解率）と判別に使用された弾性体、粘性体間の弾性率、粘性率の差（ $\ln \Delta E$ 、 $\ln \Delta \eta$ ）の対数の関係を示すと図5、6のようになり、直線関係が得られる。上下顎とも健全歯をもつ人達による弁別直線に比べて、義歯を装置した人達による弁別直線が $\ln \Delta E$ 、 $\ln \Delta \eta$ の大きい方向に移行している^{15,16)}。このことは健全歯をもつ人達よりも弁別しにくくなることを示している。表1に弾性体、粘性体に関する弁別閾を、また、表2に健全歯をもつ人達の弁別閾に対する義歯使用患者の弁別閾の比を示した。これらによると、義歯の使用に

表1 弾性体、粘性体に関する弁別閾¹⁶⁾

弁別閾	弾性体	粘性体	比
$\Delta R_{S/S}$	71	189	2.7
$\Delta R_{S/D}$	135	412	3.1
$\Delta R_{D/D}$	275	648	2.4

S：健全歯 D：総義歯

表2 弾性体、粘性体に関する弁別閾¹⁶⁾

条件	弁別閾比	
	弾性体	粘性体
$\Delta R_{S/S} / \Delta R_{S/S}$	1.0	1.0
$\Delta R_{S/S} / \Delta R_{S/D}$	0.5	0.5
$\Delta R_{S/S} / \Delta R_{D/D}$	0.3	0.3

S：健全歯 D：総義歯

関係なく、弾性体に比べて粘性体の方が弁別しにくいことがわかる。また、上下顎とも健全歯をもつ人達の場合に対し、上下顎のいずれかに義歯を使用する人達との比は0.5、上下顎ともに義歯を使用する人達との比は0.3となり、義歯に頼る部分が多くなるとそれだけ、弁別しにくくなることを示している。

以上2例についてサイコロロジー的な技法ならびに考え方について紹介したが、このような知見は、歯科医師あるいは患者の感覚的要素を採り入れることによって、初めて明らかになることといえよう。歯科領域において、利用者の感覚的要素を取り入れた研究はこれまで殆どなされていないが、歯科材料の操作性や製作物のように利用者の感覚が大いに関係するものの評価については、問題解決への有力な一手段となり得るものと考えている。今後、この面での研究が一層活発化することを期待し、本稿を終えることにする。

謝辞

稿を終えるにあたり、原稿の整理ならびに図表作成などの作業をしていただいた歯科理工学講座スタッフならびに小林加代子技官にお礼申し上げます。

参考文献

- 1) 井上勝一郎：歯科材料のレオロジー，鹿歯記，3，25-35，1983
- 2) Wilson, H. J. : Some properties of alginate materials relevant to clinical practice. *British Dental Journal*, 121, 463-467, 1966
- 3) Inoue, K. & Wilson, H. J. : Viscoelastic properties of elastomeric impression materials, I. A method of measuring shear modulus and rigidity during setting. *Journal of Oral Rehabilitation*, 5, 89-94, 1978
- 4) Inoue, K. & Wilson, H. J. : Viscoelastic properties of elastomeric impression materials, II. Variation of rheological properties with time, temperature and mixing proportions. *Journal of Oral Rehabilitation*, 5, 261-267, 1978
- 5) Inoue, K. & Wilson, H. J. : Viscoelastic properties of elastomeric impression materials, III. The elastic recovery after removal of strains applied at the setting time. *Journal of Oral Rehabilitation*, 5, 323-327, 1978
- 6) Inoue, K., Arikawa, H., Fujii, K., Shinohara, N. & Kawahata, N. : Viscoelastic properties of oral soft tissue, I. A method of determining elastic modulus of oral soft tissue. *Dental Materials Journal*, 4 (1), 47-53, 1985
- 7) Inoue, K., Itonaga, A., Tsuruda, H., Arikawa, H., Kanie, T., Fujii, K., Hamano, T., Kishita, C. & Nagaoka, E.: Comparison of the hardness of tissue conditioners and oral soft tissue measured by a modified hardness tester. *Dentistry in Japan*, 30, 110-114, 1993
- 8) 井本立也：概説レオロジー（上）（現代科学シリーズ16），第1版，82-84，東京科学同人，東京，1963
- 9) 中川鶴太郎：レオロジー（岩波全書）第2版，186-188，岩波書店東京，1982
- 10) Scott Blair, G. W. : The role of psychophysics in rheology. *Journal of Colloid Science*, 2, 21-31, 1947
- 11) Scott Blair, G. W. & Coppen, F. M. V. : The subjective judgment of the elastic and plastic properties of soft bodies; the differential thresholds for viscosities and compression moduli. *Proceedings of The Royal Society of London*, B 128, 109-125, 1939
- 12) 麦島文夫，安香 宏，森 武夫：新版心理学要論，新版初版第6刷，13-21，有斐閣双書，東京，1990
- 13) 東 洋，大山 正，訖摩武俊，藤永 保：心理用語の基礎知識，新装版第27刷，80-81，有斐閣，東京，1996
- 14) Inoue, K. , Song, Y. X., Fujii, K., Kadokawa, A. & Kanie, T. : Consistency of alginate impression materials and their evaluation. *Journal of Oral Rehabilitation*, 26, 203-207, 1999.
- 15) 井上勝一郎，蟹江隆人，有川裕之，藤井孝一，宋育萱，廣森健二：歯科材料とサイコロロジー，*Journal of dental engineering (DE)* , 126, 21-24, 1998
- 16) Inoue, K., Fujii, K., Kanie, T., Kadokawa, A. & Tsukada, G. : An evaluation of acrylic complete-dentures using the discrimination of elastic bodies or viscous fluids. *Journal of Oral Rehabilitation*, 26, 608-612, 1999

歯周病における歯肉上皮細胞のはたらき

和泉 雄一

鹿児島大学歯学部歯科保存学講座2

The role of gingival epithelial cells in periodontal disease progression

Yuichi Izumi

Department of Periodontology, Kagoshima University Dental School
8-35-1, Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

Key words: gingival epithelial cells, periodontal disease, cytokine, immune response, GTR

Abstract

Gingival epithelium provides the mechanical and biological protective integument of the periodontium. Inflammatory periodontal diseases are characterized by a pathological deepening of the gingival sulcus concomitant with an apical migration of the epithelial attachment and destruction of underlying connective tissue and alveolar bone. These changes result in the formation of a periodontal pocket, lined by pocket epithelium. Histological findings show that the initial inflammatory infiltrate is dominated polymorphonuclear leukocytes (PMNs) and T-cells situated immediately beneath the sulcular and junctional epithelia and, at a later stage, pocket epithelium. As the disease progresses, the number of PMNs and T-cells close to the epithelial cells increases. Although much is known concerning immunological mechanisms involved in periodontal disease, the contribution of the gingival epithelial cells to the disease process has not yet been extensively studied.

The purpose of the present discussion is to highlight the potential contribution of the gingival epithelial cells to the pathogenesis of periodontal disease. Emphasis will be placed on the complementing a recent review on adhesive events between cells of immune system and gingival epithelial cells. The gingival epithelial cells have the capacity to secrete various pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 and IL-8, responsible for the influx of PMNs and T-cells, as well as autocrine and paracrine growth and activating factors. Furthermore, activated gingival epithelial cells also have the capacity to act as antigen presenting cells and may thus initiate an immune response by presenting antigens to T-cells.

The understanding of the role of the gingival epithelial cells in the pathogenesis of periodontal disease may allow to biological intervention to be part of an early therapeutic approach aimed at preventing disease progression.

I. はじめに

歯周組織の最外層には、歯肉上皮層が存在し、物理的な防御壁としての役割を果たしている。歯肉上皮は、遊離歯肉と付着歯肉からなる口腔上皮、歯肉溝を形成する歯肉溝上皮、エナメル質表面とヘミデスモゾーム結合によって接合している接合上皮で構成されている。組織学的な特徴として、口腔上皮は重層扁平上皮からなり、最外層は角質層で被われている。歯肉溝上皮は口腔上皮と同様重層扁平上皮からなるが、表面は角化や錯角化していない非角化層である。接合上皮は、有棘層と基底細胞層の二層からなり、上皮突起はほとんど認められない(図1)。接合上皮は、細胞間隙が拡大して物質を透過させやすく、細胞間に好中球が常に存在し、細胞自身に貪食能があることなど、外界からの物理的刺激を遮断する口腔上皮と異なった非常にユニークな特徴を持っている(図2)。

歯肉上皮は、常に外界と接し、様々な刺激を受けている組織でありながら、静的な組織として捉えられ、生物学的な活性については、あまり報告がなかった。最近、歯周病関連細菌の刺激によって歯肉上皮細胞から Interleukin (IL) -1^{1,2)}, IL-8³⁻⁸⁾, tumor necrosis factor (TNF)- α ^{9,10)}などのサイトカインが産生されることが報告された。また、歯周組織に炎症が存在する場合、歯肉上皮細胞膜上に免疫応答に関係する MHC (major histocompatibility complex) class II 抗



図1：歯肉組織

健康な歯周組織における歯肉上皮と歯肉固有層
(脱灰標本、ヘマトキシリン・エオジン染色)

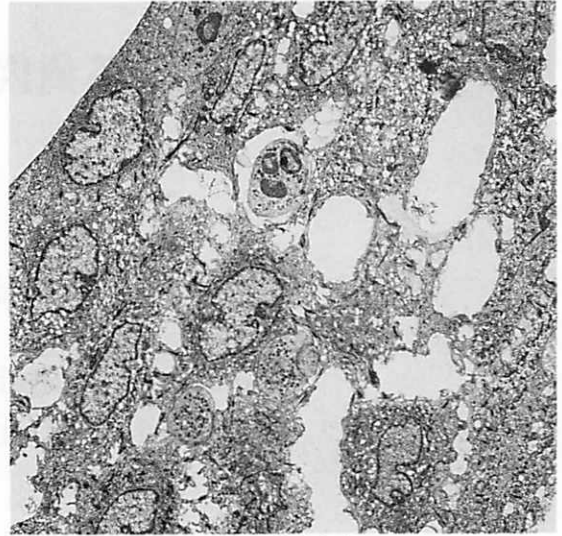


図2：接合上皮

細胞間隙が粗であり、好中球の浸潤が認められる。
(透過電顕像)

原¹¹⁻¹³⁾や、炎症系細胞の誘導に関与する intercellular adhesion molecule (ICAM)-1^{5,6,8,12)}などの接着分子の発現が認められた。これらのことから、歯肉上皮細胞は外界からの刺激によって積極的に生体応答を示す活性があることが予測され、最近にわかに注目されるようになった。

本総説では、私共の教室で得られた結果を中心として、歯周病の発症と進行における歯肉上皮細胞の生物学的活性について考察したい。

II. 角化細胞の生物学的活性

表皮を構成する主要な細胞である角化細胞は、外界からの様々な刺激に対して、生体を守る第一線の防御壁である。長い間、物理的刺激に対してのみ力を発揮する細胞として考えられていた。しかし、最近15年の皮膚科的疾患の病態メカニズムを解明する研究成果から、角化細胞の免疫応答への関与が次第に明らかとなってきた^{14,15)}。角化細胞の免疫応答における役割は、今日、大別して次の二つの側面から明らかになりつつある。すなわち、角化細胞による各種サイトカインの産生¹⁶⁾と、これらのサイトカインや活性化T細胞由来のサイトカインによってその細胞表面に MHC class II 抗原などが誘導された活性化角化細胞の免疫応答における役割¹⁷⁾という二つの側面からである。

これまでに明らかとなった角化細胞の産生する主なサイトカインを表1に示す。

表1 ヒト角化細胞が産生する主なサイトカイン

Interleukins	IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12
Tumor necrosis factors	TNF- α
Chemokines	IL-8, MGSA/Gro, γ IP-10, MCP-1/MCAF
Colony stimulating factors	GM-CSF, G-CSF, M-CSF
Growth factors	TGF- α , TGF- β , bFGF, PDGF, PD-ECGF, VEGF/VPF, NGF
Interferons	IFN- α , IFN- β

IL-: Interleukin-, IL-1ra: Interleukin-1 receptor antagonist, TNF-: Tumor necrosis factor-, MGSA: Melanoma growth-stimulatory activity, IP-10: Interferon-gamma-induced protein-10, MCP-1/MCAF: Monocyte chemotactic protein-1/monocyte chemotactic and activating factor, GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor, M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor, TGF-: Transforming growth factor-, bFGF: basic Fibroblast growth factor, PDGF: Platelet-derived growth factor, PD-ECGF: Platelet-derived endothelial cell growth factor, VEGF/VPF: Vascular endothelial growth factor/Vascular permeability factor, NGF: Nerve growth factor, IFN-: Interferon- (文献16から改変)

Ⅲ. 歯周病の発症と進行における歯肉上皮細胞の役割

歯肉溝にプラークが堆積すると2～4日以内に接合上皮直下の結合組織に急性の滲出性炎がみられるようになる。それに伴い、歯肉溝へ遊出してくる白血球の数は増加する。健康な歯周組織においても、歯肉溝への白血球の遊出は認められるが、歯肉の炎症の進展に伴って、その数は大幅に増加する¹⁸⁾。臨床的に健康な接合上皮細胞間隙にも少数ではあるが常に好中球が存在するという現象は、他の歯肉上皮との組織学的構造の違いだけでなく、接合上皮細胞自体が好中球を誘導する生理活性物質を分泌していることが考えられる。Tonettiら^{3,5,6)}は、健康な接合上皮において、多形核白血球の存在およびIL-8 mRNAの発現がみられるが、健康な歯肉結合組織、歯肉角化上皮中にはほとんど認められず、歯周病が進行するにつれて増加することを明らかにした。私共も接合上皮細胞の培養系を確立し¹⁹⁾、その培養系を使用して、四元⁴⁾は、炎症性サイトカインであるIL-1 α やTNF- α の刺激に対してのIL-8産生の変化を検討した。その結果、培養接合上皮細胞は培養歯肉角化細胞に比べて、無刺激の状態ではIL-8を多く産生し、刺激濃度が高い場合にIL-8産生は増加することを観察した(図3)。Crawford¹²⁾は、健康ならびに炎症歯肉組織中のICAM-1, LFA-3, HLA-DRの発現について検索したところ、特に、ICAM-1は健康歯肉の接合上皮と炎症歯肉のポケット上皮に認められ、口腔上皮側の歯肉角化細胞には認められなかったと報告している。IL-8は、好中球走化性ならびに活性化作用があるchemokineである。ICAM-1は免疫グロブリンスーパーファミリーに属す

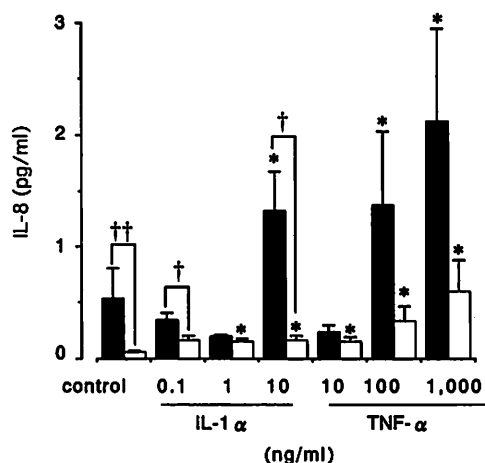


図3: IL-1 α 、TNF- α 刺激(4時間)における健康ヒト歯肉接合上皮細胞(■)および角化上皮細胞(□)のIL-8産生(平均±標準誤差)
 * : p<0.05, n=7(各々の細胞のcontrolとの比較)
 † : P<0.05
 †† : P<0.01(Mann-whitney's U test)(文献4から改変)

る細胞表面糖タンパクであり、白血球細胞膜上に発現するLFA-1やMac-1に結合し、白血球の誘導に関与する。従って、これらの分子が接合上皮細胞上に発現することは、接合上皮細胞が血管内から歯肉結合組織内に遊出した白血球を歯肉溝へ積極的に誘導していることが推測される^{5,6)}。

歯周病関連細菌として最も注目されている *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) と *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) の感染に対する歯肉上皮細胞

のIL-8とICAM-1の発現を検索した興味深い報告がある^{7,8)}。Aaの感染に対して、歯肉上皮細胞上のIL-8とICAM-1の発現は有意に増強するが、*P. gingivalis*に対しては、逆にその発現が減少してしまう。さらに、Aaの感染に対して歯肉上皮細胞のIL-8産生は6時間後にピークを示し、14時間後にはコントロールと同じレベルに戻ってしまう。ICAM-1は4時間後から発現増強が始まり、14時間後にピークを迎える。一方、*P. gingivalis*に対しては両者の産生はほとんど変動を示さない。これらの結果は、Aaは感染初期から積極的に白血球の誘導を促し、生体応答を活性化すると考えられる。Aa自身は白血球からの攻撃を回避するために、毒性因子としてleukotoxinを持っている。それに対して、Madianosら²⁰⁾の報告にも見られるように、*P. gingivalis*は、白血球の誘導をdown-regulateすることにより生体防御反応の攻撃から逃れ、生体組織内での生息を可能にする。このように細菌による組織障害のメカニズムの違いは、病態の進行を把握し、歯周治療を進めるうえで重要である。

一方、生体防御細胞として働くはずの好中球は、自ら放出するタンパク分解酵素によって、周囲の細胞に障害を与えることが知られている²¹⁾。接合上皮細胞間隙に遊出した好中球は、プラーク細菌と相互作用を示すときに細胞内のライソゾームに蓄積されているタンパク分解酵素を周囲に放出し、細胞障害性を示す。すなわち、歯周病関連細菌により多形核白血球のライソゾーム酵素放出が促され、ライソゾーム酵素に含まれるエラスターゼ(NE)などのタンパク分解酵素により、上皮細胞接着に関与するタンパクが分解されることによって、上皮細胞の剝離が起こり細胞層の透過性の亢進につながるものと考えられる²²⁾。健康な歯肉の接合上皮間隙に少数ではあるが好中球が存在しているにもかかわらず、組織学的には接合上皮の破壊が認められない。この理由として、接合上皮細胞が食食能を有し、放出されたタンパク分解酵素を消化しているのではないかとの報告²³⁾もあるが、接合上皮細胞自体がタンパク分解酵素阻害物質を産生し、防御反応を示しているとも考えられる。主なタンパク分解酵素の阻害物質として、 α 1-protease inhibitor (α 1-PI)や α 2-macroglobin (α 2-M)が挙げられる。 α 1-PIは急性期タンパクとして炎症初期に豊富に検出され、 α 2-Mは分子量が大きいために主に血管内に存在する²⁴⁾。近年、肺気腫や嚢胞性線維腫などの好中球数やNE量の増加が特徴的な慢性炎症性肺疾患において、気道上皮細胞表面や鼻分泌物における抗NEイン

ヒビターとして、secretory leukocyte protease inhibitor(SLPI)が注目され、NEの組織障害に対する防御作用が有力視されている。この局所産生性インヒビターは、acid stableであり、11.7kDaと低分子で、NEと等電点が近く、 α 1-PIが到達できない部位にも滲出可能である。粘膜表層細胞より産生され、主にNEやcathepsin G, trypsinの酵素活性を阻害する²⁵⁻²⁷⁾。私共は、ヒト培養接合上皮細胞や歯肉角化細胞からもSLPIが産生され、接合上皮細胞は炎症性サイトカインの刺激に対して速やかに反応して、SLPIの産生を増強することを明らかにした^{4,28)}(図4)。培養歯肉上皮細胞からのSLPI産生は、*P. gingivalis*のように強いタンパク分解酵素をvirulence factorとする歯周病関連細菌の刺激を受けてdown-regulateしてしまう(図5)。このように炎症性サイトカインや歯周病関連細菌の刺激により速やかに産生が変動するSLPIが歯周病の病態を客観的に把握できるマーカーとして使用可能か否かについて、現在検討している^{29,30)}。

さらに、歯肉上皮細胞の産生する注目すべき生理活性物質として、IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)が挙げられる。IL-1raは、IL-1 α 、IL-1 β 作用の特異的抑制因子として注目されている。IL-1raは、IL-1 α 、IL-1 β と部分的にアミノ酸配列の相同性があり、共通のレセプターに結合することから、IL-1 familyに含まれている³¹⁻³³⁾。IL-1raは、IL-1 receptorへのIL-1 α 、IL-1 β の結合を競合的に阻害し、IL-1活性の発現を抑

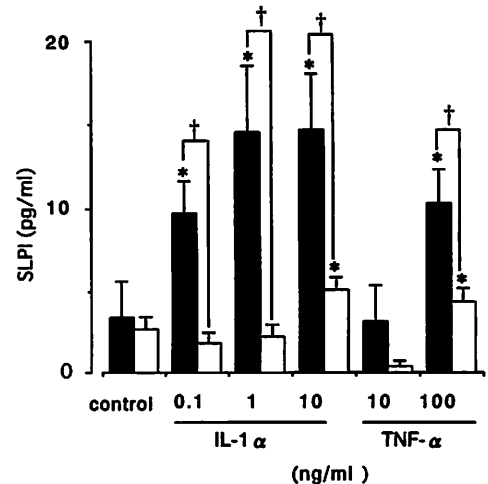


図4: IL-1 α 、TNF- α 刺激(4時間)における健康ヒト歯肉接合上皮細胞(■)および角化上皮細胞(□)のSLPI産生(平均±標準誤差)

*: $p < 0.05$, $n = 7$ (各々の細胞のcontrolとの比較)

†: $P < 0.05$ (Mann-whitney's U test) (文献4から改変)

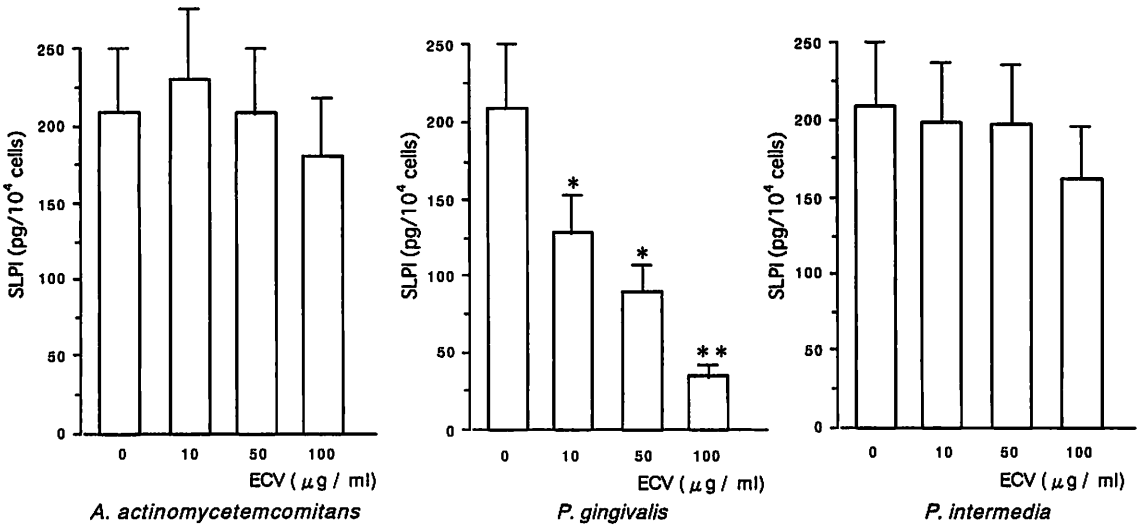


図5 : *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* の Extracellular vesicle (ECV) 刺激下における歯肉上皮細胞培養上清中の SLPI 量 (文献28から改変)

表2 Scaling/root planing による歯肉溝滲出液中の IL-1α、IL-1β および IL-1ra の変化

	Sc/RP 直前	Sc/RP 終了後		
		2 週目	4 週目	12 週目
IL-1α (pg/site)	203.7±109.9	94.7±43.9**	101.2±74.4***	84.8±42.9**
IL-1β (pg/site)	72.1±39.1	34.0±18.6**	23.9±19.2**	32.0±30.5**
IL-1ra (ng/site)	36.6±20.1	37.8±15.5	32.4±16.4	30.8±12.1
IL-1ra/IL-1α	214±120	421±117**	434±261***	414±150**
IL-1ra/IL-1β	712±492	1347±734*	1999±1350**	1843±1392**
IL-1ra/IL-1α+IL-1β	163±97	313±102**	331±177***	319±132**

16部位、平均±標準偏差、Sc/RP : Scaling/root planing

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 (Wilcoxon signed-ranks test)

(文献38から改変)

制すると考えられている^{34,35}。全身的な感染症や炎症性疾患に対して、IL-1ra は抗炎症作用があることが明らかにされている^{36,37}。楊ら^{2,38}は、このIL-1ra の抗炎症作用に注目し、歯周組織における存在や作用について検討した。その結果、歯肉上皮細胞は、N 末端にシグナルシーケンスをもたない細胞内型 IL-1ra を産生し(図6, 7)、歯肉溝滲出液(GCF)中に高濃度で存在していることを明らかにした(表2)。IL-1ra は、サイトカインやホルモンの中で存在が明らかにされた唯一の antagonist である。IL-1活性を生理的に抑える薬剤として、生理活性物質であるため副作用の心配がなく、炎症性疾患の治療への応用が注目されている。

歯肉上皮細胞には、MHC である human leukocyte antigen (HLA) class II や ICAM-1 ならびに LFA-3 の発現が観察され、発現部位や炎症程度によりその発現パターンが変わっていると報告されている¹²⁾。これらの分子は、T 細胞に抗原情報を提供する抗原提示細胞に特異的に発現している。従って、歯肉上皮細胞も炎症性メディエーターの刺激により、基底膜付近に誘導された T 細胞に様々な抗原情報を提供していることが考えられる。しかし、Bal ら³⁹⁾によれば、HLA-DR の発現している角化細胞は、T 細胞の増殖を誘導せず、anergy や tolerance の状態になっていると報告している。Smolle ら⁴⁰⁾は、HLA-DR 陽性角化細胞は、suppressor/cytotoxic cell の上皮内への進入に関与し

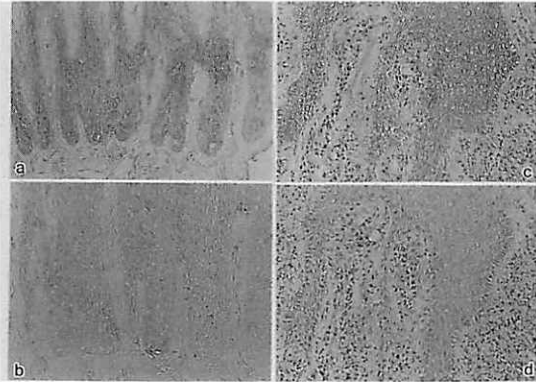


図6：歯肉上皮層におけるIL-1raの免疫組織化学的局在
 a：臨床的健康歯肉
 b：臨床的健康歯肉（コントロール）
 c：歯周炎罹患歯肉
 d：歯周炎罹患歯肉（コントロール）
 （文献2から引用）

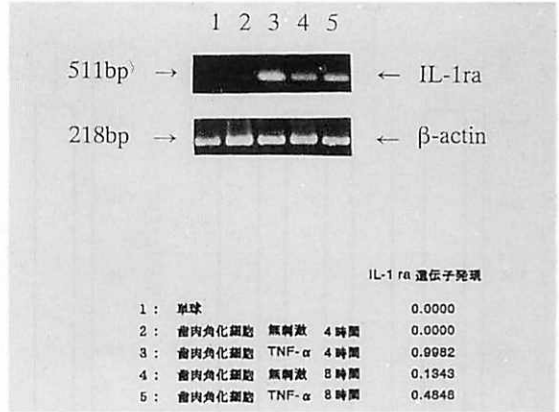


図7：培養歯肉角化細胞における細胞内型IL-1ra mRNAの発現（文献2から引用）

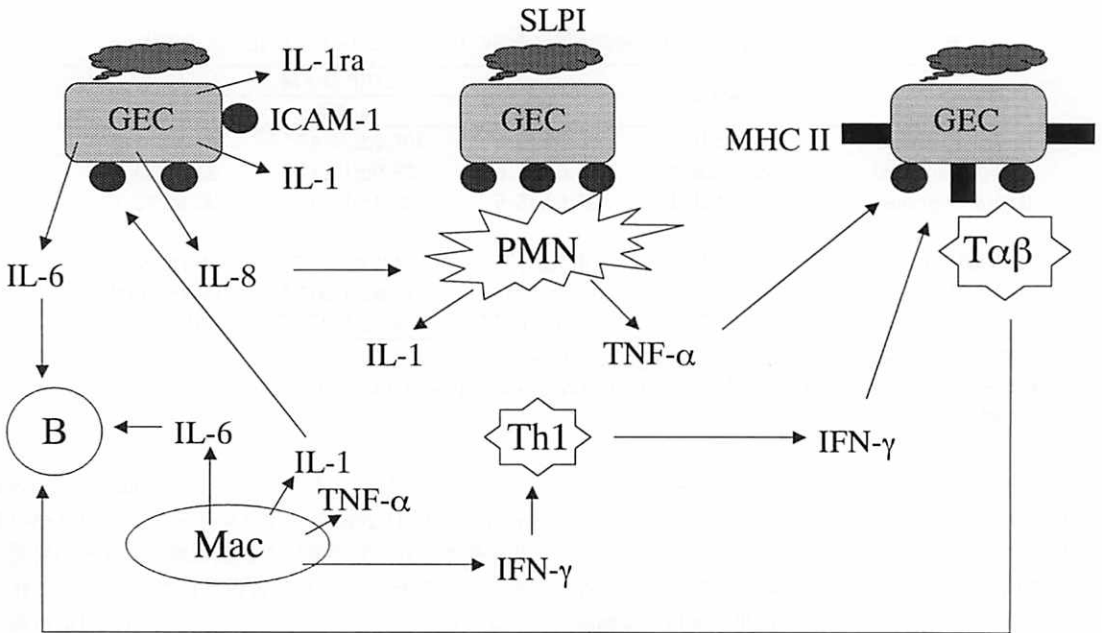


図8：歯肉上皮細胞と免疫担当細胞との相互作用の仮説

B: B cells, GEC: Gingival epithelial cells, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1, IFN-: Interferon-, IL-: Interleukin-, Mac: Macrophage, MHC II: Major histocompatibility complex class II, PMN: Polymorphonuclear leukocyte, SLPI: Secretory leukocyte protease inhibitor, T: T cells, TNF-: Tumor necrosis factor-

していると報告している。これらのことから、角化細胞の免疫応答への関与の可能性は推測できるが、いまだ不明点が多い。従来、このような免疫応答に関与す

る上皮系の細胞として、Langerhans cell が注目されていた⁴¹⁻⁴³。最近、皮膚角化細胞膜上に、B7-1 (CD80) や B7-2 (CD86) の発現が示された^{44,45}。これ

らは、T細胞の CD28 receptor と相互作用を示し、co-stimulatory signal を T細胞に伝達する。このシグナルは、T細胞 receptor (TCR) を介する抗原特異的なシグナルとともに、抗原に特異的なT細胞の増殖、サイトカインの産生、各種機能細胞への分化を誘導するために重要なシグナルである⁴⁶⁾。私共は、現在、予備実験の段階ではあるが、IFN- γ の刺激により歯肉上皮細胞上に CD80, CD86 の発現が誘導されることを確認した。この結果をもとに、より詳細に CD80,

CD86 の発現、さらに B7-3 分子の発現について検討している。この点が明らかになれば、歯肉上皮細胞の免疫応答への関与のメカニズムがより一層明らかになるものと期待している。これらの概略を図 8 に示した。

次に、私共は、歯肉上皮細胞における thrombomodulin (TM) の存在に注目した。TM は、血管内皮細胞表面に存在する thrombin receptor で、thrombin の活性を抑制することによって、血管内血液凝固の調節に関与する重要な糖タンパクである⁴⁷⁻⁵⁰⁾。最近、血管

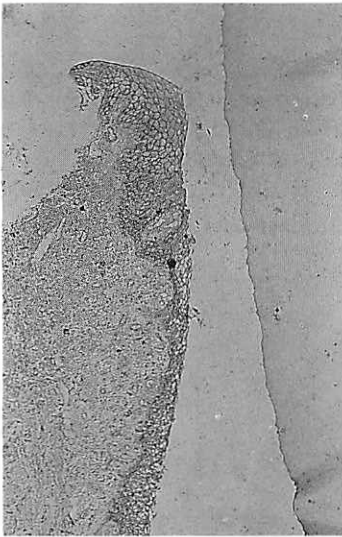


図9：ヒト歯肉接合上皮における Thrombomodulin の免疫組織化学的局在

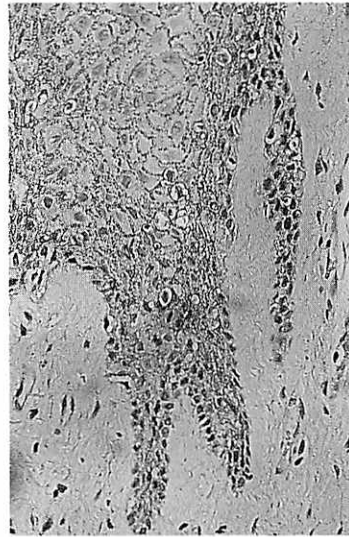


図10：ヒト歯肉上皮層における Thrombomodulin の免疫組織化学的局在

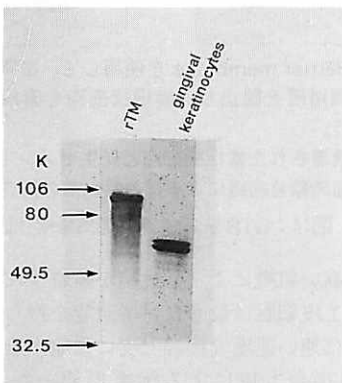


図11：培養ヒト歯肉上皮細胞における Thrombomodulin の Western blot 分析

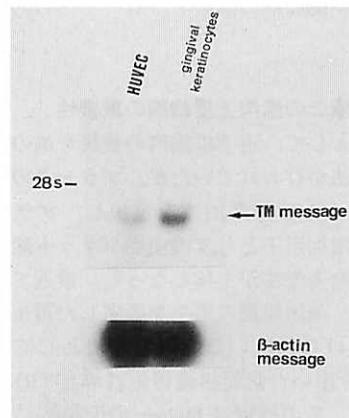
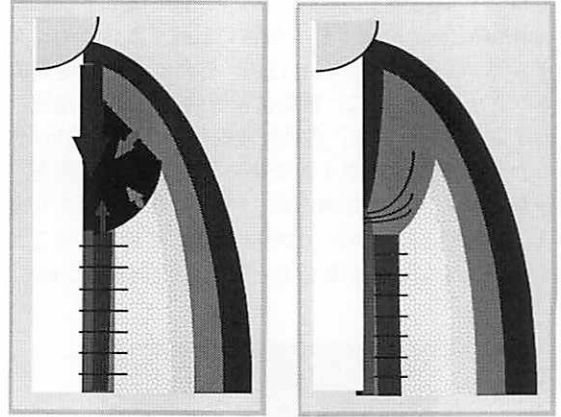


図12：培養ヒト歯肉上皮細胞における Thrombomodulin の Northern blot 分析

内皮細胞以外の様々な細胞に TM の存在が確認され、その機能が注目されている。上皮細胞では、皮膚角化細胞表面^{51,52})や口腔粘膜表面^{53,54})に発現していることが報告されている。通常、血液に触れない上皮細胞上に TM が発現している生理学的な理由について、不明な点が多いが、現在までのところ、上皮細胞の分化の調節に何らかの関係があるのではないかと考えられている。Matsuyama ら⁵⁵)は、歯肉組織中の TM について検索し、歯肉上皮ならびに上皮下の血管内皮細胞に TM の発現が認められたことを明らかにした(図 9, 10, 11, 12)。炎症歯肉では、健康歯肉に比べて、TM の発現が減少した。GCF 中の TM の存在を検索したところ、歯周ポケット内の炎症が強い場合には、GCF 中の TM 量が有意に増加することを見いだした。GCF 中の TM の増加は、炎症による細胞障害によって細胞外へ遊離したものと考えられる。TM の歯肉上皮細胞上の発現は、歯周組織中での thrombin の調節に関与しているものと考えられる。歯周病局所において、炎症や血液凝固部位に thrombin が形成される。thrombin は線維芽細胞やマクロファージ、血管内皮細胞に作用して、肉芽組織の形成を促進する。さらに、thrombin は炎症反応への関与として、血管内皮細胞やマクロファージ、線維芽細胞、上皮細胞から IL-1, IL-6, prostaglandin E₂(PGE₂)の産生を誘導する。誘導されたそれらの物質は歯槽骨の吸収活性があり、歯周病における骨吸収のメカニズムに何らかの関与を示しているものと考えられる⁵⁵⁻⁶¹)。このように TM の働きを理解することは、歯周病の発症と進行における新しいメカニズムを検索することが可能となり、新しい歯周病の診療アプローチへの応用が期待される。

IV. 歯周治療での歯肉上皮細胞の重要性

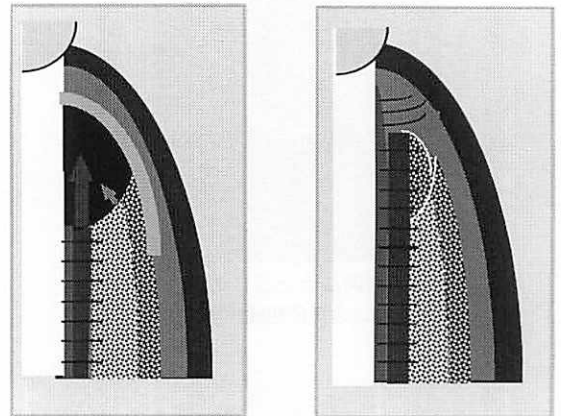
歯周治療として、古くは歯肉の腫脹や歯の動揺に対して対症療法が行われていたが、ブラークの病原性が認識されてからは初期治療を重視し、ブラークやブラーク付着増加因子としての歯周ポケット除去を中心とした原因除去療法が主体となった。最近では、原因除去に加え、歯周組織の再生を考慮した再生療法が大きく取り上げられている。再生療法として、barrier membrane を用いた歯周組織再生誘導(GTR)法が注目されている。この原理は Melcer の仮説⁶²)に基づき、その後、精力的な研究が行われた結果、1982年 Nyman ら⁶³)によってヒトにおける GTR 症例が報告された。すなわち、歯周外科処置後の治癒過程では、最も



(左図) Flap operation 後 root planing した歯根面に向かう細胞(歯肉上皮細胞、歯肉結合組織細胞、骨芽細胞、歯根膜細胞)

(右図) 長い接合上皮による上皮性付着の形成

図13: Flap operation 後の創傷治癒模式図



(左図) Barrier membrane を使用して、歯肉上皮の歯尖側増殖を阻止し、歯根膜細胞を歯根面に誘導する。

(右図) 誘導された歯根膜細胞と新生セメント質ならびに歯肉結合組織による線維性付着の形成

図14: GTR 法による創傷治癒模式図

増殖能の高い組織によって欠損が補填される。歯周組織の中で上皮細胞は最も高い増殖能を持ち、歯肉溝上皮が非常に速い速度で接合上皮に分化するため非生理的な長い接合上皮による治癒形態となる。barrier membrane を使用して、この歯根面に沿っての歯肉上皮の down-growth を阻止することにより、結合組織性付着を担う歯根膜細胞を歯根面に誘導することができる(図13, 14, 15)。このように再生療法において

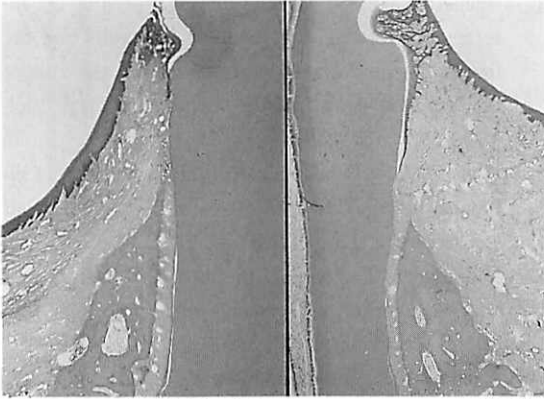


図15：GTR法（左側）ならびにFlap operation（右側）後の歯肉上皮細胞の根尖側増殖の比較（脱灰標本、ヘマトキシリン・エオジン染色）

も歯肉上皮細胞を効果的にコントロールすることが重要である。

現在、この過度の上皮化を分子レベルで阻止し、歯周外科処置後の治癒形態を生理的な形態に導く試みが行われている。上皮の進展は、上皮細胞と細胞外基質との接触によって開始され、integrinと呼ばれる細胞接着分子が関与している。integrinは、細胞外基質の様々な分子と結合する細胞表面レセプターである。基底上皮細胞と基底層との結合、創傷治癒、細胞間接着、細胞の分化増殖に重要な働きを示している。最近、integrinに対する抗体を使用して、歯周外科処置後の上皮の進行増殖を抑える試みが報告された。ヒト歯肉上皮組織では、 $\alpha 6 \beta 1$ integrin subunitsが発現していることがHormiaら⁶⁴⁾によって示され、Hergottら⁶⁵⁾は、 $\beta 1$ integrinのモノクローナル抗体を用いて細胞の移動を初めて阻止したことから、Gräberら⁶⁶⁾は、 $\alpha 6 \beta 1$ integrin subunitsモノクローナル抗体を用いて、上皮の進展を阻止した。このことは、上皮の進展に必要な上皮と細胞外基質との相互作用を阻止したことを意味する。integrinは上皮の進展に重要な働きを示し、integrinに対するモノクローナル抗体を使用することによって、歯周外科処置後の上皮の深行増殖を分子レベルで阻止する可能性が示された。

さらに、上皮は β -defensinと呼ばれる抗菌ペプチドを産生することが報告されている^{67,68)}。常に細菌による侵襲を受けている上皮細胞は、抗菌物質を産生することによって自らを防御していると考えられる。このような物質の産生を何らかの形で人為的に調節することが出来れば、歯周病の治療や予防に応用するこ

とが可能であると思われる。

V. おわりに

今回、私共がこれまでに進めてきた研究を中心に歯周病における歯肉上皮細胞の役割や関与について考察してきた。歯周病はプラーク細菌の感染によって引き起こされる炎症反応の結果であることを考慮すると炎症系細胞や免疫系細胞の働きを中心に考えることが重要であるが、プラーク細菌とそれらの細胞の間には歯肉上皮層が存在し、生体をしっかりと防御している。従って、歯肉上皮細胞のはたらきを理解することは、同時に、歯周病の発症と進行についての理解を深め、さらには歯周病の治療、予防へ応用することが可能となる。今後、歯肉上皮細胞の産生する生理活性物質の更なる検索を進め、歯肉上皮細胞を含めた細胞間ネットワークの解明を目指すことが重要である。これらの知識が、歯周病の診査・診断、歯周治療、さらには歯周病の予防への応用に結びつくと考えている。

謝辞

本稿をまとめるにあたり、行われた研究の一部は、文部省科学研究費（No. 06304041, No. 08672201, No. 10671971）の補助を受けた。

文献

- 1) Johnson, G. K. & Organ, C. C.: Prostaglandin E2 and interleukin-1 concentrations in nicotine-exposed oral keratinocyte cultures. *J. Periodont. Res.*, 32, 447-454, 1997
- 2) 楊 秋波：ヒト歯肉角化細胞におけるInterleukin-1 α およびInterleukin-1 receptor antagonistの発現について. *日歯周誌*, 41, 87-98, 1999
- 3) Tonetti, M. S., Imboden, M. A., Gerber, L., Lang, N. P., Laissue, J. & Mueller, C.: Localized expression on mRNA for phagocyte-specific chemotactic cytokines in human periodontal infections. *Infect. Immun.*, 62, 4005-4014, 1994
- 4) 四元幸治：ヒト培養接合上皮細胞におけるInterleukin-8及びSecretory Leukocyte Protease Inhibitorの産生能について. *日歯周誌*, 39, 23-30, 1997
- 5) Tonetti, M. S.: Molecular factor associated with compartmentalization of gingival immune responses and transepithelial neutrophil migration. *J. Periodont. Res.*, 32, 104-109, 1997

- 6) Tonetti, M. S., Imboden, M. A. & Lang, N. P.: Neutrophil migration into the gingival sulcus is associated with transepithelial gradients of interleukin-8 and ICAM-1. *J. Periodontol.*, 69, 1139-1147, 1998
- 7) Huang, G. T., Haake, S. K. & Park, N. H.: Gingival epithelial cells increase interleukin-8 secretion in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* challenge. *J. Periodontol.*, 69, 1105-1110, 1998
- 8) Huang, G. T., Haake, S. K., Kim, J. W. & Park, N. H.: Differential expression of interleukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 by human gingival epithelial cells in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* or *Porphyromonas gingivalis* infection. *Oral Microbiol. Immunol.*, 13, 301-309, 1998
- 9) Yamamoto, T., Osaki, T., Yoneda, K. & Ueta, E.: Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.*, 23, 309-315, 1994
- 10) Nakao, K., Yoneda, K. & Osaki, T.: Enhanced cytokine production and collagen synthesis of gingival fibroblasts from patients with denture fibromatosis. *J. Dent. Res.*, 74, 1072-1078, 1995
- 11) Savage, N. W., Walsh, L. J. & Seymour, G. J.: Expression of class I and class II major histocompatibility complex antigens on oral mucosal epithelium. *J. Oral Pathol.*, 16, 153-157, 1987
- 12) Crawford, J. M.: Distribution of ICAM-1, LFA-3 and HLA-DR in healthy and diseased gingival tissues. *J. Periodont. Res.*, 27, 291-298, 1992
- 13) Nunes, I. P., Johannessen, A. C., Matre, R. & Kristoffersen, T.: Epithelial expression of HLA class II antigens and Fc γ receptors in patients with adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 21, 526-532, 1994
- 14) Kupper, T. S.: Immune and inflammatory processes in cutaneous tissues: mechanisms and speculations. *J. Clin. Invest.*, 86, 1783-1789, 1990
- 15) Bos, J. D. & Kapsenberg, M. L.: The skin immune system: progress in cutaneous biology. *Immunol. Today*, 14, 75-78, 1993
- 16) Feliciani, C., Gupta, A. K. & Sauder, D. N.: Keratinocytes and cytokine/growth factors. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 7, 300-318, 1996
- 17) Suchett-Kaye, G., Morrier J. J. & Barsotti, O.: Interactions between non-immune host cells and the immune system during periodontal disease: role of the gingival keratinocyte. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 9, 292-305, 1998
- 18) Page, R. C. & Schroeder, H. E.: Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab. Invest.*, 34, 235-249, 1976
- 19) Matsuyama, T., Izumi, Y. & Sueda, T.: Culture and characterization of human junctional epithelial cells. *J. Periodontol.*, 68, 229-239, 1997
- 20) Madianos, P. N., Papapanou, P. N. & Sandros, J.: *Porphyromonas gingivalis* infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration. *Infect. Immun.*, 65, 3983-3990, 1997
- 21) 和泉雄一：ヒト白血球より抽出したライソゾーム酵素が歯周組織に及ぼす影響について。 *In vitro* ならびに *in vivo* における実験的研究。 *日歯周誌*, 25, 144-159, 1983
- 22) Sugiyama, E., Baehni, P. & Cimasoni, G.: An *in vitro* study of polymorphonuclear leucocyte-mediated injury to human gingival keratinocytes by periodontopathic bacterial extracts. *Archs. Oral Biol.*, 37, 1007-1012, 1992
- 23) Ayasaka, N. & Tanaka, T.: A cytochemical study of horseradish peroxidase uptake in rat junctional epithelium. *J. Dent. Res.*, 68, 1503-1507, 1989
- 24) Sandholm, L.: Proteases and their inhibitors in chronic inflammatory periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 13, 19-26, 1986
- 25) Thompson, R. C. & Ohlsson, K.: Isolation, properties, and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor, a potent inhibitor of leukocyte elastase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 83, 6692-6696, 1986
- 26) Abe, T., Kobayashi, N., Yoshimura, K., Trapnell, B. C., Kim, H., Hubbard, R. C., Brewer, M. T., Thompson, R. C. & Crystal, R. G.: Expression of the secretory leukoprotease inhibitor gene in epithelial cells. *J. Clin. Invest.*, 87, 2207-2215, 1991
- 27) Lee, C. H., Igarashi, Y., Hohman, R. J., Kaulbach, H., White, M. V. & Kaliner, M. A.: Distribution of secretory leukoprotease inhibitor in the human nasal airway. *Am. Rev. Respr. Dis.*, 147, 710-716, 1993

- 28) 和泉雄一, 南 睦美, 四元幸治, 中村千恵子, 松山孝司, 西原達次, 末田 武: 歯肉上皮細胞が分泌する生体防御因子としての SLPI について. 口腔保健と全身的な健康, 小林修平, 48-52, 財団法人口腔保健協会, 東京, 1997
- 29) 和泉雄一, 南 睦美, 四元幸治, 楊 秋波, 末田武: 歯周病罹患部位における secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) の動態. 炎症, 16, 327-334, 1996
- 30) 南 睦美: 成人性歯周炎患者の歯肉溝滲出液中の secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) と α -1 protease inhibitor (α -1PI) の検出. 日歯周誌, 41, 28-35, 1999
- 31) Arend, W. P., Joslin, F. G., Thompson, R. C. & Hannum, C. H.: An IL-1 inhibitor from human monocytes. Production and characterization of biologic properties. *J. Immunol.*, 143, 1851-1858, 1989
- 32) Eisenberg, S. P., Evans, R. J., Arend, W. P., Verderber, E., Brewer, M. T., Hannum, C. H. & Thompson, R. C.: Primary structure and functional expression from complementary DNA of human interleukin-1 receptor antagonist. *Nature (Lond.)*, 343, 341-346, 1990
- 33) Haskill, S., Martin, G., Van Le, L., Morris, J., Peace, A., Bigler, C. F., Jaffe, G. J., Hammerberg, C., Sporn, S. A., Fong, S., Arend, W. P. & Ralph, P.: cDNA cloning of an intercellular form of the human interleukin 1 receptor antagonist associated with epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 3681-3685, 1991
- 34) Dripps, D. J., Brandhuber, B. J., Thompson, R. C. & Eisenberg, S. P.: Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist binds to the 80-kDa IL-1 receptor but does not initiate IL-1 signal transduction. *J. Biol. Chem.*, 266, 10331-10336, 1991
- 35) Granowitz, E. V., Clark, B. D., Mancilla, J. & Dinarello, C. A.: Interleukin-1 receptor antagonist competitively inhibits the binding of interleukin-1 to the type II interleukin-1 receptor. *J. Biol. Chem.*, 266, 14147-14150, 1991
- 36) Ferretti, M., Casini-Raggi, V., Pizarro, T. T., Eisenberg, S. P., Nast, C. C. & Cominelli, F.: Neutralization of endogenous IL-1 receptor antagonist exacerbates and prolongs inflammation in rabbit immune colitis. *J. Clin. Invest.*, 94, 449-453, 1994
- 37) Shanley, T. P., Peters, J. L., Jones, M. L., Chensue, S. W., Kunkel, S. L. & Ward, P. A.: Regulatory effects of endogenous interleukin-1 receptor antagonist protein in immunoglobulin G immune complex-induced lung injury. *J. Clin. Invest.*, 97, 963-970, 1996
- 38) 楊 秋波, 和泉雄一, 南 睦美, 末田 武: 成人性歯周炎患者における歯肉溝滲出液中の interleukin-1 α , interleukin-1 β および interleukin-1 receptor antagonist 量の変動. 日歯周誌, 39, 375-381, 1997
- 39) Bal, V., McIndoe, A., Denton, G., Hudson, D., Lombardi, G., Lamb, J. & Lechler, R.: Antigen presentation by keratinocytes induces tolerance in human T cells. *Eur. J. Immunol.*, 20, 1893-1897, 1990
- 40) Smolle, J., Soyer, H. P., Juettnner, F. M., Torne, R., Stettner, H. & Kerl, H.: HLA-DR positive keratinocytes are associated with suppressor lymphocyte epidermotrophism. A biomathematical study. *Am. J. Dermatopathol.*, 10, 128-132, 1988
- 41) Walsh, L. J., Seymour, G. J., & Powell R. N.: The regulation of Langerhans cell T6, DR and DQ antigen expression: an hypothesis. *J. Oral Pathol.*, 17, 43-46, 1988
- 42) Ishii, T., Walsh, L. J., Seymour, G. J. & Powell, R. N.: Modulation of Langerhans cell surface antigen expression by recombinant cytokines. *J. Oral Pathol. Med.*, 19, 355-359, 1990
- 43) Lombardi, T., Hauser, C. & Budtz-Jørgensen, E.: Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions. *J. Oral Pathol. Med.*, 22, 193-202, 1993
- 44) Williams, I. R., Ort, R. J. & Kupper, T. S.: Keratinocyte expression of B7-1 in transgenic mice amplifies the primary immune response to cutaneous antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 12780-12784, 1994
- 45) Gaspari, A. A., Burns, R., Nasir, A., Ramirez, D., Barth, R. K. & Haidaris, C. J.: CD 86 (B7-2), but not CD 80 (B7-1), expression in the epidermis of transgenic mice enhances the immunogenicity of primary cutaneous *Candida albicans* infections. *Infect. Immun.*, 66, 4440-4449, 1998

- 46) June, C. H., Bluestone, J. A., Nadier, L. M. & Thompson, C. B.: The B7 and CD 28 receptor families. *Immunol. Today*, 15, 321-331, 1994
- 47) Esmon, C. T. & Owen, W. G.: Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 2249-2252, 1981
- 48) Esmon, C. T.: The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J. Biol. Hem.* 264, 4743-4746, 1989
- 49) Esmon, N. L., Owen, W. G. & Esmon, C. T.: Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *J. Biol. Chem.* 257, 859-864, 1982
- 50) Salem, H. H., Maruyama, I., Ishii, H. & Majerus, P. W.: Isolation and characterization of thrombomodulin from human placenta. *J. Biol. Chem.* 259, 12246-12251, 1984
- 51) Jackson, D. E., Mitchell, C. A., Bird, P., Salem, H. H. & Hayman, J. A.: Immunohistochemical localization of thrombomodulin in normal human skin and skin tumours. *J. Pathol.* 175, 421-32, 1995
- 52) Senet, P., Peyri, N., Berard, M., Dubertret, L. & Boffa, M. C.: Thrombomodulin, a functional surface protein on human keratinocytes, is regulated by retinoic acid. *Arch Dermatol. Res.* 289, 151-157, 1997
- 53) Lager, D. J., Callaghan, E. J., Worth, S. F., Raife, T. J. & Lentz, S. R.: Cellular localization of thrombomodulin in human epithelium and squamous malignancies. *Am. J. Pathol.* 146, 933-943, 1995
- 54) Tabata, M., Yonezawa, S., Sugihara, K., Yamashita, S. & Maruyama, I.: The use of thrombomodulin to study epithelial cells differentiation in neoplastic and non-neoplastic oral lesions. *J. Oral Pathol. Med.* 24, 443-449, 1995
- 55) Matsuyama, T., Izumi, Y., Shibata, K., Yotsumoto, Y., Obama, H., Uemura, M., Maruyama, I & Sueda, T.: Expression and activity of thrombomodulin in human gingival epithelium: in vivo and in vitro studies. *J. Periodont. Res.* in press
- 56) Bar-Shavit, R., Wilner, G. D.: Mediation of cellular events by thrombin. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 29, 213-41, 1986
- 57) Stern, D. M., Bank, I., Nawroth, P. P., Cassimeris, J., Kisiel, W., Fenton, J. W. 2d, Dinarello, C., Chess, L. & Jeffe, E. A.: Self-regulation of pro-coagulant events on the endothelial cell surface. *J. Exp. Med.* 162, 1223-1235 1985
- 58) Sower, L. E., Froelich, C. J., Carney, D. H., Fenton, J. W. 2d, & Klimpel, G. R.: Thrombin induces IL-6 production in fibroblasts and epithelial cells. *J. Immunol.* 155, 895-901, 1995
- 59) Stiernberg, J., Redin, W. R., Warner, W. S. & Carney, D. H.: The role of thrombin and thrombin receptor activating peptide (TRAP-508) in initiation of tissue repair. *Thromb. Haemostasis.* 70, 158-162, 1993
- 60) Lerner, U. H., Sahlberg, K. & Ljunggren, Ö.: Thrombin and bradykinin enhance prostaglandin production in human peripheral blood monocytes. *J. Oral Pathol. Med.* 18, 246-50, 1989
- 61) Lerner, U. H.: Regulation of bone metabolism by the kallikrein-kinin system, the coagulation cascade, and the acute-phase reactants. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78, 481-493, 1994
- 62) Melcher, A. H.: On the repair potential of periodontal tissues. *J. Periodontol.*, 47, 256-260, 1976
- 63) Nyman, S., Lindhe, J., Karring, T. & Rylander, H.: New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 9, 290-296, 1982
- 64) Hormia, M., Yläne, J. & Virtanen, I.: Expression of integrins in human gingiva. *J. Dent. Res.*, 69, 1817-1823, 1990
- 65) Hergott, G. J., Nagai, H. & Kalnins, V. I.: Inhibition of retinal pigment epithelial cell migration and proliferation with monoclonal antibodies against β 1 integrin subunit during wound healing in organ culture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 34, 2761-2768, 1993
- 66) Gräber, H. G., Wilharm, J. & Conrads, G.: Monoclonal antibodies against integrin subunits α 6 and β 1 inhibit migration of gingival epithelium in organ culture. *J. Periodontol.*, 70, 388-393, 1999
- 67) Krisanaprakornkit, S., Weinberg, A., Perez, C. N. & Dale, B. A.: Expression of the peptide antibiotic human β -defensin 1 in cultured gingival epithelial cells and gingival tissue. *Infect. Immun.*, 66,

4222-4228, 1998

- 68) Weinberg, A., Krisanaprakornkit, S. & Dale, B. A.:
Epithelial antimicrobial peptides: Review and sig-
nificance for oral applications. Crit. Rev. Oral
Biol. Med., 9, 399-414, 1998

心理療法における共感の諸相

梶原 和美

鹿児島大学歯学部 歯科基礎科学講座

はじめに ——なぜ“共感”をとりあげるのか？

“共感”は心理臨床における治療者の基本的かつ重要な態度、心理療法の大前提とされている。心理臨床を学ぶ者は、様々な機会に“共感することの大切さ”を教えられる。時にはそれがスローガンのように取り上げられることもある。そのたびに筆者はある種の違和感を覚えてしまう。この感覚は自分自身が臨床体験を重ねる中で次第に強くなっている。たとえば「私はクライアント（の**）に共感した」という発言に出会うたびに、ある種の白々しさと危うさを感じてしまうのである。「そんなにたやすく他人の気持ちがわかるのか？」「それはあなた自身の問題なのではないか？」「“共感した”と表明することは臨床家としての存在証明にすぎないのではないか？」といった思いかられるのである。

“共感”が基本的な態度であるからこそ、それを真正面から論じることは難しい。個々の臨床家はそれぞれの“共感”概念に基づいて治療活動を行っており（筆者もその一人である）、あらためて「共感するとはどういうことか？」と問題提起するとしたら、答えはそれぞれ臨床家の数だけ出てくるのかもしれない。

“共感”という概念は、それほど広く、深い。しかし心理臨床を専門職とする以上、その実践の場面で何が起きているかについての把握は必要不可欠である。

そこで本論では“共感”に関する基本的定義を展望し、それが現実の治療場面でいかに実現され、クライアントの理解へつなげるのかという実践上の諸問題について検討する。

“共感”の定義

まず、“共感”がどのように定義されているのかを概括する。

広辞苑には「他人の体験する感情や心的状態、あるいは人の主張などを自分もまったく同じように感じた

り理解したりすること。同感」とある。またある心理学辞典では「empathy：自分の感情を相手に投入すること、感情移入と同義。その認知的側面に関しては1つの解釈。」とされている。“感情移入”とは「他人の心理や芸術作品または自然対象のうちに、自分自身の精神を投射してそれを直接に理解すること。」である。なお類義語の“同情”は「他人の感情、特に苦悩、不幸などをその身になって共に感じること」であり、“共感”と“同情”の違いは「共感では自分の主体性が保持されているのに対して同情では客観性が保持されるとは限らない」点にある。

つまり“共感”とは、「自分が他人と同じ体験をし、しかもそれを直接的に理解すること」であり、それは相手の身になってみたり、相手の中に自己を投げ入れることによって実現される。ただしその場合でも、自己と他者とはあくまでも独立した主体として存在していなければならない。（そうでなければ“同情”である。）このようにみていくと、“共感”とはかなり特殊な対人関係の様式であるといえる。

心理療法における“共感”の意義

“共感”が心理療法における基本的態度であり、治療者－患者関係の展開を促進する重要な要素であることは、学派を問わず広く共有された認識である。これは心理療法が“主観的理解”や“関係”に基づいた方法であることと関連していると思われる。

心理療法の目的は、クライアントの主体的な体験のし方・世界に対する意味づけのし方といった主観的な領域に変化をもたらす、クライアント自身がよりよい適応を達成できるよう援助することである。またその中で取り扱われるのはこころの意識的な領域に限られず、（学派によってその扱い方に相違はあるが）いわゆる無意識の領域までもがその射程に入ることが多い。そこで相手の主観や無意識を捉えるために、治療

者自身の主観を動員することが必要となってくる。
 (客観的理解が大切であることは言うまでもないが、治療者の主観的理解にはさらに大きな役割が与えられているところが心理療法の特徴である。氏原, 1992)
 また、ポジティブな変化の契機は治療者とクライアントのやりとりの中にこそあるとされ、治療者は様々な技法や専門的態度を駆使してこの契機の発現を促進するよう働きかける。つまり心理療法の現場はクライアントと治療者とが互いの主観を持ち出しながら作り上げていく抜きさしならぬ対人場面であり、そこは生きている2人の間に刻々と生み出される“関係”の連鎖なのである。

このような心理療法の中で、“共感”がどのような治療的意義をもつかについて、河合(1992)は「薬や手術によって、クライアントの苦しみをなくしたり、軽減したりできない」心理臨床家にとって、「武器は共感すること、その苦しみの意味を知っていること」であると述べ、また氏原(1974)も、治療者の「武器」は「共感能力」であり、その「独自の役割」は「共感を通してクライアントを助けること」であると述べている。これらは“共感”が治療プロセスの展開に積極的な意義をもっていることを明らかにしたものである。

それでは、具体的に“共感”とはどういった営みなのだろうか？それはどのような機序で治療的な作用をもたらすのだろうか？次に“共感”をその治療論の中で積極的に取り上げた2つの立場を紹介し、問題提起を試みる。

来談者中心療法(カウンセリング)における“共感”の位置づけ — Rogers, C. における“共感”

日本の心理療法に“共感”の概念が広まったのはRogersの理論が紹介されてからである。彼はカウンセリングにおける必要十分条件のひとつとして、治療者の共感的理解をあげた。彼においては“共感すること”それ自体が治療であった。彼の有名な“共感”の定義とは、次のようなものである。

共感とは、クライアントの私的な世界をあたかも自分自身のものであるかのように感じ取り、しかもこの“あたかも…かのような(as if)”という性格を失わないことである。(1957)

他者の私的な知覚世界に潜入し、そこでくつろぐこ

と。相手の中に流れ、変容し続けている、その人に感じられている意味、恐れ、憤り、脆さ、混乱等、相手が経験しているあらゆるものに刻々と敏感であり続けること。相手の生の中に一時的に住まい、その中を何の批評もせずに細やかに動き回り、その人がほとんど意識していない意味を感じ取ること。ただし、それはその人がまったく意識していない感情を掘り起こすことではない、というのは、それはあまりにも脅威的な体験になると想像されるからである。(1980)

彼は「共感された、と経験することで、クライアントは解放され、強くなり、ひととしての成長が促進される。理解されることができたとき、自分の居場所を確保できる。(1987)」と考えていた。なぜなら治療関係の中でクライアントが脅威を感じずにいられるようになることで、その人は自己知覚に焦点を合わせるができるようになり、その結果、自己の見方が分化し、自己の再体制化が可能になる(1947)からである。“共感”それ自体がクライアントが自分の体験を十分に生きることを援助するプロセスなのである。

Rogersの定義は一読すると感銘を覚えるものであるが、さてこれを実践しようとする途方もない困難に遭遇してしまう。“あたかも…のような”といった感覚を保ち続けたまま相手の体験を感じるなど本当に可能なのだろうか？相手の体験が自分自身にも覚えがあるものである場合には、自分の体験を重ねあわせて生々しく感じる事が確かにできる。しかしそのとき私達は相手の中に自分の感情を混入させて感じているのであって、相手の感情をそれ自体として感じているわけではない。さらに“as if”の感覚を失わないまま相手の世界に潜り込み、そこでくつろぐということは、私自身の体験をもちつつ相手の体験世界にも出かけていくということである。この、いわば一種の分裂状態を保つためには極度の緊張が必要とされるはずである。それを実現するために要求されるプロセスを検討することなしに、Rogersの提起した共感的態度をただ感覚的に受けとめたままでは、治療の直接的な動因としての“共感”とは、永遠に到達できない理想像にとどまってしまうのではないかと危惧される。

自己心理学における“共感”の位置づけ

— Kohut, H. における“共感”

精神分析における自己心理学派を創始したKohut(1959)は、「心理学的現象は内省と相手の内省に対す

る共感によってだけ観察できる」と述べ、精神分析における情報収集のあり方の特殊性を明らかにしようとした。Kohutは、伝統的な精神分析の対象にはなりえないと考えられてきた重篤な人格障害の治療に“共感”というモードを積極的に導入した。なお精神分析家である彼にとって治療の本質とは、患者の世界を発生論的に“解釈”し理解することであり、“共感”の役割は、解釈に必要な情報収集の手段であることが強調された。Kohutによる“共感”の定義(1978)は次のようなものである。

- ① 他者の中に自己を認識することであり、必要欠くべからざる観察の道具である。
- ② 他者を包含しようとする自己の拡大であり、個々の人々の間の強力な心理的結合となる。
- ③ 自己によって引き出される、受容し確認し理解する人間的反響(human echo)であり、心理的な栄養分である。
- ④ 代理の内省(vacarious introspection)。相手の内的生活(主観的体験)の中に身を入れて、その立場で考え、感じる。自分の心の深いところのどこかにすでに存在していて、患者によって触発されるまでは脇に除かれていたものに対して、不安を持たずに向かい合い、認知し、言葉にすること。他者の中に普遍的な自己の特徴(universal characteristic of the self)を見出すこと。(Kainer, 1984)

Kohutが“共感”の概念を重視したのは「自己愛パーソナリティー障害」の研究においてであり、彼独自の人格の発達理論・精神病理論と切り離して考えることはできない。紙数の関係上その複雑な理論をごくかいつまんで紹介すると、自己愛パーソナリティーの病理は乳幼児期における母親の共感不全によるとされ、その診断と治療で重要なのは治療過程で自己対象転移(鏡転移、理想化転移など)がどのようなかたちで起こり、それを分析家がどのように理解するか、また治療過程の中で必然的に生じてくるかすかな共感不全をどのように活用し、患者の成熟を促していくかというところにある。ここで注意すべきは、“共感”の役割は分析家が与える説明を受け容れる準備が患者の側にどれだけできているかを確認することであり、彼は共感的な態度をアピールすることには批判的だったということである。(衣笠, 1992)ここでの治療の主体はあくまでも分析家が投与する解釈なのである。

クライアントのこぼや態度の背景にある不安や欲求などを汲み取り、それを言語化して伝える知的な営みは“解釈”とよばれる。的確な解釈を行うためには1つの全体的な存在としての相手に対する深い理解が必要であることは言うまでもない。Kohutの治療論では“共感—感じること”と“解釈—理解すること”が別個のものとして扱われているが、筆者はここに素朴な疑問を抱くものである。

治療者はクライアントを理解するために、相手の表現にこめられた様々な感情を推測しようとする。あるとき、それまでわからなかったあることにふと気づいたとする。それを言語化して伝えるとしたら、そこにはたとえわずかであってもタイムラグが発生する。先に心理療法の場面が刻々と変化していく関係の連鎖であると述べたが、もしかすると治療者が自分の気づきをこぼにするまでの一瞬の間にも、二人の関係が既に変化していることもあり得る。一瞬前には的確な解釈であったはずのこぼやが既に変化した関係の中に置き去りにされてしまうこともあるかもしれない。それをモニターするのは移りゆく関係に対する微細な感触であろう。だが“感じること”と“理解をこぼにすること”は同時に遂行可能なのだろうか?“共感”と“理解”は“共感的理解”ということばの中で結合されているが、これらの時間的關係は一体どのようになっているのだろうか?

事例を通した検討

ここでは自験例でのエピソードに基づいて上述の問題群を検討していく。なお、以下の事例はすべて事例の匿名性を鑑みて翻案されたものであることをまずお断りしておく。

“感じ”が“こぼ”になるとき ——萌芽的な“共感”

事例1: 10歳の発達障害児A君との遊びを通した面接にて。母親によると数日前から不穏となり、夜も眠らず動き回っているとのこと。ガラッとプレイルームのドアを開け、高らかに笑う。かと思うとすぐに飛び出し、他の子どもたちひとりひとりに顔を近づけ“ファッハッハッハ…”と笑っている。制止しようとするが大暴れし、殴る、蹴る、引っ掻く、唾を吐く…プレイルームに入るやいなやジャングルジムにするすると登って仁王立ち。棚から玩具を手当たり次第に投げる。近寄れない。「Aちゃんおきてきて!あぶない!」などと言うのが精一杯。私が沈黙するとく死ぬ!><怖い!><お母さんのバカ!>などと叫

ぶ。絵を描くつもりでせっかくサインペンを持ってきたのに、それも乱暴に投げ捨てて見向きもしない。「絵を描こうよ」とお願いすると唾を吐く。私が画用紙に「Aちゃんはつばをはく」と書いてみせると、さっと下りてきて大きく×をつけ、手をひらひらさせてまたジムの上へ戻って玩具を投げつけ続ける。例えば風船が爆発してしまいそうな感じ。爆発したら小さくしぼんでしまいそうな感じ。「Aちゃんはかなしい」と書くと、動きが止まり、くばかじわら>と書く。「さびしい」「かわいけれどいじをはってる」などのことばにも同様の反応。その後私にもたれかかりながら、息絶え絶えといった風情で幽霊の絵を描く。

治療者が瞬時にとった行動（“解釈”ともいえる「かなしい」などの言語化）が、その瞬間のクライアントに影響を与えたことは確かであった。しかし治療者はその時“解釈”を与えたと意識してはいなかった。ただ相手の切羽詰まった雰囲気を感じ取り、それを何とか表現できるかどうかだけが焦点化されていた。自分のとった行為の意味・クライアントに与えた影響などが考察されるのは、クライアントが面接室から退出し、カルテにその日の出来事がはじめて記載される時であった。

治療者は、その場の雰囲気、クライアントの表情、やりとりの中で湧き起こってくる生々しい情動のうねりとして身体に直接的に与えられたものを通してクライアントの内面（の悲しさ・怒り・もどかしさ・安心感など）に触れることができた。この身体感覚に内容を与える作業は面接終了後に行われ、次回につなげる指針として活用された。つまりこの例では明らかに“感じる”ことがまずなされ、相手と別れた後の余裕ができた状態で“ことばによる理解”が行われている。少なくとも治療者の意識上ではそうである。

ここで“感じられた”ものは、治療者とは別個に存在するクライアントという対象の内面であるというよりもむしろ、クライアントとの“間”に起こった情動である。この情動は怒り、悲しみ、幸せなどのカテゴリー化できる情動とは区別され、「生き生きした情動（vitality affect）」と呼ばれている。生気情動とは、“波のように押し寄せる”“あせていく”“爆発的な”“次第に強まる”“溢れんばかりの”などといった、一瞬一瞬のうちに知覚される力動的な情動であり、人と人との出会いによって喚起されるものであるとされる（Stern, 1989）。Sternはさらに共感する能力は、乳児がこの生気情動から様々な体験をオーガナイズして

いく過程で発達するのだと述べている。そこでの養育者の役割は、情動調律(affect attunement)を通して子どもの主観的な情動体験を共有していくことである。面接場面においても、この“間”に起こる生気情動を感受し、それをクライアントとともに体験していこうとする治療者からの積極的な働きかけは、“共感”の萌芽の段階だと言えるのではないかと思われる。

“ことばになる”関係における“共感” ——“共感的理解”の諸相

事例1では治療者に与えられた身体感覚が検討された。身体を通した雰囲気（生気情動）の察知は、自己融合の雰囲気を作り出し、退行することが積極的に求められる遊戯療法や前言語的発達段階にある幼児、さらに“間”を構成すること自体が治療の目標となる事例（たとえば精神分裂病患者、木村, 1983）への関与場面で活発に行われる作業である。

しかし、“ことば”に基づく体験がその心理的生活の主である人々との、対話を通した心理療法の中では“感じられる”ことの様相もおのずと異なったものとなる。まず治療者自身の体験が大きく異なる。なぜならクライアントとことばを交わす治療者の作業も、いきおい言語的なものとなっていくからである。クライアントとの“間”を直接的に感受するだけでなく、治療者はそれを“ことば”としても受けとめる。この間の事情について、神田橋（1997）は次のような重要な指摘をしている。

「言語なきところに体験はない。言語が体験という現象を作り出す。共感とは、言語によってまとめられた体験をことばあるいは文字によって“伝え”“コミュニケーション”し、こちらは意図をもって聴く構造の中ではじめて登場する。」

それでは対話を通して行われる、他者の内的世界のありように基づく理解というものは、どのようにして達成されるのだろうか？また前節で共感の萌芽とされた身体感覚の感受や雰囲気の察知は、ことばによる理解とどのように関連しているのだろうか？

さらに実際の臨床場面では「いくら聴きいっても、どうしてもわからない」あるいは「どうしても聴けない（相手のことばが私のことばにならない）」事態に直面することもしばしばある。このような“共感できない”事態ではどうすればよいのだろうか？

事例2： 現実感がない、しなければならぬことをすぐに忘れてしまうと訴える女子高校生B子さんとの面接から

…彼女は日常生活での細々としたことをぼそぼそと語り続ける。治療者に向けて、というよりもまずは自分の気持ちを整理するためであるかのように。様々な苦痛を訴えるが、一体何が起こってどうなったのか、語られたことからは錯綜していて、その内容をそれとして理解することは治療者の能力を超えていた。とにかくラジオのチューニングをするように、彼女の息遣い、かすかな身振りに共振するように努めながら、そのとりとめもない語り口についていくようにした。そうすることで何やらとてつものなさそうな彼女の体験世界に入ることを目論みつつ、それが実現したら巻き込まれてしまいそうな不安の中、いっそ裸足で逃げ出したくなることもあったが、ひたすら耐えた。彼女の斜め後ろに鏡があって、そこに我々の姿が映っているのだとイメージすると、治療者はいくらか楽になれた。そうすることで彼女の錯綜した生活世界の中に入り込んでも、迷子にならずにおれるのだという感覚があった。このような状態を保ち続けているうちに、次に彼女がどんなことを語ろうとするかが先取的に把握できたような錯覚が何度も訪れた…ふと我々をとりまく空気が緩んだように感じられた。彼女の顔には安堵感が浮かんでいのに気づいた。それまで「まだ話したいことの半分も話せていないから」と時間延長を要求する彼女であったが、その回は「もう時間になりましたね。どうもありがとうございます。」と言ってすっと退室していった。

ここで治療者がまずめざしたのは、クライアントの体験についていくことであった。そのために相手の息遣いやかすかな身動きに注意を払い、それに合わせていくことで、かたちだけでも同じような体験をしようと考えた。「理解する」ことはあまり重視されてはおらず、あくまでも一緒に場にとどまることが志向されていた。その中で何が感じられるのか、治療者は自分の身体感覚に注目していた。(そこで感じられたのが「何やらとてつものなさそうな」感覚である。)同時に、想像上の鏡の中に映る我々を見ることによって、今ここで起こっていることを観察しようとした。この試みは、Sullivan (1947) の「関与観察 participant observation」や神田橋 (1990) の「離魂現象のイメージ」と同種のものであったかと考えられる。こうすることでクライアントの感情の流れに密着することができ、また逆説的ではあるが、治療者自身の主体性(居場所)も(かろうじて)確保できたのではないかと思われる。

事例3： 毎晩気づかないうちに変なことを口走ってしま

うのが怖いと訴えるOLのC子さん。「こんなことの繰り返しの中で自分がおかしくなってしまうそう」「どうにかしたい」と訴えるが、その語り口は淡々としており、すべての報告が他人事のように切迫感が感じられない。彼女のことばを心のなかで反復してみても、どうしてもしっくりこない感じ、ことばだけがただ上滑りしていく感じにつきまとわれていた。彼女の家族は離散しており、そうなるまでの経緯を彼女はつぶさに説明してくれる。症状発現にいたるまでの出来事もわかりやすく教えてくれる。きっと彼女は自分の状況をこれまでずっと考え続けてきたのだろう。しかしなぜか彼女の労苦を治療者は感じ取ることができないのであった。たとえば彼女の家庭環境が治療者自身の体験からは想像もできないほどの状態であることがその原因なのか?と自問してみても面接中での索漠とした感覚を動かすことはできなかった。つい彼女に与えられた診断—ヒステリー—患者の心理的特徴とされるものにあてはめてこの状況を理解し、安心してしまいたいといった誘惑に何度も駆られたし、実際にそうしたことも度々あった。…治療者が感じるこの味気なさ・索漠とした感じこそまさに彼女の悲しみの核であり、派手な症状や面接のたびに新たに報告される悲痛な事件から解放されることという一貫した要求以上に、それをこそ面接の中で取り上げるべきではなかったかとふと気づくまでには長い時間が必要であった。

「どうしても共感できない」「わからない」場合には、この事例のように関係の中で感じられた違和感に注目し、その感覚がクライアントの何によって喚起されたのかを吟味すると奏効することがある。角田 (1995) はこれを「とらえ直しによる共感体験」と名づけ、それが体験としての共感(本稿では“感じ”と表現されているもの)を共感的理解に移行させる重要な契機であると論じている。治療者の中に否定的な感情が湧き起こってくる場合、それが一体何によるのかを捉え直す必要があるということである。治療者個人の未解決の問題がクライアントとの関係の中で活性化されている場合、それは治療者側の防衛であるので、好ましいものではない。これは治療者—クライアント間の相互的な感情交流を転移—逆転移の問題としてとらえる精神分析では逆転移と呼ばれる現象である。しかしすべての逆転移がネガティブなわけではない。Racker (1958) は逆転移を①治療者の未解決の領域から生じるもの、②融和型の逆転移、③補足型の逆転移の3つに分類し、②と③は治療的に利用することができるという指摘をしている。逆転移がクライアントが治

療者の中に投げ込んできた人格部分を直接的に体験することであるからこそ、治療者がそれに振り回されることなく、一体何が投げ込まれたのかを注意深くみつめることでクライアントの理解へとつなげていくことができるのである。

事例4： 一風変わった信念をもっているため交友関係がもてず、不登校を続けている男子高校生D君との面接から、治療者が病気で面接を一回休みにしたことへの処理ができないまま、関係が泥沼にはまっていった時期のこと。それまでD君は治療者に対する強烈な陽性転移に牽引されるかたちで成長のさざしをみせていたが、実はその頃彼は家庭内である小さな事件を起こしていた。そのことは治療者には伝えられていなかったが、彼は治療者もお見通しなのだと思っていた。そういう時期での治療者の休み。彼はそれを自分に与えられた罰だと捉えたいらしい。治療者は自分のことを怒っているのだと。何もかも破壊しつくしたいほどに怒り、同時に脅えているのは彼自身なのに、彼にはその感情を自分のうちに抱えておくことができなかった。その後の度重なるキャンセルの予告と面接時間の無制限の延長の要求。「なぜあなたはそんなに怒っているのか？ 避けたくなるほど私が憎いのか？」と怒鳴ったかと思うと突然「やさしく抱きしめて下さいお願いします」と喚願することの繰り返し。そんな中で治療者はうんざりするだけでなく、「なぜここまで私を操作しようとするのか？」という心底からの怒りを生きるようになっていった。そこで「確かに私は怒っている」とか「…でももっと怒ってどうしようもなくなってるのはあなたなんだよね…」などと言うことにはもはや意味などないという無力感にとらわれていた。事実そう言ってみたとこで彼は何も動じなかった。将来この関係が動くときは、直接的な身体のおつきりあいが起こったとき、治療関係が破綻したときに違いない…このケースはその後精神科再入院という転帰をたどった。

これは補足型の逆転移の好例である。しかも治療者はこの逆転移を有効に活用することができず、クライアントからの投影同一化⁽¹²⁾に巻き込まれ、クライアントによって投げ込まれたネガティブなものに振り回されるどころかネガティブな対象そのものとしてふるまってしまう。ことここに至ると逆転移の質を認識してもはや手後れであり、クライアントを理解したかのようなことばは治療的な力を持たぬ空疎なものでしかない。

自他の分化と他者の他者性の尊重について

事例4から得られるもう一つの示唆は、ことばによる理解やことばによる理解の伝達が治療的に行われる前提は、治療者とクライアントの自他が分化し、独立した存在であるということである。事例4では治療者とクライアントが“ふたりでひとつ”の体験(生々しい怒り)を生きており、これは意図せず自他の融合が起こり、“間”がとれなくなってしまった状態であるといえる。さらに“間”がとれない場合には、身体を通じた雰囲気(生気情動)の感知が機能することも困難となる。

本来クライアントは他者であるはずだ。自分とは違う人間だからこそ、相手の感情をその内部から感じようとする“共感”や他者理解の産物としての“解釈”が議論の対象となるのである。伝達の術としてのことばは他者との関係の中で意義をもつ。共感的理解の前提条件とは他者の主体性の保証であり、たとえ共感のプロセスの中で“相手の私的な知覚世界への一時的な潜入”が達成されたとしても、それはあくまで我ならぬ他者の世界であることを忘れてはならず、治療者が戻ってくる場所はどこかつまりは我が身なのである。他人の心理はたやすく理解され、共感されるものではなく、霜山(1979)が指摘するように「どんな人間でも他人の哀しみすべてをおのれの哀しみとすることはできない、という相互の諦念の優しさのうちに、われわれは絶望よりも慰めを見いだし、無理解よりも共感をはじめて見いだすことができる」のである。“as if”の感覚や“非知の知(高森, 1997)”などのことばを通してこれまで多くの臨床家がこの“他者の他者性の尊重”を強調してきた。この態度が堅持されない場合に、えてしてクライアントは「傲慢にわかれた」「先生はひとりよがりだ」と思うのではないだろうか？ 自我の脆弱な人ならば「自分の領域を侵された」「侵入された」と脅えたり警戒したりすることもある。(もっとも“ともに体験できた”という満足感だけで治癒するケースも多いが。)日常生活においても、とても親密な関係にある他者が私のことを、こちらが予期した以上のことを感じてくれたり理解してくれたときには何がしかの落ち着かなさを感じるものではないだろうか？ あたかも私の体験が勝手に相手にかすめ取られたようで無然とすることはないだろうか？

とはいうものの、これまで見てきたように“共感”が萌芽する場所は自他未分化な「一体的関係性」(下

山, 1993)の中にあることもまた事実である。その場の雰囲気を全身で感受したり(事例1),相手の動きに身を合わせていったり(事例2)するというような、前言語的な努力を通して相手の体験に向かっているとする治療者の態度は、共感的理解の基底であると筆者は考える。共感過程における感触の意義を論じた岡(1996)は「クライアントの独立性の尊重を形式的に考えないほうがよい」と述べている。「共感」とは、ことばにならない領域でのつながりを志向しつつ、ことばになる領域ではつながることを諦めていくという、非日常的なプロセスである。

“共感的理解”における2つのモード：身体感覚とことば

ここでは“ことば”を治療者とクライアントとの間でやりとりされることばだけでなく、治療者の中で取り扱われる概念や理論など、広義に扱いながら考察する。

事例2では、“ことば”は錯綜したままであったが、クライアントには動きがみられ、治療関係にも展開が開けた。しかしこれは、「ではここで何が理解されたのか?」と問われたとしても「その時にはことばにならなかった」と答えるほかならないような体験である。治療者が行ったのは“身体の動きを合わせること”と“その感じについていくこと”そして自分たちを“見る”ことである。“身体”が徹頭徹尾使われている。筆者は現在のところ、これは“共感即治療”の一例ではないかと考えている。

事例3では、“共感できない”事態の前で、ことばは無力であったといえる。またクライアントに対する精神病理学的知識や理論(ヒステリー者とはかくかくの特徴を示すものであり、そこにはかくかくの病理が想定されるといった)は、現前するクライアント理解へのプロセスにむしろ妨害的に作用したといえる。共感できない事態では、治療者・クライアント双方の体験に近いレベルつまり意識的なレベルでの“ことば”の治療的機能は小さい。治療者に小さな気づきが訪れたのは、索漠とした感じという“身体感覚”とつきあい、それを吟味していく中でのことであった。

事例4では、その場で渦巻いている感情を生々しく感じるだけで何ら有効な対処ができなかった。この事例で注目されたいのは、ここに記されているクライアントのありようの理解は、関係のプロセスを鳥瞰した上で事後的になされているという点である。今、こ

での治療者の体験は「とてつもない怒りとうんざりした感じ」であり、それ以上でもそれ以下でもない。もっとも当時でも治療者は「投影同一化が起こっている」と把握してはいた。(それでもD君と対面しているときにそれを思い起こすことは難しく、主にD君が面接室を去った後でこのことに関する思索が活発に行われた。)対象関係論が提示した原始的防衛機制としての「投影同一化」という仮説を持っていたからこそあの激しい関係の連続を耐え抜くことができ、クライアントの要求に屈せず治療構造をかうじて死守することができたのだと考えることもできる。その意味でここでの“ことば”(理論)は、治療者を支える杖として機能していたといえるであろう。(ただしそれだけでは治療的でないことは、この事例が失敗に終わったことで見事に証明されている。)防衛機制は、人間のこころの無意識のはたらきに対する仮説である。心理療法の中で生起することは必ずしも全てが本人達に意識(自覚)されていることではない。関係の中でこちらが深くて暗い森の中に迷い込んでしまったような心もとなさを体験する場合、無意識を説明する“ことば”は確かに有用である。ただし、無意識は意識されないからこそ無意識なのであるから、これらの“ことば”を取り扱うときには相当の慎重さが必要とされる。無意識領域に関する仮説を意識レベルで安易に使用することは厳として慎まれなければならない。そして、我々が自らの無意識に接近するときのチャンネルは、身体にこそある。ここでまたしても、“身体感覚”の重要性が再認識されることになる。

以上をまとめると、次のようになる。

“ことばになる”関係の中でも、相手に共感的に接近し、理解しようとする態度の基底にあつてはつねに身体感覚が作動していた。その上に相手の理解に通じることばが浮かびあがってきた。それはその場に対する身体による触知と同時に発生した。なお、ことば一概念や理論などの知的な要素一が治療者のよりどころとして機能したのは、“感じること”に行き詰まった場面においてであった。

本稿で筆者は身体感覚の重要性を強調した。それは身体感覚が共感的理解(相手のことが内側から“わかる”)一わかるというものは知的な作用であるようにみえる)という現象を支えているというその基本的な意義を明示しておきたかったからに他ならない。実際の面接場面では共感的理解のプロセスを支えているのは、面

接中と面接後にわたって繰り返される身体感覚とことばの間の往復運動である。

おわりに —— “共感” はどこで発生するのか？

最後に“共感”がもたらされる現場を見直すことで結びとする。

全ての事例において「クライアントの内面に触れた・わかった」と筆者が感じた“場所”は、筆者自身の中ではなく、もちろんクライアントの中でもない。感触が与えられ、気づきもたらされたのは、厳密には治療者とクライアントの“間”であった。

“間”で生まれるものが治療作用をもつことについて、かつて梶原(1992)は遊戯療法における「関係の裂け目」という概念を提示し、そこで「そのいずれでもなく、そのいずれを含む第3のパターンが生成される」といった脱中心化(Piaget, 1971)の生起が主体間の理解の発達を促すのではないかと考察した。このような治療作用を積極的に強調したのがOgden(1996)である。彼は「間主体性(intersubjectivity)」に注目し、治療者とクライアントの間に「間主体的な分析の第三主体(the analytic third)」が創出され、これこそが分析の主体であるとみなしている。

また“感じられた”“触れられた”“わかった”のは、そうしようと注意を集中し、努力している最中に起こるのではなく、ふと与えられる、いきなり訪れる、といういわゆるAch体験の特質をもっていた。

つまり共感的理解とは、治療者が得ようとして達成できるものではなく、そこに至る努力を重ねる中で、ある布置が整ったときに、結果としてもたらされるものである。しかしそれは単に受動的でなりゆきまかせの行為ではない。その場で現に体験しつつ、同時にそのことを観察する、といった一種の分裂状態を維持するという能動かつ非日常的な営みの中で、それは実現されるものである。ただクライアントのことを「共感しよう」「わかろう」と意図的に努力するだけで達成されるものではなく、寧ろそういった思いを宙吊りにしたところで実現する事態であると考えられる。

注) 投影同一化(projective identification)とは分裂排除された自己の一部(悪い自己)や、内的対象の一部(悪い内的対象)やある種のファンタジー、不愉快な感情などを相手に投影して、相手を自分の内部からコントロールしようとする防衛のことを指す用語。そして、この投影を受けた相手は、投影された内的対象やファンタジー、感情と同じ

ものを感じる圧力を受けて、それに対応する言動をとったり、感情を感じたりしてしまう。ところが、投影した側は自分の投影した内的対象やファンタジー、感情などを否認しているため、こういうものが自分の中にあるのではなく、相手にあるものだとは知覚する。(和田, 1996)

引用文献

- Kainer, R. G. K.: From "Evenly-Hovering Attention" to "Vicarious Introspection" Issues, of Listening in Freud and Kohut. *American Journal of Psychoanalysis*, 44, 1984
- 角田 豊: とらえ直しによる治療者の共感的理解とクライアントの共感性について, *心理臨床学研究*, 13(2), 145-156, 1995
- 梶原和美: “遊び” 関係におけることばの変容, *九州大学心理臨床研究*, 11, 175-184, 1992
- 神田橋條治: 共感について, *うらうめ, 医療社団法人うら梅の郷会*, 11-18, 1997
- 神田橋條治: 精神療法面接のコツ, *岩崎学術出版社*, 1990
- 河合隼雄: 心理療法序説, *岩波書店*, 1992
- 木村 敏: 自分ということ, *第三文明社*, 1983
- 衣笠隆幸: 「共感」—理解の基礎になるものと理解を妨げるもの, *精神分析研究*, 35(5), 479-489, 1992
- Kohut, H.: Introspection, Empathy and Psychoanalysis, *American Journal of Psychoanalytic Association*, 7, 459, 1959
- Kohut, H.: *The Search for the Self*, Vol. 1.2., Ornstein, P. H (Ed.), International University Press, New York, 1978
- Ogden, T. H.: 「あいだ」の空間 精神分析の第三主体, 和田秀樹訳, *新評論*, 1996
- 岡 昌之: 共感における体験過程と感触の意義, *心理臨床学研究*, 13(4), 353-364, 1996
- Piaget, J.: *Biology and knowledge*. Chicago, 1971
- Racker, H.: 転移と逆転移, 坂口信貴訳, *岩崎学術出版社*, 1958
- Rogers, C. R.: Some observations on the organization of personality. *American Psychologist*, 2, 358-368, 1947
- Rogers, C. R.: A note of therapy, personality and interpersonal relationships as developed in the client-centered framework. In S. Koch (Ed.), *Psychology: A study of a science*, Vol. 3. Formulations of the per-

- son and the social context, 184-256, New York: McGraw-Hill, 1957
- Rogers, C. R.: A way of being. Boston: Houghton Mifflin, 1980
- Rogers, C. R.: ロジャーズ, コフト, エリクソン—ロジャーズからみた相似点と相違点の考察, 村山正治訳, 21世紀の心理療法, J. K. ゼイク編, 成瀬悟策監訳, 誠信書房, 1987
- 下山晴彦: 心理療法過程における関係性の研究, 心理臨床学研究, 10(3), 4-16, 1993
- 霜山徳爾: 人間の詩と真実, 中公新書, 1979
- Stern, D.: 乳児の対人世界 理論編, 丸田俊彦・小此木啓吾監訳・神庭靖子他訳, 岩崎学術出版社, 1989
- Sullivan, H. S.: Conceptions of Modern Psychiatry. William Aronson Whites Psychiatric Institution, New York, 1947
- 高森淳一: 精神療法における共感の中核, 愛媛大学教育学部紀要 教育科学, 44(1), 55-90, 1997
- 氏原 寛: 臨床心理学入門, 創元社, 1974
- 氏原 寛: 臨床心理学の目的と意図, 心理臨床大事典, 氏原寛・小川捷之・東山紘久・村瀬孝雄・山中康裕 共編, 培風館, 1992

ラット食餌性リズムとニューロペプチドY

吉原 俊博

鹿児島大学歯学部小児歯科学講座

Feeding-associated Circadian Rhythm in Rats and Neuropeptide Y

Toshihiro Yoshihara

Department of Pediatric Dentistry,
School of Dentistry, Kagoshima University,
Sakuragaoka 8-35-1, Kagoshima, 890-0075, Japan.

Abstract

It is well established that plasma corticosterone (CORT) level in rats increases before meal (pre-feeding peak), when rats are subjected to restricted daily feeding (RF), in which food is supplied only at a fixed time of day. Corticotropin-releasing hormones (CRH) release is also suggested to increase prior to meal. Cell bodies of CRH neurons exist in the paraventricular nucleus (PVN) which receives neuropeptide Y (NPY) containing neurons of two different origins: one from the brainstem, in which catecholamine (CA) coexists, and the other from the arcuate nucleus (ARC). Under ad-lib feeding, NPY in the PVN did not vary throughout the day. The extracellular NPY in the PVN, however, increased under food deprivation, which decreased rapidly after refeeding, and increased just before the daily meal under RF. And this preprandial increase reappeared by 3 day food deprivation even after RF was terminated and replaced by ad-lib feeding for 7 days. The preprandial increase was suppressed by 6-hydroxydopamine, a CA deprivator, injected into the PVN or the ascending bundle of noradrenaline fibers. It is concluded that, (1) the NPY neurons in the PVN are involved under food deprivation, (2) the prefeeding increase of the extracellular NPY in the PVN is an expression of a feeding-associated circadian oscillation under RF. By contrast, the prandial decrease in the extracellular NPY is a result of food intake, (3) the noradrenergic neurons innervating the PVN are important for the expression of the prefeeding NPY peak under RF.

Key words

feeding-associated circadian rhythm, Noradrenaline, Neuropeptide Y, rat

1. はじめに

動物の生理機能に認められる種々の周期のリズムのうち、光、温度、音などの周期性をもった環境因子を除いても観察されるリズムを内因性リズムという。体内にはこの内因性リズムを駆動する振動機構が存在しており、これを生物時計という。生物時計のもつ固有の周期がほぼ24時間に近い時、このリズムをサーカディアンリズムといい、これを同調させるもの（同調因子）として、光、温度、音などがある¹⁾。

現在、脊椎動物には網膜、視床下部（視交叉上核）、松果体にサーカディアン振動体が存在し、行動リズムを駆動する振動機構を形成していることがわかっている。しかし、振動機構に対する各振動体の役割は種によって異なり、例えば哺乳類では行動リズムは主に視床下部にある振動体によって駆動されている。

ラットにおいて、典型的なサーカディアンリズムを示すものに、明期の後半から暗期の前半にかけて上昇する血漿コルチコステロンリズム、暗期に活動が盛んになる輪回し行動、摂食行動、摂水行動などがあるが、その振動中枢は視交叉上核に存在する²⁾。

一方、視交叉上核に依存しないサーカディアンリズムも報告されており、代表的なものに周期的制限給餌で出現するリズム（食餌性リズム）がある³⁾。これはラットの給餌を一日の一定時刻に制限する（周期的制限給餌）ことにより、通常自発行動や血漿コルチコステロンリズムが変化し、給餌の1～2時間前より自発行動量や血漿コルチコステロンレベルが増加するもので、これを給餌前ピークという⁴⁾。給餌前ピークは周期的制限給餌を中止してもしばらく持続する^{5,6)}。このことは背後に内因性の振動機構が存在していることを示唆している⁷⁾。また視交叉上核を電氣的に破壊したラットに周期的制限給餌を行っても給餌前ピークが出現することから^{8,9)}、食餌性リズムの振動中枢は視交叉上核には存在しない。しかし、食餌性リズムの振動中枢がどこにあるのかはいまだ解明されていない。

本稿では、周期的制限給餌で出現する食餌性リズムに関して著者がこれまで行ってきた研究成果を中心に、概説する。

2. コルチコステロン、ノルアドレナリン、ニューロペプチドYの関係

血漿コルチコステロンは、視床下部-下垂体-副腎皮質系の最終出力であり、視床下部副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)放出ホルモン(CRH)および下垂体ACTHの

階層支配を受けている。ラットに周期的制限給餌を行うと血漿コルチコステロンばかりではなく、CRHにも給餌前リズムが認められ、視床下部CRH量は給餌前に低下する¹⁰⁾。視床下部室傍核にはCRHニューロンの細胞体が存在する。脳幹に由来するカテコールアミンニューロンが室傍核に投射しており¹¹⁾、この神経終末から放出されるノルアドレナリンはCRHの分泌を促進する。さらに室傍核におけるノルアドレナリン分泌にも給餌前ピークが認められる¹²⁾。

脳幹由来の室傍核に投射しているノルアドレナリンニューロンにはニューロペプチドY（以下NPY）が共存している。NPYは36個のアミノ酸からなるペプチドであり、脳と脊髄に広く分布する¹³⁾。一方、室傍核には視床下部弓状核からもNPYニューロンが室傍核へ投射しており、このニューロンにはノルアドレナリンは共存しない¹⁴⁾。すなわち視床下部室傍核には、脳幹由来と視床下部弓状核由来の2系統のニューロンからNPYが伝達されることになる。

NPYが1982年に発見されて以来、さまざまな生理作用が検索され、特に摂食との関わりが注目されてきた。すなわちNPYをラット室傍核あるいは第3脳室に投与すると、血漿コルチコステロン濃度が上昇し、強力な摂食行動が誘発される¹⁵⁾。またラットを絶食にすると室傍核NPY濃度^{16,17)}および弓状核pre-proNPY mRNAレベルが増加する¹⁸⁾。これらの結果は室傍核NPYがCRH分泌や摂食行動に重要な役割を持つことを示している。

室傍核NPYニューロンの活動を解析する方法として、従来から神経核内のNPY濃度の経時変化が調べられてきたが、より直接的な方法は室傍核におけるNPY分泌を測定することである。著者はPush-Pull法により室傍核細胞外液中NPYを測定し、NPY分泌の経時変化について解析を行ってきた。Push-Pull法は、ラット視床下部室傍核に2連のカニューレを植え込み、一方からリング液を注入し、他方から灌流液を回収することにより、細胞外液中に放出された物質を経時的に測定する方法である¹⁹⁾。神経終末から放出されたNPYは細胞間隙に拡散し、放出量に比例して拡散量も多くなると考えられる。従って灌流液中のNPYは神経終末からの分泌を反映していると考えられる。In vivo microdialysis法やPush-Pull法の最大の利点は同一個体から無麻酔、無拘束下で連続測定が可能なことである。さらにPush-Pull法はIn vivo microdialysis法では測定することのできない大分子量の物質も測定することが可能である。

3. 給餌条件と NPY の関係

自由摂食下ではラット血漿コルチコステロンは明期後半から暗期前半に増加する24時間リズムを示す²⁰⁾

(図1の点線)。また、ラットの摂食行動も暗期に盛んになることが知られている¹⁾。これらの典型的なサーカディアンリズムの振動中枢は、前述したように視交叉上核に存在する。一方室傍核、弓状核、孤束核の NPY 濃度に有意な24時間変動は認められなかった²⁰⁾ (図2の点線)。孤束核とは脳幹に存在する、ノルアドレナリンニューロンの起始核である。視床下部、特に室傍核 NPY は ACTH 分泌や摂食行動に関係すると言われているが、著者の研究結果から室傍核 NPY が自由摂食下ではコルチコステロン分泌や摂食行動に関与している証拠は得られなかった。

絶食を行うとラット血漿コルチコステロンレベルが全体的に増加し、明期後半から暗期前半の増加が目立たなくなり、概日リズムが不明瞭となる²¹⁾。これは内因性リズムを駆動する振動機構が消失したのではなく、絶食および低血糖に対する視床下部-下垂体-副腎皮質系の反応と考えられる。一方、2日間の絶食を行うと、室傍核 NPY 濃度は自由摂食時よりも増加し、再摂食後さらに増加した。弓状核 NPY 濃度は、再摂

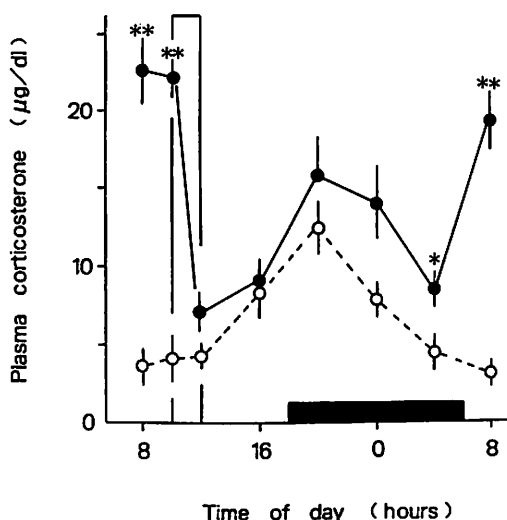


図1 周期的制限給餌下におけるラット血漿コルチコステロンの24時間変動

実線は周期的制限給餌下、点線は自由摂食下の変動を表す。黒帯は暗期、縦棒は給餌時刻を表す。値は平均値と標準誤差で表す。同時刻の値を2群間で比較し、5%あるいは1%で有意差のあるものをそれぞれ*、**で示した(図2、6も同様)。

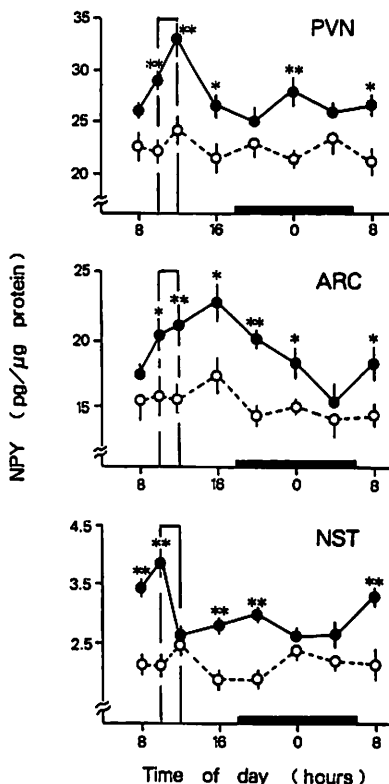


図2 周期的制限給餌下におけるラット室傍核(PVN)、弓状核(ARC)および孤束核(NST) NPY の24時間変動

食後一時減少したが、孤束核では有意な変動は見られなかった²²⁾ (図3)。室傍核における NPY 分泌を反映していると考えられる室傍核細胞外液中 NPY は2日間の絶食により増加しており、再摂食後30分で減少し、自由摂食時のレベルに戻った²²⁾ (図4)。

室傍核 NPY 濃度は室傍核における NPY の分泌と起始核における NPY の合成ならびに軸索流による神経終末への移動のバランスで決まる。絶食後の再摂食では室傍核 NPY 濃度と細胞外液中 NPY には一定の関係が見られる。すなわち細胞外液中 NPY の減少に伴い NPY 濃度が上昇する。この結果は再摂食により NPY 分泌が低下し、神経終末に NPY が蓄積したことを示唆している。つまり NPY 分泌の減少は NPY 合成の低下によるものではなく、神経終末での分泌抑制であると思われる。ただし弓状核の NPY 濃度が減少していることから、再摂食により NPY 合成も同時に抑制されている可能性はある。

NPY 合成の指標と考えられる弓状核の pre-pro

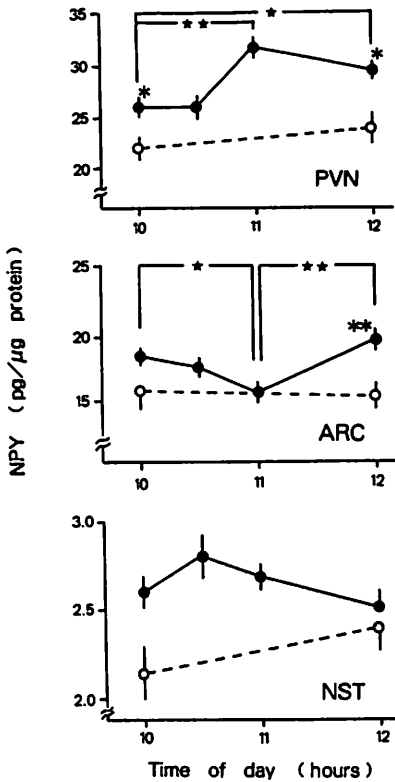


図3 絶食（2日間）および再摂食におけるラット室傍核（PVN）、弓状核（ARC）および孤束核（NST）NPYの時間変動

実線は2日間の絶食後、10時に再摂食を行った時、点線は自由摂食下の変動を表す。同時刻の値を2群間で比較し、5%あるいは1%で有意差のあるものをそれぞれ*、**で示した。また同一群の中で、5%あるいは1%で有意差のあるものをそれぞれ★、★★で示した（図4、5も同様）。

NPY mRNA レベルが絶食により増加することが知られているので¹⁸⁾、絶食下ではNPY合成と分泌が共に亢進し、室傍核 NPY 濃度が増加したと考えられる。一方、脳幹の pre-pro NPY mRNA レベルは絶食により変化しないとされている¹⁸⁾。著者の実験でも、絶食下で孤束核 NPY 濃度に変化は見られなかった。これらの結果は、室傍核に投射する NPY ニューロンのうち絶食によって機能亢進を示すのは弓状核由来の NPY ニューロンであることを示唆している²²⁾。

室傍核 NPY はコルチコトリピン放出ホルモン（CRH）に促進的に作用することが示唆されている¹⁵⁾。2日間の絶食では血漿コルチコステロンは自由摂食に

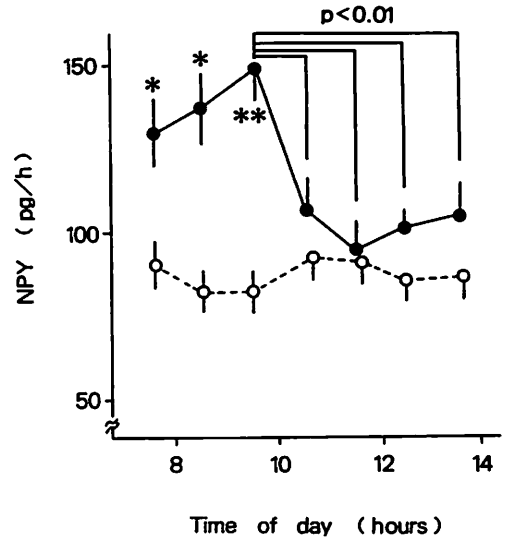


図4 絶食（2日間）および再摂食におけるラット室傍核細胞外液中 NPY の時間変動

比較して増加を示さず、再摂食後30分で増加した（図5）。一方、絶食により室傍核 NPY 分泌は亢進し、再摂食で分泌が低下する。ここには示さないが10日間の絶食における血漿コルチコステロンの変動については異なる結果が得られているにもかかわらず、室傍核 NPY 分泌については2日間の絶食の同様な結果が得られた²²⁾。つまり血漿コルチコステロンレベルと室傍核 NPY 分泌には一定の関係が認められず、室傍核 NPY の CRH 分泌作用は疑問的である。ただし NPY は、用量によりコルチコステロン分泌に対し相反的な効果を持つことが報告されている^{23) 24)}。NPY の2つのレセプターのうち Y1レセプターはシナプス後に、Y2レセプターはシナプス前に存在し、高濃度の NPY は Y1 と Y2 の両方のレセプターを刺激し、コルチコステロン分泌を促進する。一方、低濃度の NPY は Y2レセプターのみを刺激し、コルチコステロン分泌を抑制する。この説に従えば、絶食下における室傍核 NPY と血漿コルチコステロンの関連について完全に否定することはできない。

4. 周期的制限給餌と室傍核 NPY

周期的制限給餌下では室傍核 NPY 濃度は給餌直前から給餌後にかけて増加した²⁰⁾（図2の実線）。一方、室傍核細胞外液中 NPY は給餌前に増加した（図6）。このことは給餌前の NPY 分泌の増加と摂食後の NPY

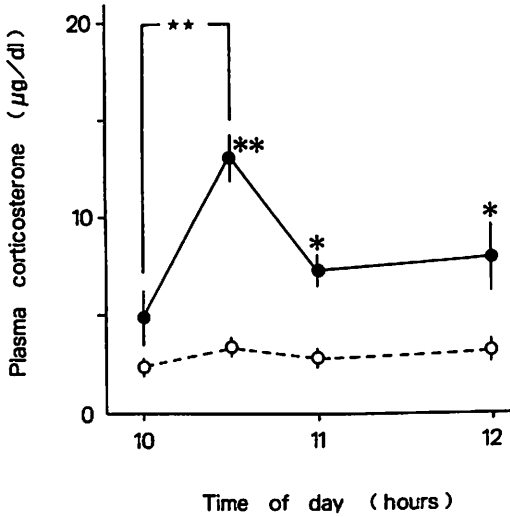


図5 絶食(2日間)および再摂食におけるラット血漿コルチコステロンの時間変動

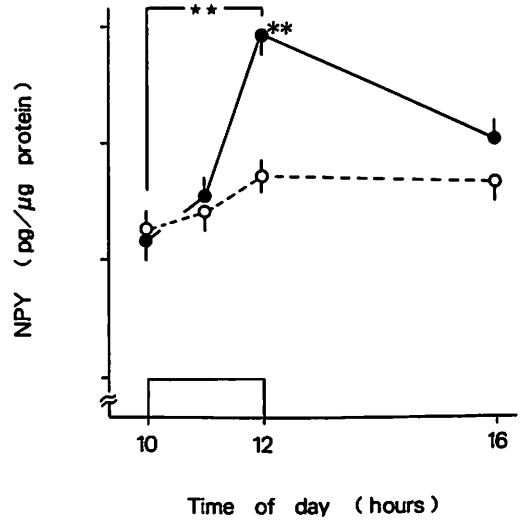


図7 周期的制限給餌下におけるラット室傍核 NPY に対する摂食の影響

実線は周期的制限給餌下で給餌時刻に摂食させた群, 点線は周期的制限給餌下で給餌時刻に摂食させなかった群の変動を表す。同時刻の値を2群間で比較し, 1%で有意差のあるものを**で示した。また前値(10時)と比較し, 1%で有意差のあるものを★★で示した。

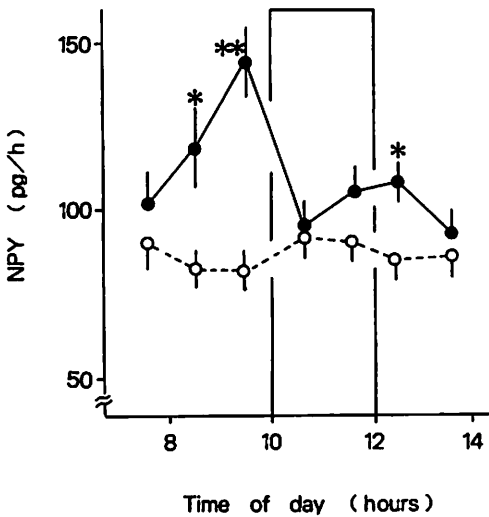


図6 周期的制限給餌下におけるラット室傍核細胞外液中 NPY の時間変動

分泌の神経終末での抑制を示唆している。

弓状核 NPY 濃度は室傍核 NPY 濃度とほぼ一致した時間変動を示し給餌後増加したのに対し, 孤束核 NPY は給餌前に増加し, 給餌後低下した。孤束核 NPY の増加は NPY 合成の亢進あるいは軸索流による NPY の移動の停止を意味する。給餌前には室傍核の NPY 分泌が増加しているの, 軸索流の停止は考え

られず, 合成の亢進を強く示唆する。すなわち周期的制限給餌下では, 絶食時とは異なり, 孤束核由来の NPY ニューロンの機能亢進, 特に給餌前の機能亢進が示唆される。周期的制限給餌において血漿コルチコステロンレベルが給餌前に増加することはよく知られている(=給餌前ピーク)(図1の実線)。給餌前血漿コルチコステロンピークは食餌性インスリン反応の亢進に関与しており²¹⁾, インスリン分泌の亢進は給餌が制限されているラットの体重を維持するのに役立つ。

周期的制限給餌により発現する給餌前血漿コルチコステロンピークと給餌後のコルチコステロンレベルの急激な低下は, 全くその生理的メカニズムが異なる。前者は内因性の振動機構により駆動されるものであり, 後者は摂食の直接的作用である。図7に示すように, 給餌直後(12時)の室傍核 NPY 濃度は, 給餌時刻に摂食させた群では, 給餌前の値(10時)に比べ有意に増加したが, 摂食させなかった群では, 有意な増加は認められなかった。一方, 室傍核細胞外液中 NPY は給餌時刻に摂食させなかった場合, 給餌直後

の減少は認められなかった (図8)。しかし摂食させなかった場合でも細胞外液中 NPY は徐々に減少した。これらの結果より給餌直後の NPY 分泌の急激な減少は摂食による直接的効果と考えられ、給餌数時間後の減少は内因性の振動機構によるものと考えられる²⁰⁾。すなわち血漿コルチコステロンと同様の機序が室傍核 NPY の分泌にも作用していると考えられる。

5. 中枢カテコールアミンニューロンと室傍核 NPY の関係

メタンフェタミンを腹腔内に投与すると室傍核細胞外液中ノルアドレナリンが用量反応的に増加する²⁵⁾。メタンフェタミンはカテコールアミンニューロンの神経終末に作用してシナプス間隙のカテコールアミン濃度を増加させる。さらにメタンフェタミン腹腔内投与により、室傍核細胞外液中 NPY も上昇した (図9)。脳幹から室傍核に投射するカテコールアミンニューロンには NPY が共存している^{26) 27)}、メタンフェタミンの投与によってカテコールアミンニューロンからノルアドレナリンと NPY が同時に放出されたことが考えられる。しかしメタンフェタミンの投与により

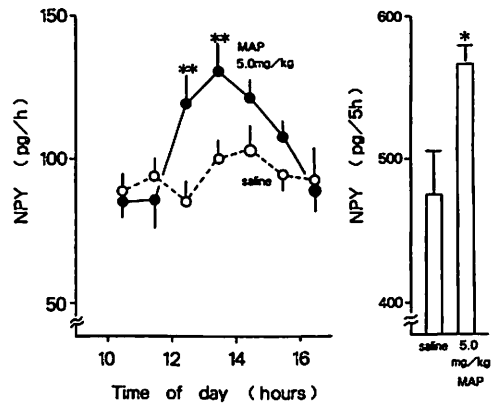


図9 ラット室傍核細胞外液中 NPY に対するメタンフェタミンの影響

左図において、実線はメタンフェタミンを5.0mg投与時、点線は生理食塩水を投与した時の変動を表す。同時刻の値を2群間で比較し、1%で有意差のあるものを**で示した。右図はメタンフェタミン投与後5時間の NPY 値を示す。5時間の NPY 値について2群間で比較し、5%で有意差のあるものを*で示した。

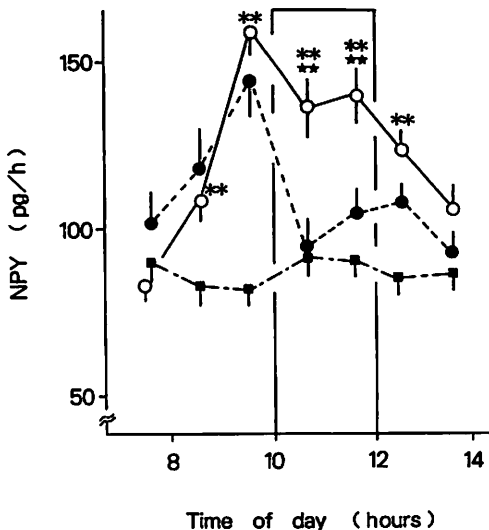


図8 周期的制限給餌下におけるラット室傍核細胞外液中 NPY に対する摂食の影響

黒丸点線は周期的制限給餌下で給餌時刻に摂食させた群、白丸実線は周期的制限給餌下で給餌時刻に摂食させなかった群、黒四角破線は自由摂食群の変動を表す。同時刻の値を摂食させた群と比較し、1%で有意差があるものは**で示し、さらに自由摂食群と1%で有意差があるものは*で示した。

増加したノルアドレナリンが弓状核から投射する NPY ニューロンに促進的に作用して、細胞外液中 NPY を増加させた可能性も否定できない。

室傍核には脳幹の A₁ (網様外側核)、A₂ (孤束核)、A₆ (中脳青斑核) からカテコールアミンニューロンが分布している^{11) 28)}。A₁、A₂からのノルアドレナリン上行線維は中脳付近で背側束と腹側束に分かれ、腹側束の90%が視床下部に分布する²⁹⁾。カテコールアミン枯渇剤である6-ハイドロキシドーパミン (6-OHDA) を室傍核あるいはノルアドレナリン上行線維腹側束に投与すると給餌前コルチコステロンピークが抑制される。一方、自由摂食下にあるラットに6-OHDA を投与しても、明暗周期に同調するコルチコステロンリズムは影響されない³⁰⁾。この結果は給餌前コルチコステロンピークの形成に脳幹からのノルアドレナリン上行線維 (腹側) 束が重要であることを示している。また、周期的制限給餌下における室傍核細胞外液中ノルアドレナリンは食餌前に増加し食餌後減少する¹²⁾。給餌前の室傍核細胞外液中ノルアドレナリンの亢進は室傍核 CRH 濃度の低下、血漿コルチコステロンの上昇と時間的によく一致し、ノルアドレナリンがCRH分泌に促進的に作用していることが示唆される。図10に示すように、6-OHDA を室傍核ある

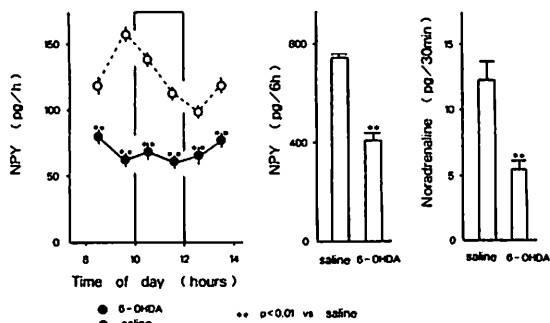


図10 ラット室傍核細胞外液中 NPY に対する6-OHDA 中脳上行線維腹側投与の影響

左図は周期的制限給餌下で6-OHDA (6 μ g/0.2 μ l) を投与した時(実線)および生理食塩水を投与した時(点線)を表す。中図は6-OHDA 投与後6時間後の NPY 値を示す。右図は30分間の室傍核細胞外液中ノルアドレナリン値を示す。6時間の NPY 値および30分間のノルアドレナリン値について、2群間で比較し、1%で有意差があるものは**で示した。

いはノルアドレナリン上行線維腹側投与すると、室傍核細胞外液中ノルアドレナリンの低下とともに、給餌前の細胞外液中 NPY も低下し給餌前ピークが消失した³¹⁾。この結果から、周期的制限給餌における室傍核細胞外液中 NPY の給餌前ピークの発現にはノルアドレナリン上行線維腹側中のノルアドレナリン・NPY 共存ニューロンが重要であることが示唆される。

カテコールアミンと NPY が1つのニューロンに共存している場合、カテコールアミンと NPY には一般的に2つの作用が想定されている²³⁾。第一の作用はカテコールアミンと NPY がシナプス後のそれぞれのレセプターに結合し、共同的に働くことである。第二の作用はシナプス前に存在するオートレセプター(α_2 レセプターと Y_2 レセプター)に作用しカテコールアミンや NPY の生成や放出に抑制的に働くことである。給餌前 CRH 分泌に関しては、ノルアドレナリンと NPY の室傍核単独投与でも CRH 分泌を増加させ¹⁵⁾、また6-OHDA 投与により給餌前コルチコステロンピーク³⁰⁾と室傍核細胞外液中 NPY の給餌前ピークが抑制された³¹⁾。これらの結果は、室傍核ノルアドレナリンと NPY が共同的に働いている(第一の作用)ことを示唆する。

6-OHDA 投与することにより給餌前の NPY 分泌が抑制されたが、摂食量には有意な変化が見られなかつ

た³¹⁾。このことより、室傍核 NPY の食餌前ピークはラット摂食行動よりもむしろ給餌前 CRH 分泌との関連性が考えられる。

6. 終わりに

著者は今まで、周期的制限給餌で出現する食餌性リズムに関する生理的メカニズムの解明を中心に研究を行ってきた。一方で、周期的制限給餌を行い、給餌前コルチコステロンピークが形成される過程(同調)を「学習」、そして制限給餌-自由摂食・絶食パラダイムの絶食下で再び給餌前コルチコステロンピークが出現する過程(フリーラン)を「記憶」と解釈することができる。すなわちこの系を用いれば、動物の学習・記憶効果についての実験をより高い再現性で検索することが可能であると考えられる。

また、周期的制限給餌というのは、人間生活で言えば「規則正しい食生活」のことであり、規則正しい食生活を行うことが脳の活性化に重要であるということこの実験系は示している。

参考文献

- 1) 本間研一, 本間さと, 広重力: 生体リズムの研究, 初版, 生体リズム研究法, 49-51, 北海道大学図書刊行会, 札幌, 1989
- 2) Rusak, B. & Zucker, I.: Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol. Rev.*, 59, 449-526, 1979
- 3) Boulous, Z. & Terman, M.: Food availability and daily biological rhythms. *Neurosci. Behav. Rev.*, 4, 119-131, 1980
- 4) Krieger, D. T.: Food and water restriction shifts corticosterone, temperature, activity and brain amine periodicity. *Endocrinology*, 95, 649-654, 1974
- 5) Kato, H., Saito, M. & Suda, M.: Effect of starvation on the circadian adrenocortical rhythm in the rats. *Endocrinology*, 106, 918-921, 1980
- 6) Yoshihara, T., Honma, S., Mitome, M. & Honma, K.: Independence of feeding-associated circadian rhythm from light conditions and meal intervals in SCN lesioned rats. *Neuroscience Letters*, 222, 95-98, 1997
- 7) Honma, K., von Goetz C. & Aschoff, J.: Effects of restricted daily feeding on freerunning circadian rhythms in the rats. *Physiol. Behav.*, 30, 905-913, 1983

- 8) Krieger, D. T., Hauser, H. & Krey, L. C. : Suprachiasmatic nuclear lesion don't abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity. *Science*, 197, 398-399, 1977
- 9) Stephan, F. K., Swann, J. M. & Sisk, C. L. : Anticipation of 24-hr schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Behav. Neural. Biol.*, 25, 346-363, 1979
- 10) Honma, K., Noe, Y., Honma, S., Hirai, M. & Hiroshige, T. : Circadian and food related rhythms in hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis : differential involvement of the central noradrenergic neurons. *Bioinformatics*, 413-416, 1989
- 11) Ungerstedt, U. : Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta. Physiol. Scand. Suppl.*, 367, 1-48, 1971
- 12) Mitome, M., Honma, S., Yoshihara, T. & Honma, K. : Prefeeding increase in paraventricular NE release is regulated by a feeding-associated rhythm in rats. *Am. J. Physiol.*, 266, E606-E611, 1994
- 13) Tatemoto, K., Carlquist, M. & Mutt, V. : Neuropeptide Y - a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, 296, 659-660, 1982
- 14) Bai, F. L., Yamano, M., Shiotani, Y., Emson, P. C. Smith, A. D., Powell, J. F. & Tohyama, M. : An arcuato-paraventricular and -dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Res.*, 331, 172-175, 1985
- 15) Leibowitz, S. F., Sladek, C., Spencer, L. & Tempel, D. : Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus : stimulation of feeding and the corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Res. Bull.*, 21, 905-912, 1988
- 16) Beck, B., Jhanwar-Uniyal, M., Burlet, A., Chapleur-Chateau M., Leibowitz, S. F. & Burlet, C. : Rapid and localized alterations of neuropeptide Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status. *Brain Res.*, 528, 245-249, 1990
- 17) Sahu, A., Kalra, P. & Kalra, S. P. : Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentration in the paraventricular nucleus. *Peptides*, 9, 83-86, 1988
- 18) O'Shea, R. D., Gundlach, A. L. : Prepro-neuropeptide Y messenger ribonucleic acid in the hypothalamic arcuate nucleus of the rat is increased by food deprivation or dehydration. *J. Neuroendo.*, 3, 11-14, 1991
- 19) Noman, W., Kasting, W. & Martin, B. : Push-Pull perfusion technique in the median eminence : A model system for evaluating releasing factor dynamics. *Neuroendo. pep. methodol.*, 253-264, 1989
- 20) Yoshihara, T., Honma, S. & Honma, K. : Effects of restricted daily feeding on neuropeptide Y release in the rat paraventricular nucleus. *Am. J. Physiol.*, 270, E589-E595, 1996
- 21) 本間研一, 長坂俊晴, 野江康朗 : 内分泌の進歩 5, コルチコイドの日周リズムと摂食, 175-187, トプロ出版, 東京, 1987
- 22) Yoshihara, T., Honma, S., Katsuno, Y. & Honma, K. : Dissociation of paraventricular NPY release and plasma corticosterone levels in rats under deprivation. *Am. J. Physiol.*, 271, E239-E245, 1996
- 23) Fuxe, K., Agnati, L. F., Harfstrand, A., Zoli, M., von Euler, G., Grimaldi, R. Merlo Pich, E., Bjelke, B., Eneroth, P., Benfenati, F., Cintra, A., Zini, I. & Martire, M. : On the role of neuropeptide Y in information handling in the central nervous system in normal and physiopathological states. Focus on volume transmission and neuropeptide Y / α 2 receptor interaction. *Ann. NY. Acad. Sci.* 579, 28-61, 1990
- 24) Schwartz, T. W., Fuhlendorff, J., Kjems, L. L., Kristensen, M. S., Vervelde, M., O'hare, M., Krstenansky, J. L. & Bjørnholm, B. : Signal epitopes in the three-dimensional structure of neuropeptide Y : interaction with Y1, Y2, and pancreatic polypeptide receptors. *Ann. NY. Acad. Sci.* 611, 37-47, 1990
- 25) Yoshihara, T., Honma, S., Mitome, M. & Honma, K. : Methamphetamine stimulates the release of neuropeptide Y and noradrenaline from the paraventricular nucleus in rats. *Brain Res.*, 707, 119-121, 1996
- 26) Everitt, B. J., Hokfelt, T., Terenius, L., Tatemoto, K., Mutt, V. & Goldstein, M. : Differential coexistence of neuropeptide Y (NPY) like immunoreactivity with catecholamines in the nervous system of the rat. *Neuroscience*, 11, 443-462, 1984

- 27) Sawchenko, P. E., Swanson, L. W., Grzanna, R., Howe, P. R. C., Bloom, S. R. & Polak, J. M. : Colocalization of neuropeptide Y immunoreactivity in brainstem catecholaminergic neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus, *J. Comp. Neurol.*, 241, 138-153, 1985
- 28) Sawchenko, P. E. & Swanson, L. W. : The origination of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat, *Brain Res. rev.*, 4, 275-325, 1982
- 29) Plotsky, P. M. : Facilitation of immunoreactive corticotropin-releasing factor secretion into the hypophysialportal circulation after activation of catecholaminergic pathways or central norepinephrine injection, *Endocrinology*, 121, 924-930, 1987
- 30) Honma, K., Noe, Y., Honma, S., Katsuno, Y. & Hiroshige, T. : Roles of paraventricular catecholamines in feeding-associated corticosterone rhythm in rats, *Am. J. Physiol.*, 262, E948-E955, 1992
- 31) Yoshihara, T., Honma, & Honma, K. : Prefeeding release of paraventricular neuropeptide Y is mediated by ascending noradrenergic neurons in rats, *Am. J. Physiol.*, 270, E596-E600, 1996

平成11年度鹿児島大学歯学部公開講座 「摂食・嚥下障害患者と口腔保健」

於：鹿児島県歯科医師会館

平成11年10月17日(日)

開会式

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1. 摂食・嚥下機能の解剖・生理 | 笠原泰夫歯学部長 |
| 2. 嚥下障害患者のリハビリテーション | 島田和幸（歯学部口腔解剖学第二講座教授） |
| 3. 摂食・嚥下障害患者の口腔疾患 | 黒野祐一（医学部耳鼻咽喉科学教授） |
| 4. 摂食・嚥下障害への補綴的アプローチ | 杉原一正（歯学部口腔外科学第一講座教授） |
| 5. 摂食・嚥下障害患者の看護と口腔ケア | 長岡英一（歯学部歯科補綴学第二講座教授） |
| 6. 摂食・嚥下障害患者の口腔衛生と口腔ケア
修了式 | 坂井登志子（歯学部附属病院看護部長）
田中千穂子（歯学部附属病院歯科衛生士主任）
笠原泰夫歯学部長 |

公開講座を終えて

世話人 杉原一正

今回の公開講座の企画については、平成10年度の鹿児島県歯科医師会と鹿児島大学歯学部との連絡協議会において、摂食・嚥下障害について掘り下げて勉強がしたいという要望があったのを受けて笠原泰夫歯学部長から私に具体的な本講座の企画の依頼があり本学の6名の方々のご協力を得て実現したものである。

近年、高齢者や在宅患者の増加に伴い“食べる機能の障害”すなわち、“摂食・嚥下障害”が問題となっている。摂食・嚥下機能障害は、誤嚥性肺炎や窒息の危険性、脱水や低栄養の危険性をもたらすばかりでなく、人間の基本的な欲求である“食べる楽しみ”を奪ってしまい、QOLを著しく低下させてしまう。本講座では、このような摂食・嚥下障害を持つ患者さんのリハビリテーションと口腔保健の大切さについて考えることを目的として企画した。

当日は予想以上の受講者があり、その内訳は、歯科衛生士（41%）、看護婦（15%）、歯科医師（13%）、言語聴覚士（10%）、介護士（6%）、理学療法士（4%）、作業療法士（3%）、その他（8%）と地域医療に責任を持って日々活躍されていらっしゃるいろいろな職種の方々の参加と県内のみならず熊本市からも十数名の参加をいただいたことは世話人として大きな喜びであった。

午前9時から午後4時までという長時間の講演にも拘わらず、最後まで熱心に聴講していただき、各講演には、熱心な聴講者からの活発な質問と討論があり、さらに、それぞれの専門職からみた聴講者同士の意見交換もあり、本講座の所期の目的は達成されたと思う。

今回の公開講座の開講に際しては、鹿児島県歯科医師会と鹿児島県歯科医師協同組合に多大なご支援をいただいた。浜田義彦鹿児島県歯科医師会長をはじめ、四元 貢専務理事、吉元睦男常務理事、ことに茶園秀男理事と大田逸雄学術委員長には一方ならぬご尽力を賜り、心から御礼申し上げます。また、ご多忙のなか修了式までご出席いただきました笠原泰夫歯学部長ならびに講師をお務めいただいた6名の先生方、さらに当初から終始熱心にご協力いただきました歯学部学生係の山口尚美さんに深く感謝申し上げます。

平成11年度鹿児島大学公開講座 「歯科医学の新しい流れ」

会 場：鹿児島県歯科医師会館

第1回 11月21日(日)

わずかな力で歯が動く

伊藤学而教授 (歯科矯正学)

共感的理解をめぐる問題点：

梶原和美講師 (歯科基礎科学)

「共感する」とはどういうことか

インフォームド・チョイス考察

谷口昌子助教授 (歯科基礎科学)

第2回 12月5日(日)

画像は何を語るか？

佐藤強志助教授 (歯科放射線学)

歯を削らない歯科治療

田中卓男教授 (歯科補綴学)

—接着治療技術の進歩—

歯科における心理学レオロジー

井上勝一郎教授 (歯科理工学)

実施報告

世話人 伊藤学而

本講座は、鹿児島大学創立五十周年記念協賛事業として企画、鹿児島県歯科医師会の後援で開催された。ねらいは、歯科における新しい流れの幾つかを紹介し、その活用法や将来の方向について実地歯科医と大学人が自由な討論を行い、互いに有益な刺激を受けることとした。また、これを通じて、地域の歯科医療が活性化することを期待した。

対象は同会会員20名で、少人数での討論形式を採用した。歯科医学の新しい考え方や術式、患者・術者の関係などから6個のテーマを選び、各テーマに2時間を充てた。少人数での討論形式は昨年度の公開講座でも試みて好評であったが、テーマによっては必ずしも討論がはずまず、工夫の余地のあることが示された。



鹿兒島大学歯学部発表論文 (1998年SCIリスト雑誌分)

1. Abe, T., Hatta, T., Takai, K., Nakashima, H., Yokota, T. & Takaku H.: Inhibition of influenza virus replication by phosphorothioate and liposomally endocapsulated oligonucleotides. *Nucleosides Nucleotides*, 17, 471-478, 1998
2. Akifusa, S., Ohguchi, M., Koseki, T., Nara, K., Semba, I., Yamato, K., Okahashi, N., Merino, R., Nunez, G., Hanada, N., Takehara, T. & Nishihara, T.: Increase in Bcl-2 level promoted by CD40 ligation correlates with inhibition of B cell apoptosis induced by vacuolar type H⁺-ATPase inhibitor. *Exp. Cell Res.*, 238, 82-89, 1998
3. Arakaki, N., Kazi, J. A., Kazihara, T., Ohnishi, T. & Daikuhara, Y.: Hepatocyte growth factor/scatter factor activates the apoptosis signaling pathway by increasing caspase-3 activity in Sarcoma 180 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 245, 211-215, 1998
4. Arakaki, R., Sugawara, S., Nakashima, H., Kotani, S. & Takada, H.: A lipoteichoic acid fraction of *Enterococcus hirae* activates cultured human monocytic cells via a CD14-independent pathway to promote cytokine production, and the activity is inhibited by serum components. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 22, 283-291, 1998
5. Arikawa, H., Fujii, K., Kanie, T. & Inoue, K.: Light transmittance characteristics of light-cured composite resins. *Dent. Mater.*, 14, 405-411, 1998
6. Gao, Y., Katsuraya, K., Kaneko, Y., Nakashima, H. & Uryu, T.: Synthesis of azidothymidine-bound curdlan sulfate with anti-human immunodeficiency virus activity in vitro. *Polymer J.*, 30, 31-36, 1998
7. Harada, S., Yamaguchi, K. & Kasahara, Y.: Gustatory responses to amino acids in the chorda tympani nerve of C3H mice. *Chem. Senses*, 23, 699-707, 1998
8. Harvey, P., Warn, A., Dobbin, S., Arakaki, N., Daikuhara, Y., Jaurand, M. C. & Warn, R. M.: Expression of HGF/SF in mesothelioma cell lines and its effects on cell motility, proliferation and morphology. *Br. J. Cancer*, 77, 1052-1059, 1998
9. Hattori, K., Yoshida, T., Nakashima, H., Premanathan, M., Arakaki, R., Mimura, T., Kaneko, Y., Yamamoto, N. & Uryu, T.: Synthesis of sulfonated amino-polysaccharides having anti-HIV and blood anticoagulant activities. *Carbohydr. Res.*, 312, 1-8, 1998
10. Hiraoka, T., Izumi, Y. & Sueda, T.: Immunochemical detection of CD14 on human gingival fibroblasts *in vitro*. *Oral Microbiol. Immunol.*, 13, 246-257, 1998
11. Imazato, S., Imai, T., Russell, R. R. B., Torii, M. & Ebisu, S.: Antibacterial activity of cured dental resin incorporating the antibacterial monomer MDPB and an adhesion-promoting monomer. *J. Biomed. Mater. Res.*, 39, 511-515, 1998
12. Inoue, M., Eifuku-Korreda, H., Kitada, K., Takamatsu-Matsushita, N., Okada, Y. & Osano, E.: Serotype variation in *Streptococcus anginosus*, *S. constellatus*, and *S. intermedius*. *J. Med. Microbiol.*, 47, 435-439, 1998
13. Inoue, N., Sakashita, R. & Molleson, T. I.: Comparative study of tooth-to-denture base discrepancy and dental caries in Japanese, British, and Chinese skeletal remains. *Anthropol. Sci.*, 106 (suppl), 67-84, 1998
14. Inoue, N., Sakashita, R. & Kamegai, T.: Effect of chewing type nipple to growth of jaw bones: Evidence from size of arch length discrepancy. *Orthod. Waves*, 57, 403-408, 1998
15. Irifune, M., Sato, T., Kamata, Y., Nishikawa, T., Nomoto, M., Fukuda, T. & Kawahara, M.: Inhibition by diazepam of ketamine-induced hyperlocomotion and dopamine turnover in mice. *Can. J. Anaesth.*, 45, 471-478, 1998
16. Ito, H.-O., So, T., Hirata, M., Koga, T., Ueda, T. & Imoto, T.: Tolerogenic activity of polyethylene

glycol-conjugated lysozyme distinct from that of the native counterpart. *Immunology*, 93, 200-207, 1998

17. Iwami, M., Yamamoto, H., Sato, W., Kawai, K., Torii, M. & Ebisu, S.: Weight Change of Various Light-cured Restorative Materials after Water Immersion. *Oper. Dent.*, 23, 132-137, 1998
18. Kazi, J. A., Nakamura, O., Ohnishi, T., Arakaki, N., Kajihara, T., Nakagawa, S. & Daikuhara, Y.: Changes with age of the rat fetuin concentration in serum and its mRNA expression. *J. Biochem.*, 124, 179-186, 1998
19. Kawabata, Y., Semba, I., Hirayama, Y., Koga, T., Nagao, S. & Takada, H.: Wax D of Mycobacterium tuberculosis induced osteomyelitis accompanied by reactive bone formation in buffalo rats. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 22, 293-302, 1998
20. Kawahata, N., Kamashita, Y., Nishi, Y., Hamano, T. & Nagaoka, E.: Analysis of residual ridges and ridge relationship by three-dimensional reconstruction method. *J. Oral Rehabil.*, 25, 110-116, 1998
21. Kawahata, N., Kamada, Y., Otsuka, A., Kamashita, Y., Nishi, Y., Hamano, T. & Nagaoka, E.: A visual method for analysing bucco-lingual position of artificial posterior teeth. Part 1: use of the ridge crest. *J. Oral Rehabil.*, 25, 914-920, 1998
22. Kawai, T., Ito, H.-O., Sakato, N. & Okada, H.: A novel approach for detecting an immunodominant antigen of *Porphyromonas gingivalis* intended for diagnosis of adult periodontitis. *Clin. Exp. Lab. Immunol.*, 5, 11-17, 1998
23. Kubo, K., Tsukasa, N., Iki, K., Uehara, M., Shimotsu, A., Seto, Y., Hyon, S. H., Ikada, Y., Kubota, T. & Sueda, T.: Occlusive effects of lactic acid-glycolic acid copolymer membrane on gingival fibroblasts *in vitro*. *J. Biomed. Mater. Res.*, 39, 554-559, 1998
24. Kuwashima, Y., Kurosumi, M., Kobayashi, Y., Tanuma, J., Suemasu, K., Higashi, Y., Kasamatsu, T., Shiroumizu, K. & Kishi, K.: Random nuclear p53 overexpression pattern in tamoxifen-mediated endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 17, 135-139, 1998
25. Li, T-J., Kitano, M., Chen, X-M., Itoh, T., Kawashima, K., Sugihara, K., Nozoe, E. & Mimura, T.: Orthokeratinized odontogenic cyst: a clinicopathological and immunocytochemical study of 15 cases. *Histopathology*, 32, 242-251, 1998
26. Li, T-J., Kitano, M., Arimura, K. & Sugihara, K.: Recurrence of unicystic ameloblastoma: a case report and review of the literature. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 122, 371- 374, 1998
27. Liu, Z. J., Ikeda, K., Harada, S., Kasahara, Y. & Ito, G., Functional properties of jaw and tongue muscles in rats fed a liquid diet after being weaned. *J. Dent. Res.*, 77, 366-76, 1998
28. Masumoto, Y., Morinushi, T., Kawasaki, H. & Takigawa, M.: Spectral analysis of changes in electroencephalographic activity after the chewing of gum Psychiat. *Clin. Neurosci.*, 52, 587-592, 1998
29. Matsushita, K., Tajima, T., Tomita, K., Abeyama, K., Maruyama, I., Takada, H. & Nagaoka, S.: Inflammatory cytokine production and specific antibody responses against possible causative bacteria in patients with multilesional periapical periodontitis. *J. Endodontics*, 24, 817-821, 1998
30. McCabe, J. F. & Arikawa, H.: Rheological properties of elastomeric impression materials before and during setting, *J. Dent. Res.*, 77, 1874-1881, 1998
31. Miura, Y., Ozaki, HS., Li, T-J., Uemura, M., & Kitano, M.: Experimental odontogenic cysts induced by *in vitro* 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) treatment of F344 rat incisor tooth germs. *J. Oral Pathol. Med.*, 27, 53-58, 1998
32. Morinushi, T., Kawasaki, H., Masumoto, Y., Shigeta, K., Ogura, T. & Takigawa, M.: Examination of the diagnostic value and estimation of the chaos phenomenon in masticatory movement using fractal dimension in patients with temporomandibular dysfunction syndrome. *J. Oral Rehabil.*, 25, 386-394, 1998
33. Nashimoto, M., Geary, S., Tamura, M. & Kaspar, R.: RNA heptamers that direct RNA cleavage by

- mammalian tRNA 3' processing endoribonuclease. *Nucleic Acids Res.*, 26, 2565-2572, 1998
34. Nishi, Y., Hamano, T., Kawahata, N. & Nagaoka, E.: Displacement of a mobile tooth during impression procedure: effect of impression tray design. *J. Oral Rehabil.*, 25, 553-559, 1998
 35. Nishimura, S., Kai, H., Shinada, K., Yoshida, T., Tokura, S., Kurita, K., Nakashima, H., Yamamoto, N. & Uryu, T.: Regioselectivity syntheses of sulfated polysaccharides: specific anti-HIV-1 activity of novel chitin sulfates. *Carbohydrate Res.*, 306, 427-433, 1998
 36. Premanathan, M., Arakaki, R., Ramanan, S., Jinno, S., Baba, M., Yamashita, S. & Nakashima, H.: 3-(5-Dimethylamino-1-naphthalenesulfonyl)-2-(3-pyridyl) thiazolidine (YHI-1) selectively inhibits human immunodeficiency virus type 1. *Antiviral Chemist. Chemother.*, 9, 423-430, 1998
 37. Sakagami, H., Kashimata, M., Toguchi, M., Satoh, K., Odanaka, Y., Ida, Y., Premanathan, M., Arakaki, R., Kathiresan, K., Nakashima, H., Komatsu, N., Fujimaki, M. & Yoshihara, M.: Radical modulation activity of lignins from a Mangrove plant, *Ceriops decandra* (Griff.) Ding Hou. *In Vivo*, 12, 327-332, 1998
 38. Sakashita, R., Inoue, N., Watanabe, K., Watanabe, N. & Kamegai, T.: Electromyographic evidence for sufficient and insufficient developmental space in juvenile jaws. *Orthod. Waves*, 57, 409-416, 1998
 39. Sakuta, T., Tokuda, M., Tamura, M., Jimi, E., Ikebe, T., Koga, T., Nagaoka, S. & Takada, H.: Dual regulatory effects of interferon- α , - β , and - γ on interleukin-8 gene expression by human gingival fibroblasts in culture upon stimulation with lipopolysaccharide from *prevotella intermedia*, interleukin-1 α , or tumor necrosis factor- α . *J. Dent. Res.*, 77, 1597-1605, 1998
 40. Suenaga, S., Abeyama, K. & Noikura, T.: Gadolinium-Enhanced MR Imaging of Temporomandibular Disorders: Improved Lesion Detection of the Posterior Disk Attachment on T1-Weighted Images Obtained with Fat Suppression. *A. J. R.*, 171, 151-157, 1998
 41. Tabata, S., Ozaki, HS., Nakashima, M. & Uemura, M.: Blood vessels and nerve fibers in rat incisor pulp immunoelectron microscopic observation with anti-substance P antibody. *Eur. J. Oral Sci.*, 106 (suppl. 1), 388-391, 1998
 42. Tabata, S., Ozaki, HS., Nakashima, M., Uemura, M. & Iwamoto, H.: Innervation of blood vessels in the rat incisor pulp: a scanning electron microscopic and immunoelectron microscopic study. *Anat. Rec.*, 251, 384-391, 1998
 43. Taira, Y., Matsumura, H., Yoshida, K., Tanaka, T. & Atsuta, M.: Influence of surface oxidation of titanium on adhesion. *J. Dent.*, 26, 69-73, 1998
 44. Taira, Y., Matsumura, H., Yoshida, K., Kamada, K., Tanaka, T. & Atsuta, M.: Metal chloride primers for bonding dentine with tri-n-butylborane-initiated luting agents. *J. Dent.*, 26, 603-608, 1998
 45. Takahashi, K., Nuckolls, G. H., Tanaka, O., Semba, I., Takahashi, I., Dashner, R., Shum, L. & Slavikin, H. C.: Adenovirus-mediated ectopic expression of Msx2 in even-numbered thombomeres induces apoptotic elimination of cranial neural crest cells in ovo. *Development*, 125, 1627-1635, 1998
 46. Takahashi, I., Nuckolls, G.H., Takahashi, K., Tanaka, O., Semba, I., Dashner, R., Shum, L. & Slavkin, H. C.: Compressive force promotes Sox9, type II collagen and aggrecan and inhibits IL-1 β expression resulting in chondrogenesis in mouse embryonic limb bud mesenchymal cells. *J. Cell Sci.*, 111, 2067-2076, 1998
 47. Takasaki, T., Akiba, S., Sagara, Y. & Yoshida, H.: Histological and biological characteristics of microinvasion in mammary carcinomas < 2cm in diameter. *Pathol. Intern.*, 48, 800-805, 1998
 48. Tamamura, H., Ishihara, T., Oyake, H., Imai, M., Otaka, A., Ibuka, T., Arakaki, R., Nakashima, H., Murakami, T., Waki, M., Matsumoto, A., Yamamoto, N. & Fujii, N.: Convenient one-pot synthesis of cystine-containing peptides using the trimethylsilyl chloride-dimethyl sulfoxide/trifluoroacetic acid system and its application to the synthesis of bifunctional anti-HIV compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, 495-500, 1998

49. Tamamura, H., Arakaki, R., Funakoshi, H., Imai, M., Otaka, A., Ibuka, T., Nakashima, H., Murakami, T., Waki, M., Matsumoto, A., Yamamoto, N. & Fujii, N.: Effective lowly cytotoxic analogs of an HIV-cell fusion inhibitor, T22 ([Tyr^{5,12}, Lys⁷]-polyphemusin II). **Bioorganic Med. Chemist.**, 6, 231-238, 1998
50. Tamamura, H., Waki, M., Imai, M., Otaka, A., Ibuka, T., Waki, K., Miyamoto, K., Matsumoto, A., Murakami, T., Nakashima, H., Yamamoto, N. & Fujii, N.: Downsizing of an HIV-cell fusion inhibitor, T22 ([Tyr^{5,12}, Lys⁷]-polyphemusin II), with the maintenance of anti-HIV activity and solution structure. **Bioorganic Med. Chemist.**, 6, 473-479, 1998
51. Tamamura, H., Imai, M., Ishihara, T., Masuda, M., Funakoshi, H., Oyake, H., Murakami, T., Arakaki, R., Nakashima, H., Otaka, A., Ibuka, T., Waki, M., Matsumoto, A., Yamamoto, N. & Fujii, N.: Pharmacophore identification of a chemokine receptor (CXCR4) antagonist, T22 ([Tyr^{5,12}, Lys⁷]-polyphemusin II), which specifically blocks T cell-line-tropic HIV infection. **Bioorganic Med. Chemist.**, 6, 1033-1041, 1998
52. Tamamura, H., Xu, Y., Hattori, T., Zhang, X., Arakaki, R., Kanbara, K., Omagari, A., Otaka, A., Ibuka, T., Yamamoto, N., Nakashima, H. & Fujii, N.: A low molecular weight inhibitor against the chemokine receptor CXCR4: a strong anti-HIV peptide T140. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 253, 877-882, 1998
53. Tanuma, J., Shisa, H., Hiai, H., Higashi, S., Yamada, Y., Kamoto, T., Hirayama, Y., Matsuuchi, H. & Kitano, M.: Quantitative trait loci affecting 4NQO-induced tongue carcinogenesis in the rat. **Cancer Res.** 56, 1660-1664, 1998
54. Tokuda, M., Karunakaran, T., Duncan, M., Hamada, N. & Kuramitsu, H.: Role of Arg-gingipain A in virulence of *Porphyromonas gingivalis*. **Infect. Immun.**, 66, 1159-1166, 1998
55. Tokuda, M., Chen, W., Karunakaran, T. & Kuramitsu, H. K.: Regulation of protease expression in *Porphyromonas gingivalis*. **Infect. Immun.** 66, 5232-5237, 1998
56. Yamaguchi, T., Shindoh, M., Amemiya, A., Inoue, N., Kawamura, M., Sakaoka, H., Inoue, M. & Fujinaga, K.: Detection of human papilloma virus type 2 related sequence in oral papilloma. **Analyt. Cell. Pathol.**, 16, 125-130, 1998
57. Yamaguchi, T., Yamashita, Y., Kasamo, K., Inoue, M., Sakaoka, H. & Fujinaga, K.: Genomic heterogeneity maps to tandem repeat sequences in the herpes simplex virus type 2UL region. **Virus Res.**, 5512, 221-231, 1998
58. Yamaguchi, T., Kasamo, K., Chuman, M., Machigashira, M., Inoue, M. & Sueda, T.: Preparation and characterization of an *Actinomyces naeslundii* aggregation factor that mediates coaggregation with *Porphyromonas gingivalis*. **J. Periodont. Res.**, 33, 460-468, 1998
59. Yasui, K., Tabata, S., Ueki, T., Uemura, M. & Zhang, S-C.: Early development of the peripheral nervous system in a lancelet species. **J. Comp. Neurol.**, 393, 415-425, 1998
60. Yasui, K., Zhang, S-C., Uemura, M., Aizawa, S. & Ueki, T.: Expression of a twist-related gene, Bbtwist, during the development of a lancelet species and its relation to cephalochordate anterior structures. **Dev. Biol.**, 195, 49-59, 1998

編 集 後 記

今年度も、退官と新任とを合わせて4人の先生方がいらっしゃることから、総説論文については、この先生方にご執筆を依頼して、一般公募はしないこととし、例年通り公開講座の概要とSCIリストを掲載することにしました。社会は改革一色の感があり、大学も独立行政法人化など先行きが見えないまま、ニューミレニアムを迎える時期にあって、それに相応しい総説論文をご寄稿いただき、SCIリストも過去最高の38編を大幅に上回って61編にもほり、公開講座の内容も時代の要請に応えるものでした。これが、歯学部構成員の日頃の精進の賜であることに敬意を表するとともに、多忙な中を紀要発刊にご協力いただいた関係各位のご厚情に感謝申し上げます。

(編集委員 長岡英一)

平成 12 年 3 月 15 日 印刷

平成 12 年 3 月 15 日 発行

発行所

鹿児島大学歯学部 代表 大工原 恭

鹿児島市桜ヶ丘八丁目35-1

印刷所

斯文堂株式会社

鹿児島市新屋敷町14-16

電話番号 099-226-3747

