04087

Yui K, Bracha HS, Nishijima K, Kamada Y, Kato S, Miyagi A, Ikeda A. (2002). Pathological Stress lines in human molars as a biological marker of early stress. Brain Science and Mental Disorders (Journal of the Japanese Society of Biological Psychiatry), 13:4; 443-450.

Current Topics

443-450

ストレスのbiological marker：歯冠部エナメル質のストレス線

油井　邦雄[1)]　Bracha HS[2)]　西嶋　康一[1)]　鎌田　芳郎[1)]
加藤　敏[1)]　宮城　淳[3)]　池田　敦[4)]

Key words：early stress, stress line, Retzius line, enamel, psychiatric disorders

1．ストレスと精神障害

強いインパクトのストレスを受けると，続発する類似のストレスに対して感受性が亢進することが知られている。このようなストレス感受性の亢進がストレス関連精神疾患（うつ病，不安障害，PTSD，統合失調症）の誘因になると推察されている[3)5)]。動物実験では，フットショックストレス（1.05 mA，15秒間ずつ不規則間隔で80回，90分間のセッション）負荷後，単に実験装置にラットを入れただけで通電時と同程度のMHPG分泌が見られるという[2)]。急性フットショックストレスによってノルアドレナリン（NE）代謝が亢進したラットは後続の緩和なストレス負荷で海馬のNE分泌の亢進が容易に惹起される[20)]。このようなNE系のストレス感受性亢進は精神疾患の発病の準備性ないし脆弱性[18)]，および精神病エピソードの再発に関わるものと考えらている[37)38)]。

統合失調症については，ストレス脆弱性モデルが提唱されている[12)20)21)27)]。Liebermanら[15)]によると，出生前期の生理的ストレス（ウイルス感染，栄養障害，出産時の合併症など）によって神経連絡網の発達が阻害されて機能不全をきたし，このことが神経化学的ストレス感受性亢進（neurochemical sensitization）を惹起するという。そのために，思春期になって遭遇する入学，受験などの一般的なイベントに対して，神経連絡網の機能が対応できずに統合失調症の発病に至るという。前頭前野のドーパミン（DA）系の神経発達の異常は思春期や青年期に至ってストレス脆弱性を形成し，これが統合失調症の発病要因になるともいわれている[14)]。統合失調症はDA系のストレス感受性が間欠的に顕在化して微細なストレスによって再発を繰り返す疾患であるとされる[20)]。Ciompi[3)]はintegrative psycho-socio-biological evolutionary model（統合的精神－社会－生物学的展開モデル）を提唱した。遺伝や外傷体験によって情動－認知の脆弱性が形成された個体は精神的ストレスや相反的な刺戟に充分に適応できず，発達途上の非特異的なストレス負荷で

Pathological stress line in human molar as a biological marker of early stress

1）自治医科大学精神医学教室〔〒329-0498 栃木県河内郡南河内町大字薬師寺3311-1〕Kunio Yui, Koichi Nishijima, Yoshiro Kamata, Satoshi Kato：Department of Psychiatry. Jichi Medical School. 3311-1 Yakushiji, Minami-Kawachi, Kawachi-gun, Tochigi, 329-0498 Japan
2）National Center for PTSD, Department of Veterans Affairs, Bracha HS
3）神奈川歯科大学障害児歯科学教室　Jun Miyagi
4）自治医科大学口腔外科学教室　Atsushi Ikeda
【油井邦雄　E-mail：psychiat@jichi.ac.jp】

代償不全をきたして急性症状を呈するとした。van Kammen ら[33]は脳脊髄液の NE の濃度が高い症例が再発しやすいことから，NE 系の機能亢進を再発の指標と考えた。

気分障害でもストレス脆弱性は再発要因とみなされている[6)34)]。幼少期のストレス負荷は glucocorticoid receptor 含有細胞の感受性を増強して，cotricotropin-releasing hormone 分泌や locus ceruleus-NE 系の平衡機能を乱してうつ病脆弱性を惹起するという[5)]。Post[23]によると気分障害は再発を反復するにつれて，c-fos，およびその関連転写因子と神経伝達系／受容体神経ペプタイドの間の機能的反応性が変化して永続的なストレス脆弱性が形成され，微細なストレス負荷で再発するようになるという。うつ病脆弱性の脳内機序については，ストレスが細胞内伝達機構に作用して，海馬の brain-derived neurotrophic factor (BDNF) などの転写因子の発現を抑制して神経細胞の死や萎縮を生じて，海馬などの脳の体積の減少をもたらして，気分障害の発病準備要因になるという[6)]。Rodgers[25]は気分障害のストレス因子として，女性では経済的困窮と養育時期の反復する感情的なもつれ，男性では経済的な困窮と失業を挙げた。

PTSD は外傷体験によって NE 系のストレス感受性が亢進し，続発の緩和な類似ストレスによって NE の機能亢進が再現されるとともに，恐怖反応と外傷体験時の記憶が惹起されるという[29)]。PTSD は外傷体験後かなりの年月を経て発病することがある。Macleod[16]は 45-50 年前の戦争体験後に不安，遁走，易怒，睡眠障害，驚愕反応，戦争に関連した刺激からの回避，社会的交際の回避などが持続し，慢性 PTSD と診断された 2 例を報告した。また，40 年前の戦争捕虜体験があった 36 名（67 歳）の 70%が DSM-III-R の PTSD であったという[31)]。

このように，ストレスは精神疾患の発病脆弱性 (vulnerability) を形成すると想定される。特に幼少期や成長期のストレス負荷は脳内の情報伝達機構の機能的脆弱性を生じやすく，精神疾患の発病準備状態を形成すると考えられる。

2．過去のストレス体験の把握：エナメル質の変化

精神疾患におけるストレス感受性の形成機構の検索は多くの注目を集めているが，対象者の乳児期や児童期の心理的，生理的ストレスを客観的に立証することは極めて困難である。したがって，過去のストレス負荷の客観的な検出方法が求められている。

過去のストレスによって恒久的な変化を生じる人体組織として，臼歯の歯冠部のエナメル質の変化が検索されている[8)36)]。図 1 に歯冠部の構造を示した。Gustafson[9]が最初に報告したのは新生児の乳歯に光学顕微鏡で見えるラインであり，エナメル・象牙質境では境界鮮明であったがエナメル質表面では不明瞭化していた。以後このラインは neonatal line（医学用語辞典や口腔組織学の解説書では新生児線と訳されている）と呼称されている。その後検索が進み，このようなラインは乳歯でも永久歯でもエナメル質に見られる変化であるとされている。1987 年にスイスの解剖学者 Retzius がこのようラインはエナメル質の減形成箇所で波状に層が連なった構造を構成する線状の要素であることをみてから，このラインは Retzius line（レッチウス線，以下 RL と略す）と命名されている。図 2 に私達の臼歯の標本（正常者）を提示したが，RL は臼歯を縦断すると少し暗い線状に見える。その後の検索によって，neonatal line は出生後の栄養の変化や組織の成長の鈍化によって形成されたものであり，出生時の RL とみなされるようになった[28)34)]が，はっきりとは断定できないという見解もある[24)]。

3．Retzius line の構造

RL は疾病や栄養状態の変化によってエナメル質の crystal（エナメル質の構成要素であるエナメル小柱）の成長が不規則化しかつ密になったもので，木の年輪が環境の変化で密になるのと類似の現象であると考えられている[24)29)]。RL は歯冠表面では水平線状に表出され，perikymata im-

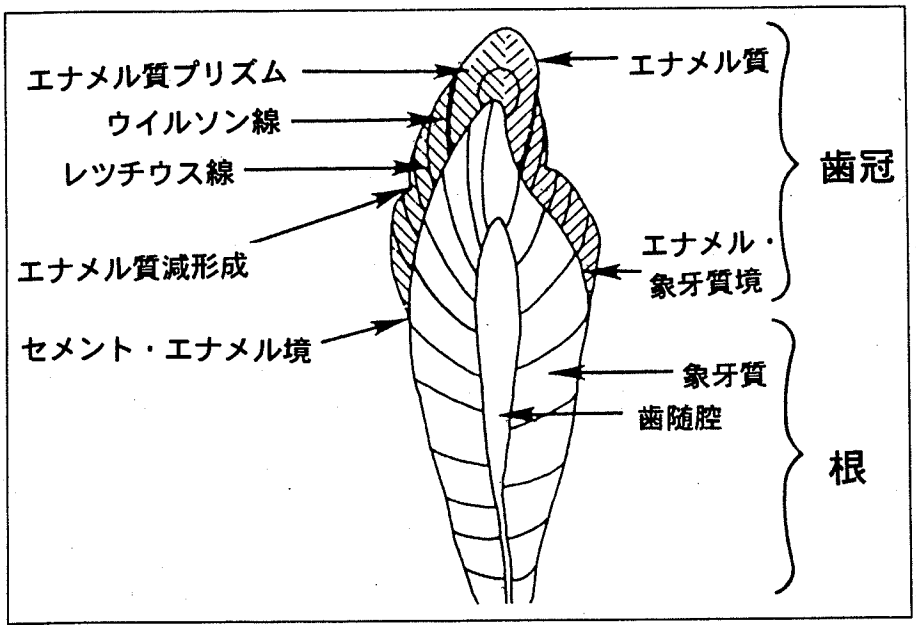

図1　歯牙の構造（図はGoodman AH, Rose JC. Yearbook of Physical Anthropology, 33：59-110, 1990から引用）.

図2　著者らの標本でみられたPathological Stress Line（PSL）（正常者）

brication line[28]（本邦の口腔組織学解説書では周波条と命名されている）[1]。口腔組織学では，歯冠の外形に一致してエナメル・象牙質境から起こって反対側のエナメル・象牙質境に達するものを外形帯と呼称し，エナメル・象牙質境から起こってエナメル質表面に達しないものを外形線と呼んでいる[1]が，この2種のRLの病理的な違いは記述されていない。エナメル質プリズムの成長速度（1.81−3.92 μm/day）[29]や従来の諸報告，私達の検索結果から勘案すると，外形帯はストレス負荷期間が長いRLと考えられる。一般にRLは比較的石灰化が悪い構造物とみなされている[9]。口腔の発育障害があるとエナメル小柱や小柱間に石灰化不全が生じ，この部分はエナメル質と光の屈折率が異なるために，研摩標本では暗く見えることが知られている。このような変化がさらに進行すると，エナメル質に溝や小窩ができて，小柱の走行が乱れた石灰化不全がみられる[12]。これがRLに相当するものと推察される。neonatal lineは出生時に障害が遭った場合に出現するとされている[12]。

RLないしneonatal lineの性状についてはこれまでいろいろ調べられている。Whittaker and Richards[36]はエナメル質のプリズムの走行が斜に変化してエナメル小柱の厚さが減少したために，顕微鏡でラインとしてとらえられると論じた。ラインは幅0.2 μm，長さ15−16 μmであり，出生時−出生後3日から14日の間に生理的な活性の異常が起こって形成されると考えられた。Skinner and Anderson[28]はRLがプリズムや内側プリズム（interprisum）の走行の変化ないしミネラル化の不足によって形成されたと推察した。また，このラインはエナメル質の1 μのプリズムの溝が階段状に連なって構成されているという報告もある[35]。RLはエナメル質のプリズムの走方向の偏倚によって形成されているが，詳細にみると3つの走行方向の異なるプリズムとinterprismの合体であり，プリズムの成長測度

(3.5 μm) から算出すると，6－11日間のエナメル形成期間を経てできたものだという[24]。

4．ストレスとの関係：Pathological Stress Line (PSL)

ストレスは持続的な交感神経－副腎系機能亢進を惹起し，栄養性副交感神経のエナメル質の分泌機能を低下させる[7]。歯冠部エナメル小柱の分泌機能は歯の発達期（胎生期5ヵ月－15歳未満まで）に被った10日間以内のストレス負荷によって活性が低下し，臼歯歯冠部のエナメル質に減形成（hypoplasia）ないし関連徴候としての線状の痕跡を残す[7]。Hypoplasiaは波状の層構造を形成することがあり[10]，一つ一つの層は上記のようにRetziusがラインとして捉えてから，レッチウス線と呼称されている。歯のエナメルは他の組織（骨や歯の象牙質を含む）と同様，いったん痕跡が形成されると自然発生的に修復できない。したがって，この痕跡は歯の発達が停止した後に起こったストレスや疾患，頭部外傷などによっては影響されない。したがって，歯は中期妊娠期から15歳未満までの間のストレスの動かざる情報の手頃な貯蔵場所である。このことは精神障害の病態研究にとって究めて重要なことである。

エナメル質の年齢発達からみてストレス負荷を刻印し得る年齢は上顎，下顎を併せて，第3臼歯は7－14歳，第1臼歯は1 3/4月－6歳，第2臼歯は出生前後－3歳と推測される[32]。

私達は図2に示したように，これと同じものと考えられるラインをPathological Stress Line (PSL) と命名して，精神疾患との関連を検索している。歯科人類学者や考古学者による従来の研究を概観すると，PSLは一般的なストレスの指標として使われている。この場合のストレスはセリエの概念で使用されているストレスである。すなわち，生理的ないし心理的な要素を持つ非特異的，あるいは一般的な環境ストレスで個人の生理的なホメオスターシスを障害するものという意味である[28]。PSLの測定者間の信頼度は80－90%である[7]。PSLの30%は遺伝的に規定されたストレスに対する脆弱性やameloblast（エナメル芽細胞）の感受性が関与し，他の30%は栄養状態，特に生後1年前後の保育状況が左右すると推測されている[7]。

PSLの重要な形成要因として，ストレスと疾患が挙げられている[7]。その具体的な事例として，Roseら[26]は米国の文化的開発レベルが未開発地域－中間地域－開発化地域でWilson band（彼等はプリズムの歪みや変型，欠損によるRetzius lineと定義した）の発現頻度を15歳以上の87名を対象にして，年齢を半年毎に区分して比較した。Wilson bandはエナメル質の0.5－4.5歳の部位で見られ，発現頻度は未開発地域，中間地域，開発化地域でそれぞれ10.3%，21.4%，40.0%であり，かつ，bandがあった個人はなかった個人にくらべて死亡の平均年齢が高かったことから，人口の増加地域は幼少期に疾病などのストレスが高かったと推定した。彼等はこのbandが幼少期のストレス負荷の指標になると考えた。Skinner and Anderson[28]は7歳のインデアンの少年の遺体からとった第1，第2臼歯を著者らと同様な方法で180－200 μmの厚さに縦断してRLを検索し，図4に示したように，少年の生育記録と照合した。RLの刻印年齢はエナメル質のプリズムの成長速度（1.81－3.92 μm/day）から割り出した。15本のRLが検出され，neotnatal lineの他に0.6歳時の食中毒，肺炎，気管支喘息による入院，1.48歳時の口蓋の手術，2.7歳時の帰郷，3.01歳時の母親の死亡と3.85歳までの施設入所がRLの刻印時期と一致した。すなわち，出生から4歳までのRL 12本中5本が生育記録と合致し，とくに重要な出来事とはよく一致した。彼らはしたがって，RLは生理的，精神的なストレスを反映すると結論づけた。

前述のようにRLのエナメル質内の位置からストレス負荷の時期の同定が可能である[26]。私達は図3に示したように，PRLのエナメル質内での位置をエナメル質の組織学的発達度と照合することによって，ストレス負荷の年齢を半年毎に同定している。

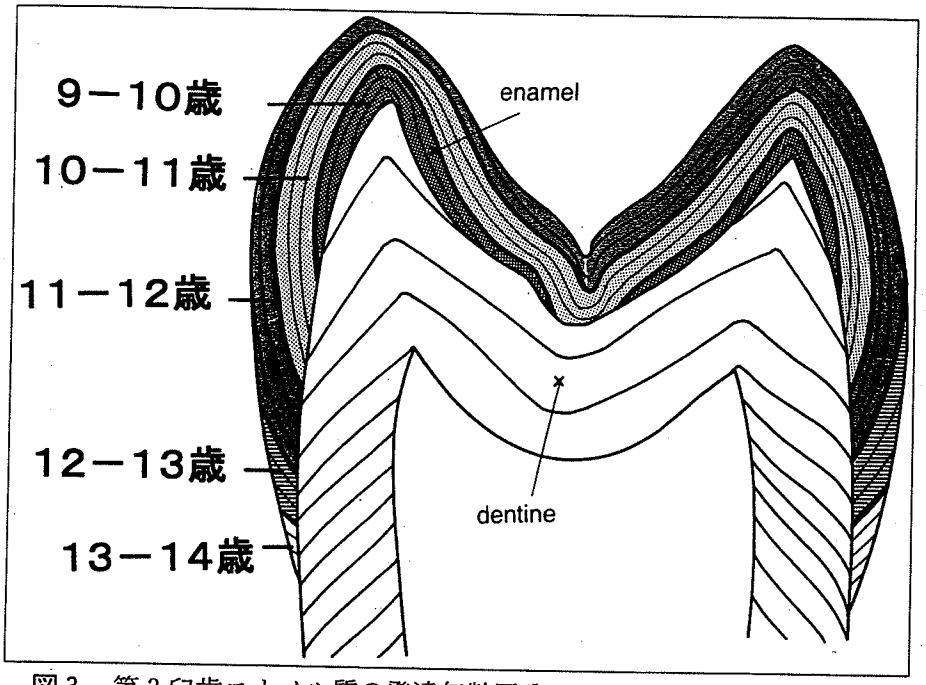

図3　第3臼歯エナメル質の発達年齢区分

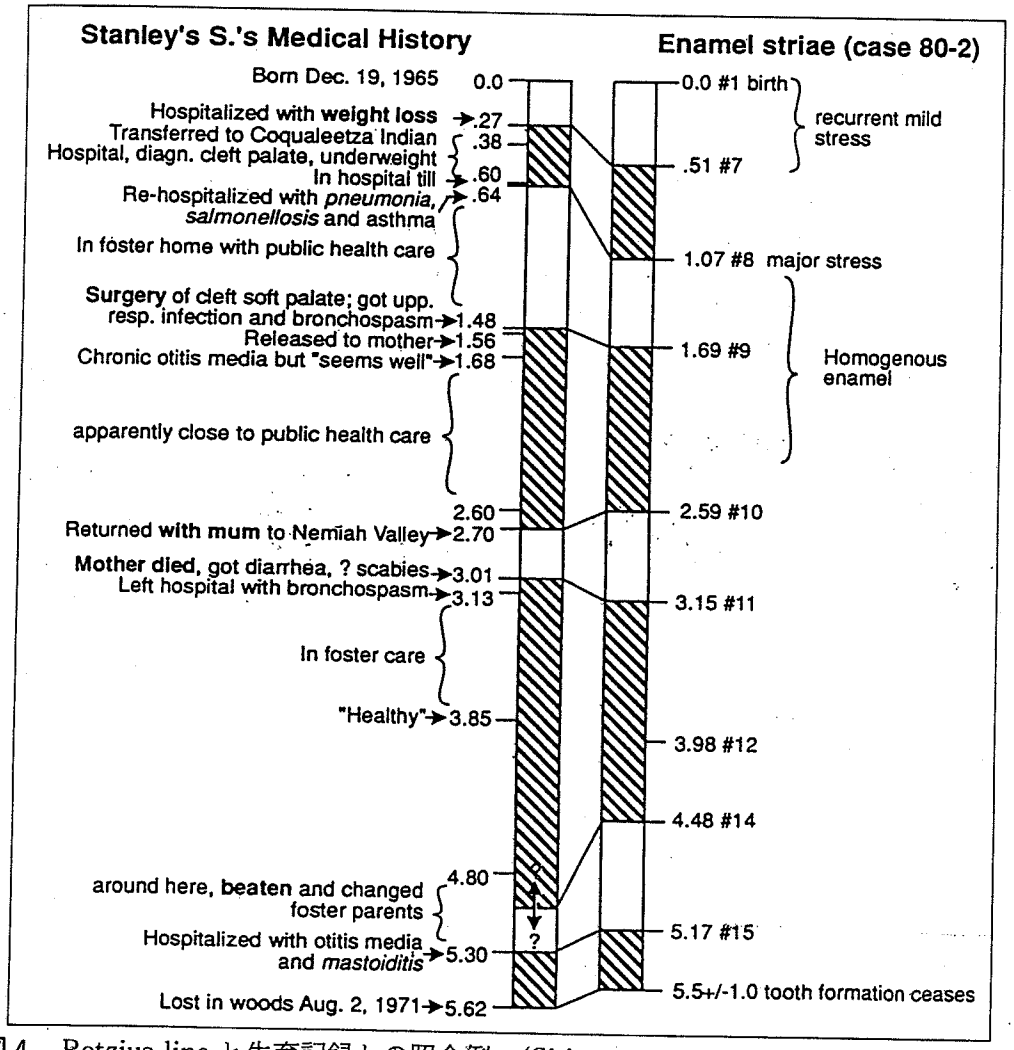

図4　Retzius line と生育記録との照合例　(Skinner and Anderson, 1991 から引用)

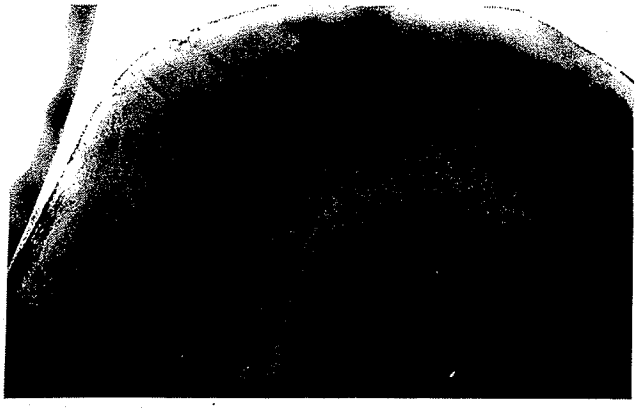

図5　正常健康対照者の標本
PSL は認められない。

図6　統合失調症例の標本
13 歳，12 歳，11.5 歳，11 歳時のゾーンに Pathlogical Strss Line (PSL) が認められる。

5．Pathological Stress Line (PSL) の検出法

RL の検索方法は臼歯を 150－200 μm の厚さに縦断したり横断して，マイクロスコープで観察する方法が一般的である。観察用標本は古くからダイヤモンド付きカッターで作成されている[35]。私達が採用している検出方法は Marks ら (1996) にもとづくものであり，この方法は Skinner and Anderson が生育記録上のイベントと RL の一致をみた方法と同じである。その概要を示すと，臼歯を 22－30 mm のポリエステル容器に入れて細いワイヤーで固定した後，液体ポリエステルを注入して臼歯を埋没して固定する。その際，微細な気泡を除去するために減圧装置に 12 時間以上入れて乾燥させる。ポリエステルに埋没している臼歯をダイヤモンド刃付き低速精密切断機 (Beuhler isomet low-speed saw) で正中から 2 等分した後に，各半塊を厚めのスライドグラスに強力な接着溶剤で貼りつける。この半塊を低速精密切断機 Isomet で厚さ 0.4－0.5 mm に縦断して顕微鏡標本を作成し，マイクロスコープで 10 倍～20 倍に拡大して観察する。

6．Pathological Stress Line の検出結果

私達は統合失調症の症例を正常対照群と比較，検討した。図 5 は正常対象者，図 6 は統合失調の症例の縦断研摩標本である。正常者では RL は見られないが，統合失調症例では，13 歳，12 歳，11.5 歳，11 歳時のゾーンに PSL がみられる。私達は統合失調症の症例群では正常対照群にくらべて，12 歳をピークに 10 歳から 12 歳まで PSL が有意に多いことを見ているが，具体的なデータは別の機会に提示する予定である。

付記：本研究では歯科疾患で抜歯した臼歯を用いています。精神疾患症例の臼歯をご提供くださる方がおられましたら，私どもにご連絡くだされば幸甚です。

謝辞：現在までに次の諸先生に臼歯を提供いただきました。厚く御礼申し上げます。

篠塚光久先生（市川市，ファミリー歯科），本多佳子先生（東京都港区，興学会診療所），井上裕之先生（横須賀市，国立療養所久里浜病院），池田　敦先生（宇都宮市，栃木県岡本台病院），高久　暹先生（幸手市，東武丸山病院），石橋一寿先生（花巻市，国立療養所南花巻病院），小柳隆二先生（茨城県総和町，小柳病院），池田越子先生（宇都宮市，新直井病院），

藤野雅美先生（小山市，小山西病院），岡田全治先生（足利市，青木病院）。

自治医科大学精神医学教室所属の協力者：中村研之，本田　暁，木村　修，倉持素樹。

本研究について松本歯科大学放射線学講座の新井嘉則先生および同大学電顕室の赤羽章司先生にご教示いただきました。付して謝辞とします。

文　献

1) 東　昇平，佐々木崇寿（1991）口腔組織学図譜. わかば出版株式会社，東京都.

2) Cassens G, Roffman M, Kuruc A, et al (1980) Alterations in brain norepinephrine metabolism induced by environmental stimuli previously paired with inescapable shoch. Science 209：1138-1139.

3) Ciompi L (1994) Affect logic：an integrative model of the psyche and its relations to schizophrenia. Br J Psychiatr 164：51-55.

4) Duman R, Heninger GR, Nesler E (1997) A molecular and cell theory of depression. Arch Gen Psychiatry, 54：597-606.

5) Gold PW, Loriaux DL, Roy A, et al (1986) Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease：pathophysiologic and diagnostic implications. N Engle J Med, 314：1329-1335.

6) Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP (1988) Clinical and biochemocal manifestations of depression. N Engl J Med, 319：413-420.

7) Goldstein M (1987) Psychosocial issues. Schizophr Bull, 13：157-173.

8) Goodman AH, Rose JC (1990) Assessment of systematic physiological perturbations from dental enamel hypoplasia and associated histological structures. Yearbook of Physical Anthropology, 33：59-110.

9) Gustafsan AG (1959) A morphologic investigation of certain variations in the structure and mineralisation of human dental enamel. Odont Tidskr, 67：361-472.

10) 樋口輝彦（2000）感情障害の発病規定因子－最新の知見とポイント. 精神医学, 42：472-480.

11) Hillson S, Bond S (1997) Relationship of enamel hypoplsia to the pattern of tooth crown growth：a discussion. Am J Phys Anthropol, 104：89-108.

12) 石川拓郎，秋吉正豊（1987）口腔病理学 I,E. 歯の形成不全（構造の異常），pp.58-130，永末書店，京都市

13) Irvin J, Ahilwalia P, Anisman H (1986) Sensitization of norepinephrine activity following acute and chronic footshock. Brain Res, 379：98-103.

14) Laruelle M (2000) The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia：implications from recent brain imaging studies. Brain Res Rev, 31：371-384

15) Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ (1997) Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia：deficit and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. Neuropsychopharmacology 17：205-229.

16) Macleod AD (1991) Posttraumatic stress disorder in World War two veterans. N Z Med J, 104：258-288

17) Marks MK, Rose J, Davenport Jr. D (1996) Technical note：thin section procedure for enamel histology. Am J Phys Anthropol, 99：493-498.

18) Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al (1979) Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. N Engl J Med, 300：689-695.

19) Nisenbaum LK, Zigmond MJ, Sved AF, et al (1991) Prior exposure to chronic stress results in enhanced synthesis and release of hippocampal norepinephrine in response to a novel stressor. J Neurosci, 11：1478-1484.

20) Nuechterlein KH, Dawson ME, Ventura J, et al (1994) The vulnerabikty. stress model of schizophrenic relapse：a longitudinal study. Acta Psychiatr Scand, 89：58-64.

21) 岡崎祐士（1999）脳発達からみたストレス脆弱性－精神分裂病について－. 臨床精神医学, 28：255-262.

22) Petty F, Chae Y-L, Kramer G, et al (1994)

Learned helplessness sensitizes hippocampal norepinephrine to mild stress. Biol Psychiatry, 35：903-908.

23) Post RM (1992) Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. Am J Psychiatry, 149：999-1010.

24) Risnes S (1998) Growth tracks in dental enamel. J Hum Evol, 35：331-350.

25) Rodgers B (1991) Models of stress, vulnerabikity and affective disorder. J Affective Disorders, 21：1-13.

26) Rose JC, Armelagos GJ, Lallo JW (1978) Histological enamel indicator of childhood stress in prehistoric skeletal samples. Am J Phys Anthrop, 49：511-516

27) 佐藤光源, 松岡洋夫 (1999) 成因, III. 心理社会的ストレスと脆弱性仮説. 臨床精神医学講座第2巻, 精神分裂病1, 中山書店, pp 117-129.

28) Skinner M, Anderson GS (1991) Individual and enamel histology：a case report in forensic anthropology. J Forens Sci, 36：939-948.

29) Simmelink J (1994) Histology of enamel. in：Avery JK ed. Oral development and histology. p.228-240, Thieme Medical Publications, Inc., New York；George Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

30) Southwick SM, Krystal JH, Morgan A, et al (1993) Abnormal noradrenergic function in posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry, 50：266-274.

31) Sutker PB (1995) Psychopathology and psychiatric diagnoses of World WAr II Pacific prisoners of war survivors and combat veterans. Am J Psychiatry, 150：240-245

32) Van Beek GC (1983) Dental Morphology：an illustrated guide. IIedition, Wright Publishing, Oxford.

33) van Kammen DP, Agren H, Yao JK, et al (1994) Noradrenergic activity and prediction of psychotic relapse following haloperidol withdrawal in schizophrenia. Am J Psychiatry, 151：379-384

34) 渡辺義文 (1999) ストレス脆弱性とうつ病. 臨床精神医学, 28：286-290.

35) Weber DF, Eisenmann DR (1971) Microscopy of the neonatal line in developing human enamel. Am J Anat, 132：375-392.

36) Whittaker DK, Richards D (1978) Scanning electron microscopy of the neonatal line in human enamel. Archs Oral Biol, 23：45-50.

37) Yui k, Goto K, Ikemoto S, et al (2000) Increased sensitivity to stress in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis：noradrenergic hyperactivity with contribution from dopaminergic hyperactivity. J Clin Psychopharmacol, 20：165-174.

38) Yui K, Goto K, Ikemoto S, et al (1999) Neurobiological basis of relapse prediction in stimulant-induced psychosis and schizophrenia：the role of sensitization. Mol Psychiatry, 4：512-523.

39) Zubin J, Steinhauer SR, Condray R (1992) Vulnerability to relapse in schizophrenia. Br J Psychiat, 161：13-18.

(受理日 2002年12月4日)

日本生物学的精神医学会認定準機関誌

ISSN 0915-73

脳と精神の医学

第13巻 第4号

日本生物学的精神医学会準機関誌

URL http://jsbp.umin.ac.jp
(http://plaza.umin.ac.jp/~jsbp)

特集：精神症状は生物学的言語で語れるか

「精神の科学」がめざすもの

表情認知の神経機構

記憶の神経メカニズム

意図的行動のコントロールについて

視覚から意識の謎に迫る

Vol.13 No.4

2002

新興医学出版社

Brain Science and Mental Disorders