

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11349

研究課題名(和文) 視床下部-下垂体-副腎軸・脳腸相関によるストレス調整と顎口腔機能の関連性の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the relationship between the stress adjustment and the stomatognathic function by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the brain-gut interactions

研究代表者

八木 孝和 (YAGI, Takakazu)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・講師

研究者番号：10346166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、精神的ストレスと顎口腔系機能との関係を解明するために、視床下部-下垂体-副腎軸(HPA軸)を変調させることにより生じる顎口腔系の機能の影響について調べた。その結果、明期にストレス因子である副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(1.0 nM (10  $\mu$ L))を側脳室内へ投与することにより、咀嚼筋筋電図活動は投与直後から数時間にわたり著しく低下し、その後は逆に異常亢進の傾向を示し、投与後24時間の総筋活動量としては増大することが判かった。また、睡眠-覚醒リズムに影響する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the relationship between stress and the stomatognathic function, this study investigated the effect of the stomatognathic function caused by modulating the hypothalamus - pituitary - adrenal axis (HPA axis). As a result, the activity of the masticatory muscle electromyogram remarkably decreased from several hours immediately after administering a stress factor, adrenocorticotropin releasing factor (CRF: 1.0 nM (10  $\mu$ L)) into the lateral cerebral ventricle during the light period. After this response, EMG activity showed a tendency of strong hyperactivity on the contrary. And it showed that the total EMG activity for 24 hours after administration increased relative to control group administrated the artificial cerebrospinal fluid. It also suggested that the administration of CRF into the lateral cerebral ventricle could have affected the sleep-wake rhythm.

研究分野：歯科矯正

キーワード：顎口腔機能 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン 咬筋筋電図 脳波

### 1. 研究開始当初の背景

顎口腔パラファンクション(非機能的活動)、特にブラキシズム(歯ぎしり)は、睡眠・摂食障害の誘因となり、QOLの著しい低下を招く。したがって、顎口腔パラファンクションの発現機構の解明と抑制・予防法の開発は喫緊の課題である。顎口腔パラファンクションの発生とストレスの関係を暗示する臨床データは散見されるが、基礎的な根拠は示されておらず、その真偽は定かではない。ブラキシズムに関しては、不正咬合や不良補綴物、顎関節症などの末梢的な要因で発症する説と中枢神経系(運動系、情動系、自律神経系)の要因で生じるとされている説が認められるが、どちらの要因がより主体的に働くのか、未だ明確になっていない。また、薬物などによっても引き起こされることが報告されているが、その機構もまた不明である。

一方、胃食道逆流症等のある種の消化器系疾患の患者では、ブラキシズムの発現と唾液分泌の亢進が高頻度で見られるとの報告もある。また、ストレス負荷をかけられているラットにおいて積極的なbiting行為は線条体におけるストレス誘発ドーパミン代謝を抑制する可能性が報告されている。

### 2. 研究の目的

本研究は、(1)ストレス応答に関連している視床下部-下垂体-副腎軸(HPA軸)の活動性や脳腸相関を変調させることにより生じる顎口腔系の機能的変化を分析することで、顎口腔パラファンクションの発現機構やストレスとの関連について解明すること、及び、(2)内臓感覚を伝える迷走神経求心路の刺激が顎口腔機能に与える影響を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

実験(1):自由行動可能なラットにおいて、顎口腔機能活動と自律神経活動等を電気生理学的手法で記録して、HPA軸の活動性や脳腸相関に影響を与える脳・消化管ペプチドを脳内に投与し、その影響を解析する。今回は、咀嚼筋(咬筋)筋電図及び脳波を記録するために、咬筋と前頭部に記録用電極を装着した。1週間の馴化後、咀嚼筋(咬筋)筋電図・脳波及び実験ケージ内映像を記録し、人工脳脊髄液(対照群)とストレス因子である副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(corticotropin-releasing factor; CRF)を脳内投与し、投与前後の筋電図・脳波ならびに行動を観察し、その影響を解析した。

実験(2):胸腹腔内臓器の感覚を担っている迷走神経求心路の活動性と唾液分泌との関係を調べるために、ラットの頸部左側迷走神経幹を電氣的に刺激もしくは塩化リチウム(LiCl)の腹腔内投与を行い、圧力トランスデューサを用いて顎下腺からの唾液分泌量を計測した。

### 4. 研究成果

実験(1):明期にCRF(1.0 nM, 10 µL)を側脳室内へ投与すると、咀嚼筋筋電図活動は投与直後から約3~6時間にわたり著しく低下し、その後は逆に異常亢進の傾向を示して、投与後24時間の総筋活動量としては増大した(図1)。また、人工脳脊髄液のみを脳内投与した対照群の動物では明瞭みられた咀嚼筋活動量の日内変動が、CRF投与群では明らかでなかった。更に、CRF投与により咀嚼筋活動が低下している時間帯に一致して、脳波の内(ヒトでいうところの)徐波(8Hz未満、δ波・θ波)成分が増加し、通常の明期・暗期で見られる各周波数成分構成比の周期的変動が認められなくなり、正常な睡眠-覚醒リズムが乱されることが示唆された。

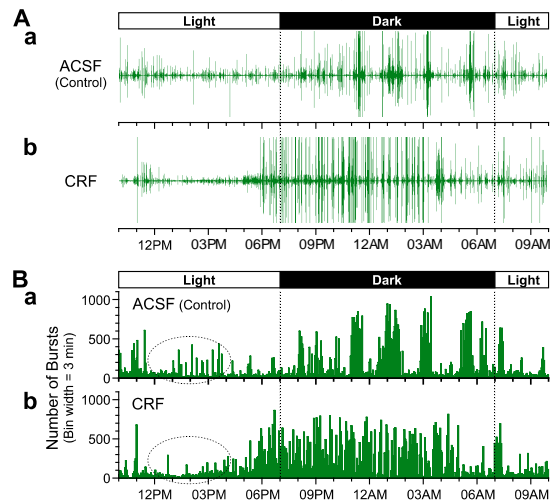


図1 CRF脳室内投与により生じた咬筋活動の変化の例。  
A:咬筋筋電図の元波形。aとbは同じ被検体から記録された。  
B:検出されたバースト数の変化。CRF投与時には、投与直後にサイレントな相がみられた後、活動が亢進している相が長く持続した。その最中、ACSF投与時にはみられていた活動の周期性(凡そ2~3時間毎)は明瞭でなかった。24時間総バースト数はCRF投与により20%以上増加し、各バーストの振幅も増加した。

さらに、CRF投与後に灌流固定した脳の薄切標本に抗 c-Fos 抗体による免疫染色を施すと、三叉神経中脳路核の近傍にある橋結合腕傍核(parabrachial nucleus; PN)に強い反応がみられた。PNは、上位脳-脳幹間の架け橋的役割を演じているだけでなく、情動への関与が示唆されている。

以上から、CRFの脳内投与によって、一時的に正常な睡眠-覚醒リズムが乱れ、咀嚼筋活動も低下するが、その後睡眠-覚醒リズムは正常に近いものへ回復していくものの、咀嚼筋活動は異常亢進するという二相性の変化を示し、初期の応答の発現にはPNの活動が関わっていることが想定された。

実験(2):迷走神経求心路の活性化が唾液分泌に及ぼす影響を調べた実験では、LiClの腹腔内投与により、顎下腺からの唾液分泌量が有意に増加した。迷走神経を切断すると唾液分泌量の増加は認められなかった。LiCl腹腔内投与前後の頸部左側迷走神経幹の発火頻度を計測した結果、投与後に発火頻度は有意

に増加していた(図2)。

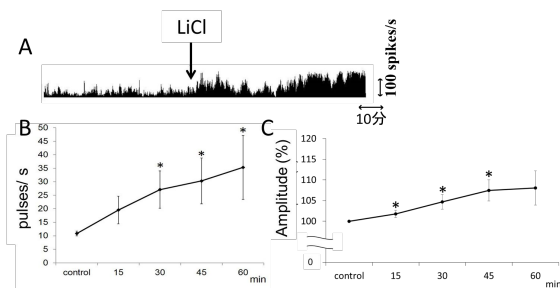


図2 LiClの腹腔内投与により、生じた迷走神経求心路の活動変化の例

A: 頸部から記録した迷走神経求心路のスパイク変化。↓時点でLiClが腹腔内に投与した。

B・C: 15分後から振幅に変化が生じ、30分後からスパイク数が有意に増加を示した。

次に、迷走神経求心路のみを電気刺激(5 V, 5~40Hz, 10 sec)すると、唾液分泌量と嚥下様筋活動は刺激頻度依存的に有意に増加した。一方、顎下腺を支配する遠心性線維が含まれている鼓索神経を切断すると、唾液分泌は誘発されなかった。筋弛緩薬(臭化ベクロニウム)により非動化すると、迷走神経電気刺激による嚥下様筋活動は消失したが、唾液分泌は誘発された。

以上のことから、内臓を支配する迷走神経求心路の活動は唾液分泌を亢進し、嚥下様運動を惹起する等、顎口腔機能に様々な影響を及ぼすことが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

### [雑誌論文](計6件)

Yagi T, Yamashiro T, Miyawaki S. Treatment of severe maxillary hypoplasia with oligodontia and complete bilateral cleft lip and palate by maxillary anterior segmental distraction osteogenesis. *Orthodontic Waves*, 77: 57-65, 2018.

DOI: 10.1016/j.odw.2017.12.001 (査読有)

Koyama I, Yagi T, Ikemori T, Miyawaki S. An adult case of skeletal Class II with high mandibular plane angle treated by anterior rotation of the mandible with miniscrew anchorage. *Orthodontic Waves*, 76: 55-60, 2017.

DOI: 10.1016/j.odw.2016.10.008 (査読有)

Ueda H, Suga M, Yagi T, Kusumoto-Yoshida I, Kashiwagi H, Kuwaki T, Miyawaki S. Vagal afferent activation induces salivation and swallowing-like events in anesthetized rats. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 311: R964-R970, 2016.

DOI: 10.1152/ajpregu.00292.2016 (査読有)

八木孝和, 菅 真有, 宮脇正一. 顎関節症患者にスプリント療法と矯正治療を施した不正咬合症例. 九州矯正歯科学会誌, 12: 9-17, 2016. (査読有)

Kubota M, Yagi T, Tomonari H, Ikemori T, Miyawaki S. Influence of surgical orthodontic treatment on masticatory function in skeletal Class III patients. *Journal of Oral Rehabilitation*, 42: 733-741, 2015.

DOI: 10.1111/joor.12307 (査読有)

Miyawaki S, Tomonari H, Yagi T, Kuninori T, Oga Y, Kikuchi M. Development of a novel spike-like auxiliary skeletal anchorage device to enhance miniscrew stability. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 148: 338-344, 2015.

DOI: 10.1016/j.ajodo.2015.02.030 (査読有)

### [学会発表](計10件)

小柳宏太郎, 八木孝和, 倉本恵梨子, 後藤哲哉, 宮脇正一. 新規骨固定源を用いた持続的な荷重負荷による骨形成促進について. 第13回九州矯正歯科学会大会 学術口演 2018年2月17-18日 鹿児島

Yagi T, Koyama I, Ikemori T, Miyawaki S. A camouflage treatment of skeletal Class II by anterior rotation of the mandible with miniscrew. 第76回日本矯正歯科学会学術大会, 2017年10月18-20日(札幌市).

Ueda H, Suga M, Yagi T, Kusumoto-Yoshida I, Kashiwagi H, Kuwaki T, Miyawaki S. Vagal afferent activation induces salivation and swallowing-like events in anesthetized rats. 第94回日本生理学会大会, 2017年3月28-30日(浜松市).

八木孝和, 菅 真有, 宮脇正一. A malocclusion case with temporomandibular joint disorder treated with stabilization splint and orthodontic therapy. 第12回九州矯正歯科学会大会, 2017年3月18-19日(宮崎市).

小柳宏太郎, 八木孝和, 倉本恵梨子, 後藤哲哉, 宮脇正一. 新規骨固定源を用いた持続的な荷重負荷による骨形成促進について. 第12回九州矯正歯科学会大会 学術口演 2017年3月18-19日 宮崎

植田紘貴, 菅 真有, 八木孝和, 宮脇正一. 唾液分泌および嚥下反射の誘発に内臓感覚が及ぼす影響. 第75回日本矯正歯科学会学術大会 学術展示 2016年11月7-9日 徳島

永山邦宏, 末永重明, 八木孝和, 馬嶋秀行, 宮脇正一. 顎関節症患者の咬筋の疼痛に対する脳賦活部位の検討~fMRIを用いた研究~. 第29回日本顎関節学会総会・学術大会 学術展示 2016年7月

16-17日 神奈川

菅 真有, 植田紘貴, 八木孝和, 宮脇正二. 内臓感覚と唾液分泌および嚥下反射の関係. 第 11 回九州矯正歯科学会大会 学術口演 2016年2月6-7日 福岡

小柳宏太郎, 八木孝和, 倉本恵梨子, 後藤哲哉, 宮脇正二. 新規骨固定源を用いた持続的な荷重負荷による骨形成促進の新たな試み. 第 11 回九州矯正歯科学会大会 学術口演 2016年2月6日-7日 福岡

八木孝和, 窪田健司, 友成博, 池森宇泰, 宮脇正二. 骨格性 級不正咬合患者における外科的矯正治療が咀嚼機能に及ぼす影響. 第 74 回日本矯正歯科学会大会, 2015年11月18-20日(福岡市).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 分泌促進装置  
発明者: 宮脇正二, 植田紘貴, 菅真有, 永山邦宏, 八木孝和, 他4名  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 特許願 2017-075111 号  
(識別番号 100095407)  
出願年月日: 平成 29年4月5日  
国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://w3.hal.kagoshima-u.ac.jp/dental/kyousei/clinic/Orthodontics/research.html>

(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 歯科矯正学分野 研究活動)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

八木 孝和 (YAGI, Takakazu)  
鹿児島大学・医歯学域歯学系・講師  
研究者番号: 10346166

### (2) 研究分担者

宮脇 正一 (MIYAWAKI, Shouichi)  
鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授  
研究者番号: 80295807

乾 明夫 (INUI, Akio)  
鹿児島大学・医歯学域医学系・教授  
研究者番号: 80168418

浅川 明弘 (ASAKAWA, Akihiro)  
鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授  
研究者番号: 10452947

安宅 弘司 (ATAKA, Kouji)  
鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任講師  
研究者番号: 80168418

前田 綾 (MAEDA, Aya)  
鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教  
研究者番号: 10457666

植田 紘貴 (UEDA, Hirotaka)  
岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号: 10583445