

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20603

研究課題名(和文) 認知機能の賦活化による唾液分泌促進機序の解明:脳腸モデルとオプトジェネティクス法

研究課題名(英文) Relationship between oral function including salivation and cognitive function:
Animal model and optogenetics

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文):本研究の目的は、唾液分泌を促進する機序を認知機能の賦活化と脳腸相関の観点から解明することである。本研究課題の結果から、麻酔下のラットにおける迷走神経の電気刺激は唾液分泌量と嚥下様運動を誘発することが示唆された。また、不動化実験の結果から、迷走神経の電気刺激により誘発される唾液分泌量と嚥下様運動は、それぞれ異なる神経経路で誘発されることが示唆された。さらに、迷走神経の電気刺激により、体表面の組織血流量が増加することが示唆された。これらの研究成果は、迷走神経刺激の新たな活用法として、顎口腔機能に関する賦活化に活用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文): Vagal afferent stimulation significantly increased salivation and swallowing-like events in a frequency-dependent manner. A muscle relaxant, vecuronium bromide, diminished the swallowing-like response but did not affect salivation. Moreover, the tissue blood flow rate of the body surface increased according to the frequency of the vagus nerve stimulation. These results indicate that visceral sensation induces salivation and swallowing-like events in anesthetized rodents through vagal afferent activation. These findings might contribute a new application of vagus nerve stimulation as to enhancing oral function.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：唾液分泌 嚥下 内臓感覚

1. 研究開始当初の背景

認知症は有病率が15%、85歳以上では40%を超え社会問題となっている。興味深いことにアルツハイマー病に代表される認知症治療薬は唾液分泌を促進する。さらに内臓感覚を脳に伝える迷走神経の刺激が、認知機能の改善に有効であり、認知症患者の唾液分泌量が有意に低いことも報告されている。しかし、その因果関係については未だ明らかではない。

研究代表者は、これまで国内外で稀少な唾液分泌の神経制御機構に関する基礎研究を一貫して行い、脳と消化管の脳腸相関において迷走神経刺激が唾液分泌を誘発すること(Ueda et al., 2013)、胃酸分泌抑制剤が口腔乾燥症治療に有効であること(植田 優秀発表賞：日本矯正歯科学会 2013)、唾液分泌中枢がムスカリン受容体を発現し、コリン作動性であること(Ueda et al., 2011、植田 優秀発表賞：歯科基礎医学会 2009)等を明らかにしてきた。

認知症の本質は、大脳皮質前頭前野のコリン作動性ニューロンのシナプス伝達の低下である。大脳皮質前頭前野は視床下部にコリン作動性ニューロンを投射し、視床下部は唾液分泌中枢である上唾液核ニューロンに投射する。さらに、内臓感覚を脳に伝達する迷走神経は脳腸神経ペプチドの制御を受ける。従って機序解明の次なる論点は、認知機能を制御する大脳皮質前頭前野の賦活化と脳腸相関の関連である。これらの因果関係の解明は唾液分泌を含む顎口腔機能と認知機能を共に改善するパラダイムシフトとなる可能性が高いが、技術的問題から未検討であった。

研究代表者はこの点に着目し、これまで検討されてこなかった『脳腸相関を機軸とした認知機能の賦活化が唾液分泌を含む顎口腔機能を促進する』との仮説を、新規手法で検証する。本研究は技術的問題を克服し、脳腸相関を機軸に認知機能と迷走神経の刺激が、唾液分泌を含む顎口腔機能を賦活化する機序を解明することとした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、唾液分泌を促進する機序を認知機能の賦活化と脳腸相関の観点から解明することである。唾液分泌はアセチルコリンに代表されるコリン作動性の神経により中枢性に制御されるが、認知症の本質が、認知機能を制御する大脳皮質前頭前野のシナプス伝達の低下である点、内臓感覚を脳に伝える迷走神経が認知機能を賦活化する点、認知症と唾液分泌低下症の発生機序にコリン作動性ニューロンが関与する共通点がある点に着想を得て、全く検討されてこなかった『脳腸相関を機軸とした認知機能の賦活化が唾液分泌を含む顎口腔機能を促進する』との新規仮説を新規ラット脳腸相関モデル、最新のオプトジェネティクス法等で解明する。本研究成果は、唾液分泌を含む顎口腔機能と

認知機能を統合的に改善する、新たな治療法の開発に貢献する。

3. 研究の方法

Wistar系雄性ラット(体重300g)を対象に、ケタミン(75 mg/kg)、キシラジン(10 mg/kg)で全身麻酔後、左側顎下腺導管にφ0.8mmのカニューレを挿入後、圧力・歪み応力増幅器(AP-620G、日本光電)、データ集積装置(PowerLabおよびLabChart、ADInstrument)に接続し、迷走神経の電気刺激前後の唾液分泌量を記録した。また、嚥下様運動を記録するために、迷走神経刺激前後の顎舌骨筋の筋電図を記録した。次に、内臓不快物質である塩化リチウムを腹腔内投与し、迷走神経求心路の活動を記録した。さらに、筋弛緩薬である臭化ベクロニウムの投与により不動化を行い、迷走神経刺激前後の唾液分泌量および顎舌骨筋の筋電図を記録した。

4. 研究成果

麻酔下においてラット左側迷走神経の電気刺激を行い、刺激前後の唾液分泌量および顎舌骨筋の筋電図を記録し、顎口腔機能に対して内臓感覚が唾液分泌や嚥下反射に及ぼす影響を検証した。平成27年度の結果は3点に要約された。

1) 内臓感覚賦活化物質の一種は、頸部における迷走神経求心路の発火頻度を増加した。
2) 内臓感覚の伝達経路と考えられる迷走神経の電気刺激は、刺激頻度に応じて顎舌骨筋のリズミカルな筋活動と唾液分泌を有意に増加した。

3) 顎舌骨筋の活動が唾液分泌に与える影響を検証するため、筋弛緩薬投与下において同様の実験を行った結果、迷走神経の電気刺激による顎舌骨筋の活動は消失したが、刺激頻度に応じて唾液分泌が誘発された。

次に、内臓不快物質である塩化リチウムを腹腔内投与し、迷走神経求心路の活動を記録した。また、迷走神経の電気刺激が唾液分泌や嚥下様運動に与える影響について検証した。平成28年度の結果は3点に要約された。

1) 内臓不快物質である塩化リチウムの腹腔内投与により、頸部において剖出した左側迷走神経求心路の発火頻度が有意に増加した。
2) 次に、頸部において左側迷走神経の切断を行い、その中枢端を電気刺激した結果、刺激頻度に応じて唾液分泌が有意に増加することとともに、嚥下様運動の回数が有意に増加することが示された。

3) 筋弛緩薬である臭化ベクロニウムの投与により不動化を行い、同様の迷走神経の電気刺激を行った結果、迷走神経の電気刺激により誘発されていた嚥下様運動は消失した。その一方で、唾液分泌量は不動化前と同様の分泌量が観察された。

以上から、内臓感覚は迷走神経求心路を賦活化すること、迷走神経刺激により誘発される唾液分泌と嚥下様運動は、それぞれ異なる

神経経路で誘発されることが示唆された。本成果は本年度の日本生理学会で報告するとともに、英文誌に投稿し受理された。

次に、顎口腔機能に対する内臓感覚を脳に伝達すると考えられる迷走神経刺激が体表面の組織血流量に与える影響を検討し、自律神経活動への影響を検討した。平成 29 年度の結果は 3 点に要約された。

1)麻酔下のラットの頸部において剖出した左側迷走神経求心路を電気刺激することにより、体表面の組織血流量が有意に増加した。
2)次に、麻酔下のラットの頸部において剖出した左側迷走神経求心路の電気刺激の頻度に応じて、唾液分泌が有意に増加するだけでなく、組織血流量が有意に増加することが示唆された。さらに、嚥下様運動の回数が有意に増加することが示された。
3)最後に、唾液腺分泌量と組織血流量との間に正の相関関係がある可能性が示唆された。この点については、組織血流量と唾液分泌量との関係についてさらなる検討を要すると考えられた。

以上から、本研究課題を通じて、麻酔下のラットにおける迷走神経の電気刺激は唾液分泌量と嚥下様運動を誘発することが示唆された。また、不動化実験の結果から、迷走神経の電気刺激により誘発される唾液分泌量と嚥下様運動は、それぞれ異なる神経経路で誘発されることが示唆された。さらに、迷走神経の電気刺激により、体表面の組織血流量が増加することが示唆された。これらの研究成果は、迷走神経刺激の新たな活用法として、顎口腔機能に関する賦活化に活用できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. Mitoh Y, Ueda H, Ichikawa H, Fujita M, Kobashi M, Matsuo R. Effects of cevimeline on excitability of parasympathetic preganglionic neurons in the superior salivatory nucleus of rats. *Auton Neurosci* (IF=2.225), 206:1-7, 2017. 査読有

2. Ueda H, Suga M, Yagi T, Kusumoto-Yoshida I, Kashiwadani H, Kuwaki T, Miyawaki S. Vagal afferent activation induces salivation and swallowing-like events in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (IF=3.29), 311(5): R964-R970, 2016. 査読有

3. Suga M, Ueda H, Kitashima F, Miyawaki S*. A Class II patient with bimaxillary protrusion and mandibular inclined third molars treated with orthodontic anchoring screws: A case report. *Orthodontic Waves*. 2015; 74(4) : 112-119. 査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

【国内招待講演】

1. 植田紘貴, 菅 真有, 八木孝和, 楠本郁恵, 柏谷英樹, 桑木共之, 宮脇正一. 内臓感覚が唾液分泌と嚥下機能に果たす役割. 第 8 回日本再生歯科医学会シンポジウム. 「再生医療のこれまでとこれから」. シンポジスト. 鹿児島. 2016 年 7 月 18 日. 鹿児島大学桜ヶ丘キャンパス (鹿児島県鹿児島市).

【海外招待講演】

2. Ueda H. Treatment plan with or without extraction in patient with dentofacial deformity. Taiwan Orthodontic Society, Taipei (Taiwan), August 2016.

3. Ueda H. Psychological approach to the patients with jaw deformities. The 17th Scientific Meeting & Refresher Course in Dentistry, Jakarta (Indonesia), February 2016.

【国内学会発表】

4. 植田紘貴, 菅 真有, 八木孝和, 楠本郁恵, 柏谷英樹, 桑木共之, 宮脇正一. 迷走神経求心路の活性化は唾液分泌および嚥下反射を誘発する. 第 94 回日本生理学会. 2017 年 3 月 28-30 日. アクトシティ浜松 (静岡県浜松市)

5. 植田紘貴, 菅 真有, 八木孝和, 楠本郁恵, 柏谷英樹, 桑木共之, 宮脇正一. 唾液分泌と嚥下の調節機構における内臓感覚の役割. 第 67 回西日本生理学会. 2016 年 10 月 7-8 日. レインボー桜島 (鹿児島県鹿児島市)

6. 植田紘貴, 菅 真有, 八木孝和, 楠本郁恵, 柏谷英樹, 桑木共之, 宮脇正一. 内臓感覚が唾液分泌と嚥下機能に与える影響. 第 8 回鹿児島神経科学研究会. 2016 年 8 月 7 日. 鹿児島大学桜ヶ丘キャンパス (鹿児島県鹿児島市)

7. 菅 真有, 植田紘貴, 八木孝和, 宮脇正一. 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. 2016 年 02 月 6-7 日. 福岡県歯科医師会館 (福岡県福岡市)

〔その他〕

ホームページ等

岡山大学研究者総覧 植田紘貴
http://soran.cc.okayama-u.ac.jp/view?l=ja&u=ffb4e65e9913defa74506e4da22f6611&f1=10&f2=74&sm=field&sl=ja&sp=1#item_knkyu_prsn_2

researchmap 植田 紘貴
<https://researchmap.jp/hu1980/>

鹿児島大学医歯学研究科ホームページ：
内臓感覚に着目し、迷走神経の活性化が唾

液分泌と嚥下様運動を誘発することを明らかに

<http://www2.kufm.kagoshima-u.ac.jp/topics/contents/982-2017-10-05-07-16-52.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

植田 紘貴 (UEDA Hirotaka)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・助教
現・岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
助教

研究者番号：10583445