

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06963

研究課題名（和文）パーキンソン病モデルマウスを用いた摂食・嚥下障害発症のメカニズム解明と治療戦略

研究課題名（英文）Investigation into mechanism of eating and swallowing disorder and treatment strategy using mice model of Parkinson's disease

研究代表者

吉見 知子（YOSHIMI, Tomoko）

長崎大学・病院（歯学系）・医員

研究者番号：20805973

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：モーションキャプチャーシステムを応用した6自由度顎運動計測装置と筋活動同時計測システムを開発した。本システムにより、下顎頭などの生体内部の解剖学的解析点における3次元顎運動計測に加えて、臼歯、切歯での咬合接触ならびに、咀嚼運動軌跡上の各時点に対応した咬筋、顎二腹筋の筋活動計測が可能となった。また、マウスに神経伝達物質を投与することにより、神経伝達物質を介した情報伝達機序が咀嚼・顎口腔領域の運動調節に重要な役割を果たすこと、脳内伝達物質をターゲットとした薬物療法が摂食機能障害に対して有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代において、加齢や脳神経疾患に付随する摂食・嚥下障害が急増していることは周知の事実である。摂食・嚥下障害の病因・病態を解明するためには、生きた実験動物を対象に、無麻酔・覚醒下での詳細な運動記録を継続的に観察する新たな実験系の構築が不可欠である。今回、光学式6自由度顎運動計測システムと筋活動同時計測システムを構築し、顎運動と筋活動のデータをリンクさせた。本研究により、中枢神経系への入力の変調による運動出力への影響を明らかにすることで、これまでその複雑な神経機構から困難とされてきた咀嚼・嚥下運動制御メカニズムの解明に貢献するものであると考える。

研究成果の概要（英文）：We have developed a synchronized measurement of six-degrees of freedom motion and EMG that apply a motion capture system. With this system, in addition to three-dimensional jaw movement measurement at anatomical analysis points such as the mandibular condyle, occlusal contact with molars and incisors, and masseter and digastric muscles corresponding to each time point on the masticatory movement trajectory. In addition, by administering neurotransmitters to mice, the information transmission mechanism mediated by neurotransmitters plays an important role in the movement control of the masticatory and stomatognathic region and possibility that pharmacotherapy targeting brain transmitter is effective for an eating dysfunction.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：咀嚼 マウス 顎運動 筋活動

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現代において、摂食機能に障害を有する児童が増加傾向にあるとの報告があり、発育期における咀嚼・嚥下機能の発達や障害発症のメカニズムについての研究が注目されている。一方で、加齢や脳神経疾患に付随する摂食・嚥下障害が急増していることも周知の事実である。パーキンソン病は、アルツハイマー病に次いで発症頻度の多い神経変性疾患であり、中脳黒質のドーパミン神経細胞の変性によって、無動、筋強剛、振戦、姿勢反射障害を特徴とする進行性の運動障害を呈する疾患である。パーキンソン病の症状が進行すると、種々の原因で嚥下障害を呈する。さらに、嚥下機能の低下により、誤嚥性肺炎を引き起こす可能性がある。これまで、摂食・嚥下機能の評価や診断法の開発が進められてきたが、顎口腔領域の運動を司る神経筋機構の複雑さゆえに、摂食・嚥下機能障害に対しての決定的な治療法が確立されていないのが現状である。

摂食・嚥下運動は、大脳皮質が関与する中枢性の調節とともに、顎口腔領域に配置された受容器からの感覚情報を脳幹のセントラル・パターン・ジェネレーター(CPG)が処理し、摂食・嚥下に関わる各筋の動きを適切に調節する末梢性調節機構により円滑に遂行される協調運動である。

神経伝達物質であるドーパミンは、不随意運動である錐体外路系機能の主役を演じ、その投射経路の一つには咀嚼運動にも関係する黒質 - 線条系がある。これは、黒質および腹側被蓋野から線条体へ投射する経路である。腹側被蓋野はドーパミンを合成するニューロンが多数存在する領域として知られており、三叉神経中脳路核は腹側被蓋野からの中枢性入力を受け、咀嚼運動、閉口反射等の顎運動の制御に関与している可能性が考えられるとの報告がある。嚥下運動に障害を及ぼす要因としては、ドーパミン入力低下仮説が報告されている。さらに、顎口腔領域における脳内神経伝達物質の臨床応用の可能性についてドーパミン放出促進剤のアマンタジンの投与により、嚥下誘発が促進されることから、嚥下障害の治療への有効性が示唆されている。このような知見を統合すると、摂食や嚥下誘発が困難な患者に対して、脳内神経伝達物質をターゲットとした薬物療法に運動機能療法を併用することにより、治療効果を高めることは可能であり、これが成功すれば、摂食・嚥下機能障害の治療にとってきわめて画期的である。

### 2. 研究の目的

(1) 中枢神経系へのドーパミン入力の低下が摂食・嚥下運動機能にどのような影響を及ぼすか？

(2) 摂食・嚥下障害の治療法として、運動機能療法と薬物療法の併用が有効か？

以上の疑問を明らかにすることにより、摂食・嚥下障害の発症機序の解明および摂食・嚥下障害に対する新規治療戦略を構築し、その有効性を検証することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、当初ドーパミン神経細胞死を引き起こすMPTPをマウスに腹腔内投与し、パーキンソン病モデルマウスを構築して、顎・舌機能データを収集する予定であった。しかしながら、本病態モデルマウス作製が困難であったため、計画を変更した。咀嚼機能に関わる神経機構には、GABA受容体が豊富に存在しており、感覚情報伝達や運動制御にGABA入力が大きな役割を果たすと考えられている。そこで、15週齢の雄性ICRマウス(日本クレア)に、GABAの作動薬(ムシモール)あるいは拮抗薬(ピククリン)を投与し、摂食(咀嚼・嚥下)機能への影響を検証することとした。

(1) 3次元運動記録用磁気センサユニットを頭蓋骨、顎運動標点磁石を下顎骨オトガイ部に、筋活動記録用電極を咀嚼筋である咬筋、顎二腹筋に装着する。3日間の回復期間後、無麻酔・無拘束下で3次元顎運動(開閉、前後、左右)と筋活動の同時計測を行う(図1)。

(2) モーションキャプチャーシステムを応用した6自由度顎運動計測装置を用いて、咀嚼・嚥下時の食塊や喉頭の運動をも同時記録する多角的機能解析システムを構築する。下顎骨に4つの計測用マーカーを取り付け、3台の高速度カメラ(HAS-L1M, DITECT社製)を配置し、咀嚼・嚥下時の各マーカーの運動を撮影することで、6自由度顎運動を算出する。また、この方法を用いて、解剖学的な形態データに顎運動のデータをリンクさせることによって、下顎頭が関節窩をどのように運動しているかなど、解剖学的ポイントの運動を可視化できる(図2)。さらに、顎運動および筋活動を同時に計測することにより、咀嚼時の上下顎臼歯の咬合接触の状態を視覚化し、解析に用いる。

顎運動解析は、咀嚼サイクルの各運動相時間、開口量、咬合滑走量を算出する。筋活動解析は各筋の筋活動開始点および停止点、単位時間あたりの活動量積分値、活動持続時間の平均値を求める。また、顎運動との関連活動を評価する。



図1. 3次元顎運動筋活動計測システム

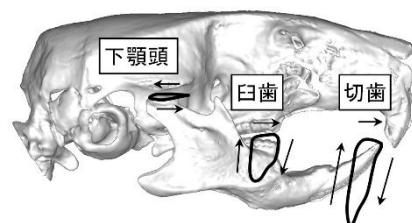


図2. 3次元構築した下顎運動軌跡

#### 4. 研究成果

本研究に先立ち、モーションキャプチャーシステムを応用した6自由度顎運動計測装置と筋活動同時計測システムを開発した。本システムにより、下顎頭などの生体内部の解剖学的解析点における3次元顎運動計測に加えて、臼歯、切歯での咬合接触ならびに、咀嚼運動軌跡上の各時点に対応した咬筋、顎二腹筋の筋活動計測が可能となった(図3)。臼歯の運動軌跡に関して、咀嚼周期は開口相、閉口相、咬合相に分類でき、咬合相は、上下顎の咬合接触および下顎骨の咬合平面に平行な前方滑走として特徴づけることができた。咀嚼時の下顎頭の運動軌跡に関しては、左右の筋活動のタイミングが異なり、下顎頭の動きは左右で異なる動きを行っていることが示唆された。

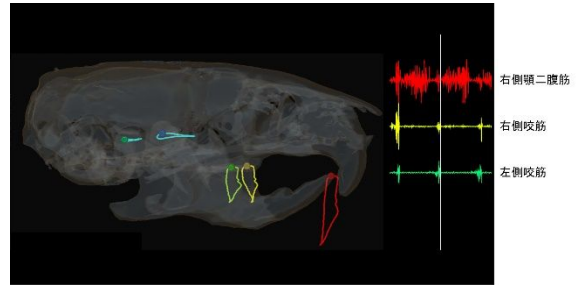


図3. 下顎運動軌跡と筋活動の同期

成体マウスの中枢神経系に対して、GABA 作動薬(ムシモール)および拮抗薬(ピククリン)を投与した際の咀嚼時の顎運動(図4)および筋活動解析を行った(図5)。

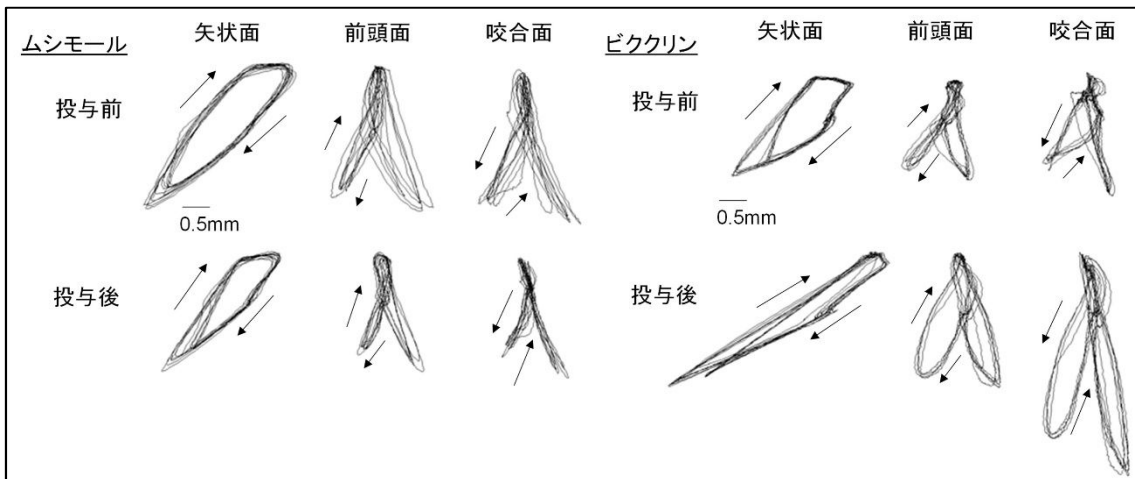


図4. ムシモールおよびピククリン投与前後の顎運動軌跡

	EMG duration (ms)			EMG area (AD per units)		
	R-MAS	L-MAS	R-DIG	R-MAS	L-MAS	R-DIG
ピククリン						
投与前	53 ± 7.5	54.1 ± 8.8	114.7 ± 38.6	0.0038 ± 0.0013	0.0052 ± 0.0018	0.0068 ± 0.0021
投与後	53.3 ± 3.2	61.1 ± 5.6	177.4 ± 39.9	0.0044 ± 0.0028	0.006 ± 0.0012	0.0087 ± 0.0017
	Cycle duration (ms)			Jaw movements (μm)		
	Total cycle	Opening phase	Closing phase	Gape size	L-CL excursion	
ピククリン						
投与前	220.7 ± 52.6	132.4 ± 44.7	88.3 ± 11.2	1926 ± 301	685.4 ± 253.5	
投与後	306.0 ± 55.1	192.6 ± 38.6	113.4 ± 19.0	2400 ± 337	1042.1 ± 268.4	

図5. ピククリン投与前後の筋活動および顎運動比較

顎運動解析では、GABA 作動薬であるムシモール投与時において開口量、咬合相における下顎移動距離が減少した。GABA 拮抗薬であるピククリン投与時においては開口量および咬合相における下顎移動距離は増加した。また、Total cycle, Opening phase, Closing phaseが増加したことから、咀嚼の中枢性パターン発生器に影響が及んだことで、顎運動リズムが変調したと示唆された。

筋活動に関しては、ムシモール投与時において咬筋の活動量が低下した。一方、ピククリン投与時、咬筋および顎二腹筋の筋活動は増加した。

以上より、神経伝達物質を介した情報伝達機序が咀嚼・顎口腔領域の運動調節に重要な役割を果たすこと、脳内伝達物質をターゲットとした薬物療法が摂食機能障害に対して有効である可能性が示唆された。今後はサンプル数の増加と、モーションキャプチャーシステムを応用した6自由度顎運動計測装置と筋活動同時計測システムの開発により、より詳細な機能と形態の関連メカニズムを解明し、摂食・嚥下障害の治療法を検討する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Moriuchi Emi, Hamanaka Ryo, Koga Yoshiyuki, Fujishita Ayumi, Yoshimi Tomoko, Yasuda Go, Kohara Haruka, Yoshida Noriaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Development and evaluation of a jaw-tracking system for mice: reconstruction of three-dimensional movement trajectories on an arbitrary point on the mandible	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioMedical Engineering OnLine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12938-019-0672-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimi T., Koga Y., Nakamura A., Fujishita A., Kohara H., Moriuchi E., Yoshimi K., Tsai C.Y., Yoshida N.	4. 巻 44
2. 論文標題 Mechanism of motor coordination of masseter and temporalis muscles for increased masticatory efficiency in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 363 ~ 374
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.12491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 森内絵美, 林田佳央理, 山田佳奈, 安田豪, 吉見知子, 藤下あゆみ, 濱中僚, 古賀義之, 吉田教明
2. 発表標題 マウス顎運動の特徴 6自由度顎運動および筋電図同期計測システムを用いて
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安田豪, 山田佳奈, 森内絵美, 吉見知子, 藤下あゆみ, 濱中僚, 小原悠, 古賀義之, 吉田教明
2. 発表標題 モーションキャプチャーを用いた6自由度顎運動と筋電図の同期計測による顎口腔機能解析
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第62回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimi T, Yasuda G, Moriuchi E, Fujishita A, Kohara H, Hamanaka R, Koga Y, Yoshida N
2. 発表標題 Coordination of masticatory muscles and jaw movement in six degrees of freedom depending on food texture during mastication in mice
3. 学会等名 The 11th Asian Pacific Orthodontic Conference (APOC 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安田豪、森内絵美、吉見知子、藤下あゆみ、小原悠、濱中僚、古賀義之、吉田教明
2. 発表標題 モーションキャプチャーを用いた6自由度顎運動計測システムの改良と測定精度
3. 学会等名 第76回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----