

令和 5 年 3 月 23 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10405

研究課題名(和文) 生体マルチモーダル解析を用いた骨形成・認知機能の複合的促進機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the complex promoting mechanism of bone formation and cognitive function using bio-multimodal analysis

研究代表者

植田 紘貴 (Ueda, Hirotaka)

岡山大学・医歯薬学域・助教

研究者番号：10583445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：迷走神経刺激が唾液腺の分泌機能を促進する知見を発展応用し、自律神経系の副交感神経の電気刺激が、顎口腔領域の唾液腺および咬筋、下顎骨骨膜の組織血流量に及ぼす影響を明らかにすることを目的に、げっ歯類を対象に迷走神経刺激を行った。その結果、迷走神経刺激により誘発される唾液腺組織血流量と唾液分泌は緊密な関係があり、ムスカリン受容体を介した組織血流量の制御機構の存在が示唆された。さらに、迷走神経刺激が骨膜の組織血流量に影響を及ぼすことが示唆された。迷走神経刺激が咬筋の一過性の組織血流量の低下を生じさせる機序や下顎骨骨膜の組織血流量に影響を及ぼす生理的意義については今後さらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

迷走神経刺激によって誘発される唾液腺組織血流量と唾液分泌量の間には緊密な関係があり、ムスカリン様受容体を介した各器官の組織血流量の制御機構の存在が示唆された。一方、迷走神経刺激が咬筋に組織血流量の低下を生じさせる機序や下顎骨骨膜の組織血流量に影響を及ぼす生理的意義については、今後さらなる研究が必要である。本研究成果は超高齢社会を迎えた本邦において、加齢変化による口腔乾燥(唾液分泌の低下)やフレイルに伴う組織血流量の低下に対して、薬剤による対症療法ではなく、副交感神経系の賦活化による生理学的な機構を通じた顎口腔機能の制御を可能とする根本療法の開発の基盤となる知見を得ることができたと考えられた。

研究成果の概要(英文)：To develop and apply the findings that vagus nerve stimulation promotes the secretory function of salivary glands and to clarify the effects of parasympathetic electrical stimulation of the autonomic nervous system on tissue blood flow in the salivary glands, masseter muscle, and mandibular periosteum in the oral and maxillary region, we performed vagus nerve stimulation in rodents. The results showed a close relationship between salivary gland tissue blood flow and salivation induced by vagus nerve stimulation, suggesting the existence of a muscarinic receptor-mediated control mechanism of tissue blood flow. Furthermore, the results suggest that vagus nerve stimulation affects tissue blood flow in the periosteum. Further studies are needed to elucidate the mechanism by which vagus nerve stimulation produces ischemia in the masseter muscle and its physiological significance in influencing tissue blood flow in the mandibular periosteum.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：組織血流量 迷走神経刺激 フレイル 唾液

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

迷走神経は副交感性の自律神経を構成する第X脳神経であり、各臓器に分布し自律性調節を行う。迷走神経は代表的な副交感神経の一つであり、頸部・腹部の各臓器に分布し、遠心性線維は運動神経として消化管運動の制御や、求心性線維は知覚神経として内臓感覚の中枢への伝達を行う。研究代表者は、これまで麻酔下のラットにおける急性実験で左側頸部の迷走神経の電気刺激が唾液分泌を促進することを明らかにした。しかし、迷走神経刺激が顎顔面領域の末梢器官に及ぼす影響については、いまだ不明な点が多い。

2. 研究の目的

迷走神経刺激が唾液腺の分泌機能を促進する知見を発展応用し、自律神経系の副交感神経の電気刺激が、顎口腔領域の唾液腺および咬筋、下顎骨骨膜の組織血流量に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

吸入麻酔下にてWistar系雄性ラットの左側顎下腺および左側咬筋を剖出し、顎下腺導管にカニューレを挿入した。次に、左側迷走神経を頸部で切断し、迷走神経中枢端の電気刺激前後の唾液腺、咬筋、下顎骨骨膜の組織血流量、唾液分泌量および咬筋活動量(筋電図)を測定した。

(2019年度)麻酔下のラットおよびマウスを対象に、左側顎下腺および左側咬筋を剖出した後、左側迷走神経を頸部で切断し、迷走神経の求心性線維の電気刺激前後の唾液腺組織血流量と咬筋の組織血流量を記録した。

(2020年度)吸入麻酔下の雄性ラットを対象に、左側大腿骨の骨膜を剖出した後、左側迷走神経を頸部で切断し、迷走神経中枢端の求心性線維を電気刺激した場合の唾液腺組織血流量を計測し、唾液腺組織血流量の変化を比較検討した。同様に吸入麻酔下の雄性ラットの左側顎下腺および左側咬筋を剖出した後、左側迷走神経を頸部で切断し、ムスカリン受容体のアゴニストであるピロカルピンを腹腔内投与し、投与前後の唾液腺組織血流量を計測した。

(2021年度)吸入麻酔下の雄性ラットを対象に、左側顎下腺および左側咬筋を剖出し、顎下腺導管にカニューレを挿入した。次に、左側迷走神経を頸部で切断し、迷走神経中枢端の電気刺激前後の各組織の腺組織血流量および唾液分泌量を測定した。

4. 研究成果

(2019年度)迷走神経求心性線維の電気刺激は、唾液腺の組織血流量の増加を促進した。対照的に、咬筋においては迷走神経求心性線維の電気刺激は組織血流量の低下を誘発した。迷走神経求心性線維の刺激前後で咬筋の筋活動量に変化は認めなかった。この結果は、ラットおよびマウスにおいて同様であった。以上から、げっ歯類において、迷走神経求心性線維の電気刺激は、唾液腺の組織血流量の増加を誘発する一方で、咬筋血流量の低下を誘発することおよび咬筋の筋活動は伴わないことが示唆された。

(2020年度)ムスカリン受容体のアゴニストであるピロカルピンの腹腔内投与は唾液腺の組織血流量を増加した。さらに、迷走神経求心性線維の刺激は、同様に唾液腺組織血流量を増加した。迷走神経刺激はムスカリン受容体を介して唾液腺組織血流量が一過性に増加し、唾液分泌量を増加することが示唆された。また、迷走神経刺激が骨膜の組織血流量に影響を及ぼすことが示唆された。

(2021年度)左側迷走神経中枢端の電気刺激は、唾液腺分泌の増加と同時に、顎下腺の組織血

流量の増加を認めた。一方で、左側咬筋の組織血流量は一過性の低下を認めた。ムスカリン受容体のアゴニストであるピロカルピンの腹腔内投与により、唾液腺分泌量の増加と唾液腺組織血流量が同時に増加した。対照的に、生理食塩水の腹腔内投与は組織血流量に影響を及ぼさなかった。

以上から、本研究成果として、唾液腺組織血流量と唾液分泌は緊密な関係があり、ムスカリン受容体を介した組織血流量の制御機構の存在が示唆された。一方、迷走神経刺激が咬筋の組織血流量の一過性の低下を生じさせる機序や下顎骨骨膜の組織血流量に影響を及ぼす生理的意義については、今後さらなる研究が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hirotaka UEDA, Ryuta OSUMI, Yasuyuki NAKANISHI, Hiroshi KAMIOKA
2. 発表標題 Vagal afferent activation enhance blood flow of submandibular salivary gland and ischemia of masseter in rodents
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirotaka UEDA
2. 発表標題 Vagal afferent pathway to bone: a physiological approach
3. 学会等名 Bone-Bio-Engineering International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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
--

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
研究分担者	石原 嘉人 (Ishihara Yoshihito) (70549881)	岡山大学・歯学部・客員研究員 (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	亀田 雅博 (Kameda Masahiro) (50586427)	大阪医科薬科大学・医学部・特別職務担当教員（講師） (34401)	
研究分担者	内部 健太 (Uchibe Kenta) (20584618)	広島大学・医系科学研究科・准教授 (15401)	
研究分担者	上岡 寛 (Kamioka Hiroshi) (80253219)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関