

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19260

研究課題名(和文)4次元咀嚼運動解析システムを用いた鼻呼吸障害を改善すべき適正時期の解明

研究課題名(英文)Assessment the appropriate period to improve nasal breathing disorder using 4D masticatory motion analysis system

研究代表者

阿部 泰典(Abe, Yasunori)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：20822513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、成長期に鼻呼吸障害を有する子供は増加傾向にあり、成長期における鼻呼吸障害は顎顔面領域の形態形成や運動制御機能、記憶や学習機能に障害を与えることが報告されている。本研究では成長期の各段階で鼻呼吸障害が皮質咀嚼野の発達および皮質咀嚼野の電気刺激により引き起こされる咀嚼運動の発達に及ぼす影響を解明することを目的とした。その結果、成長期鼻呼吸障害が咀嚼運動の中核および末梢の発達の両側面に生理学的な影響を与えることが明らかになった。本研究により正常発達からのズレを早期診断し、適切な時期に適切な治療を受けることの重要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では成長期鼻呼吸障害が咀嚼運動の発達に中核および末梢の両側面に変調を与えることを明らかにし、成長期の鼻呼吸障害は早期に改善すべき重要性を科学的に立証した。本研究から得られる成果は早期矯正歯科治療のガイドラインの一助となりうる。また、従来の生理学的手法に物体の動きをデジタル的に記録する技術であるモーションキャプチャリングを融合した新たな手法を確立したことで、歯学全般、神経生理学、脳神経学、小児歯科学などの多岐にわたる分野への応用や、新しい学問分野の開拓など学術的な波及効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In recent years, the number of children with nasal obstruction during the growth period has been increasing, and it has been reported that nasal obstruction during the growth period impair morphogenesis, motor control function, memory and learning function of maxillofacial region. The purpose of this study was to evaluate the effects of nasal obstruction on the development of cortical masticatory areas and the development of masticatory movements caused by electrical stimulation of cortical masticatory areas at each stage of growth. As a result, it was clarified that the nasal obstruction during the growth period has the physiological effect on both central and peripheral developments of masticatory movement. This study suggests the importance of early diagnosis of deviation from normal development due to nasal obstruction during the growth period and appropriate treatment at the appropriate time.

研究分野：矯正歯科学

キーワード：成長期 鼻呼吸障害 皮質咀嚼野 咀嚼運動

## 1. 研究開始当初の背景

咀嚼運動機能は小児期からその基盤が形成されるため、同時期からの顎顔面口腔領域の機能の正常な発達が重要である。成長期の顎顔面口腔領域の機能の正常発達を理解し、正常発達の道筋からのズレを早期に発見・診断し、適切な時期に治療を行うことで、生涯にわたって食生活を豊かなものにすることは、矯正歯科治療において重要なテーマの一つである。

近年、鼻呼吸障害を有する子どもが増えており、成長期の鼻呼吸障害は顎顔面領域の形態形成や運動制御機能に影響を与え不正咬合を引き起こすとされている。しかし、鼻呼吸障害の早期改善が咀嚼運動制御機能にどのような変化を引き起こすかは明らかにされていない。本研究では従来の電気生理学的手法に3次元モーションキャプチャリングと3次元CTを統合した解析システムを用いて、鼻呼吸障害が顎顔面の成長発育の形態面と機能面の両面に及ぼす影響の解明を試みる。本研究の成果は、正常な成長発育の道筋からのズレを早期に診断し、適切な時期に適切な治療を提供する糸口となり、生涯にわたって豊かな食生活を提供しQOLの向上に寄与すること考えられる。

## 2. 研究の目的

成長期鼻呼吸障害は咬筋の断面積減少、顎二腹筋のミオシン重鎖の組成変化、咬合力の持続時間が減少を引き起こし咀嚼機能に影響を及ぼすことが報告されている一方で咀嚼運動の制御を司る大脳皮質咀嚼野の発達に与える影響や実際の咀嚼運動にどのような変化を及ぼすかは明らかになっていない。そこで本研究では、成長期鼻呼吸障害が皮質咀嚼野の発達と咀嚼運動にどのような影響を及ぼすかを電気生理学的手法とモーションキャプチャリングを用いて解明することを試みた。

## 3. 研究の方法

生後8日齢のWistar系雄性ラット48匹を実験群と対照群(各n=24)に無作為に分けた。両群とも8日齢で低温麻酔を施し、実験群ラットは右側外鼻孔を焼灼して鼻孔を閉塞させ、対照群ラットは右側外鼻孔の1~2mm上方を焼灼する偽手術を行った。感染防止用のテトラサイクリン塩酸塩を塗布後、保温観察し、母ラットの元に戻した。実験時、ラットの体重とSpO<sub>2</sub>を測定した。

ICMSによる記録は、両群ともに5、7および9週齢で行った。全身麻酔下にて開頭して脳を剖出後、脳定位固定装置にラットの頭部を固定し、タングステン微小電極を刺入することでICMSを行った。本実験では、脳内マッピングを行うための最小限の刺激として60 $\mu$ Aの電気刺激(持続時間0.5ms、30Hz)を使用した。電極の刺入部位は、A領域ではbregmaを基準に前方2~4mm、側方に2~4mm、深さ2~4mmに、P領域ではbregmaを基準に後方2mm~前方2mm、側方4.5~6.5mm、深さ4~6mmの範囲とし、前後、側方には0.5mm間隔、深さは0.2mm間隔で刺入して計測を行った。ICMSにより誘発される顎運動は、右側AD(RAD)および左側AD(LAD)の筋電図(EMG)を用いて記録した。ICMSによる大脳皮質咀嚼野のマッピング後に脳切片を作成し、HE染色した組織を顕微鏡で観察し刺激部位の妥当性を判定した。重心はLADおよびRADの陽性反応部位の3次元座標の平均から算出した。開口量の測定は、ハイスピードカメラを用いてICMSによる顎運動を撮影し、下顎骨の最大開口位と安静位の垂直距離を計測した。統計学的解析は、多重比較にSidak法による単純主効果分析を用い、有意水準は5%とした。

## 4. 研究成果

体重は、すべての週齢数において両群間に有意差を認めなかった。SpO<sub>2</sub>は、すべての週齢数において対照群に対し実験群が有意に小さい値となった。

ICMS陽性反応部位の総数は、対照群と実験群の両群にて、A領域とP領域ともに5週齢から9週齢において増加が認められた。また、各週齢において、実験群のICMS陽性反応部位の総数は対照群に比べて有意に増加した。

ICMS陽性反応部位の重心は、A領域における対照群の群内比較では、5週齢から9週齢にかけて吻側へ、7週齢から9週齢にかけて側方に有意に移動していた。しかし、深さについては群内比較において有意な差を認めなかった。実験群でも同様の傾向が認められた。実験群に比べ対照群では、5週齢から9週齢にかけて重心が有意に側方に移動していたが、いずれの週齢においても深さに有意差は認めなかった。P領域における対照群の群内比較では、5週齢から9週齢にかけて大きく尾側に移動しており、実験群では、5週齢から9週齢にかけて対照群よりも尾側、側

方、深部へ有意に移動していた。7週齢と9週齢では、実験群は対照群に比べ重心が側方へ、5週齢では実験群は対照群に比べ、吻側に移動していた。

LADおよびRADの潜時は、すべての週齢において、実験群と対照群の間に有意な差は認めなかった。

実験群の各週齢の開口量はA領域およびP領域ともに対照群に対して減少傾向にあったが統計的に有意差は認めなかった。

本研究で得られた結果より成長期の鼻呼吸障害は咀嚼運動を司る大脳皮質咀嚼野の発達に影響を及ぼす一方で、咀嚼運動の潜時や開口量には影響を及ぼさないことが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujita Akiyo, Kato Chiho, Abe Yasunori, Ishidori Hideyuki, Li Ruixin, Thura Aung Phyo, Ogawa Takuya, Okihara Hidemasa, Kokai Satoshi, Ono Takashi	4. 巻 783
2. 論文標題 Unilateral nasal obstruction affects development of cortical orofacial motor representation in the cortical masticatory area of growing rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136700-136700
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2022.136700	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 Ishidori Hideyuki, Okihara Hidemasa, Ogawa Takuya, Abe Yasunori, Kato Chiho, Aung Phyo Thura, Fujita Akiyo, Kokai Satoshi, Ono Takashi	4. 巻 55.1
2. 論文標題 Nasal obstruction during the growth period modulates the Wnt/ catenin pathway and brain derived neurotrophic factor production in association with tyrosine kinase receptor B mRNA reduction in mouse hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejn.15547	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 Aung Phyo Thura, Kato Chiho, Fujita Akiyo, Abe Yasunori, Ogawa Takuya, Ishidori Hideyuki, Okihara Hidemasa, Kokai Satoshi, Ono Takashi	4. 巻 11.1
2. 論文標題 Effects of low occlusal loading on the neuromuscular behavioral development of cortically-elicited jaw movements in growing rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-86581-9	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 Abe Yasunori, Ozaki Shusaku, Matsubara Nozomu, Kirimoto Hiroaki, Ono Takashi	4. 巻 1
2. 論文標題 Treatment of Class II malocclusion with the improved superelastic nickel-titanium alloy wire and long hooks for mandibular molar protraction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AJO-DO Clinical Companion	6. 最初と最後の頁 136-153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xaor.2021.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aung Phyo Thura, Kato Chiho, Abe Yasunori, Ogawa Takuya, Ishidori Hideyuki, Fujita Akiyo, Okihara Hidemasa, Kokai Satoshi, Ono Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Functional Analysis of Rhythmic Jaw Movements Evoked by Electrical Stimulation of the Cortical Masticatory Area During Low Occlusal Loading in Growing Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.00034	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 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 三澤 英里, 沖原 秀政, 小川 卓也, 小海 暁, 阿部 泰典, 加藤 千帆, 石通 秀行, 藤田 秋世, 高野 力磨, 谷川 萌, 孫 文情, 小野 卓史
2. 発表標題 成長期咀嚼刺激低下はWnt signaling pathwayおよびARHGAP33の分子伝達を変調する
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasunori Abe, Yuji Ishida, Shuji Oishi, Makiko Okuzawa-Iwasaki, Aiko Ishizaki, Chiyo Shimizu, Takashi Ono
2. 発表標題 INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN VERTICAL FACIAL PATTERN, MAXIMUM BITE FORCE, AND CORTICAL BONE THICKNESS OF AN ALVEOLAR PROCESS
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 Akiyo Fujita, Chiho Kato, Yasunori Abe, Takuya Ogawa, Phyo Thura Aung, Hideyuki Ishidori, Ruixin Li, Hidemasa Okihara, Satoshi Kokai, Takashi Ono
2. 発表標題 Unilateral nasal obstruction affects development of motor representation in the cortical masticatory area in growing rats
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 Phyo Thura Aung, Chiho Kato, Yasunori Abe, Takuya Ogawa, Hideyuki Ishidori, Akiyo Fujita, Ruixin Li, Hidemasa Okihara, Satoshi Kokai, Takashi Ono
2. 発表標題 Low occlusal loading affects the neuromuscular control of jaw movements induced by anterior part of cortical masticatory area in growing rats
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 石通秀行、沖原秀政、小川卓也、小海暁、阿部泰典、加藤千帆、ピョースラアン、藤田秋世、小野卓史
2. 発表標題 Nasal obstruction during growth period modulates the Wnt signaling pathway of mouse
3. 学会等名 The 78th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society.
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------