

機関番号：14401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ~ 2010

課題番号：20592138

研究課題名 (和文) 咀嚼を制御する高次脳の下行抑制性および興奮性神経機構の機能形態学的解明

研究課題名 (英文) Functional Anatomy of Descending Projections from the Cerebral Cortex Involved in Control of Mastication

研究代表者

吉田 篤 (YOSHIDA ATSUSHI)

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：90201855

研究成果の概要 (和文)：ラットを用い、三叉神経運動核の周囲に存在する 3 種の三叉神経運動前ニューロン群に、大脳皮質の 3 部位 (外側無顆粒皮質吻側部 [r-Agl]、内側無顆粒皮質吻側部 [r-Agm]、一次体性感覚野吻側部 [r-S1]) が投射する事が示された。このうち、r-Agl と r-Agm は運動視床と、r-S1 は感覚視床と強い連絡を持っていた。r-Agl と r-S1 の電気刺激でパターンの異なる顎運動が誘発出来たが、r-Agm の電気刺激では顎運動を誘発出来なかった。以上より、r-Agl、r-Agm と r-S1 は、顎運動において異なる機能に関与している事が明らかになった。

研究成果の概要 (英文)：Three cortical areas (rostral part of the lateral agranular cortex [r-Agl], rostral part of the medial agranular cortex [r-Agm], rostral part of the primary somatosensory cortex [r-S1]) were found to project directly to the three groups of premotoneuron areas around the trigeminal motor nucleus in the rat. The r-Agl and r-Agm had stronger connections with the motor thalamus, while the r-S1 with the sensory thalamus. Electrical stimulation of the r-Agl and r-S1 induced different patterns of jaw movements, while that of the r-Agm induced no jaw movements. The present study indicated that the r-Agl, r-Agm and r-S1 play different roles in jaw movements.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科細目：歯学・形態系基礎歯科学

キーワード：脳、神経、解剖、歯学、咀嚼、大脳皮質、ラット、神経トレーサー

1. 研究開始当初の背景

(1) 咀嚼は、生命活動の根幹の運動であり、本能である吸啜とは異なり後天的に獲得される能力である。よって、脳疾患や加齢

による咀嚼障害に対しては、高齢社会の QOL の向上からも、医療現場では咀嚼能の回復をめざしたリハビリが行われている。しかし、リハビリは術者の永年の経験に基

づいてはいるが、科学的検証が不十分なものが少なくない。咀嚼嚥下障害の治療における evidence-based medicine (EBM) の確立に必要な科学的論拠として、動物実験によって、高次脳咀嚼運動制御（抑制と興奮）機構が解明されることが求められている。

(2) これまでの基礎研究のデータから、咀嚼嚥下運動の円滑化に、最高次中枢である大脳皮質の感覚-運動連関の関与が考えられている。しかし、咀嚼嚥下運動における高次脳機能の解明は、国内外で基礎実験が未だ不十分であり、臨床現場への情報の提供も出来ていない。

2. 研究の目的

in vivo 動物にて、咀嚼嚥下運動における高次脳からの下行性抑制、興奮機構の働きの解明のため、神経回路追跡法や皮質内微小刺激法などの形態学的、生理学的手法を用い、以下の項目を明らかにすることを旨とする。

(1) 大脳皮質から三叉神経運動ニューロンへの間接投射を形態学的に解明するため、まず運動ニューロンに間接投射する大脳皮質ニューロンの分布を調べる。次に、明らかになった大脳皮質部位から運動ニューロンへの間接投射の様態を調べる。

(2) 三叉神経運動ニューロンへ間接投射する高次脳の機能を解明するため、(1) で明らかになった大脳皮質部位と視床との神経連絡を調べる。

(3) 形態学的研究 (1) と (2) で明らかになった大脳皮質部位から三叉神経運動ニューロンへの間接投射の機能を、電気生理学的に解明するため、大脳皮質を電気刺激して誘発される顎運動の特徴を調べる。

(4) 研究結果を取りまとめ公表する。臨床への展開をはかる。

3. 研究の方法

目的 (1) のため、まず、逆行性トレーサーである FG を、運動前ニューロンの存在部位に注入する。脳切片を作成し、FG 抗体を用いて大脳皮質に存在する投射ニューロンを可視化する。次に、これら投射ニューロンが存在する大脳皮質部位に順行性トレーサーである BDA を注入する。脳切片を作成し、ABC 法によって BDA 標識された下行神経終末を可視化する。標識細胞と標識終末の分布を光学顕微鏡で調べる。

目的 (2) のため、(1) で明らかになった大脳皮質部位に FG を注入する。(1) の BDA 注入例と合わせ、標識細胞と標識終末の視床における分布を光学顕微鏡で調べる。

目的 (3) のため、(1) で明らかになった大脳皮質を微小電気で刺激し、顎運動を誘発させる。下顎の運動を記録する。また、開口筋である顎二腹筋前腹と閉口筋である咬筋から EMG (筋電図) を記録する。

4. 研究成果

(1) 20年度は、咀嚼筋の収縮を支配している三叉神経運動ニューロンを興奮または抑制させる三叉神経運動前ニューロンに対する大脳皮質からの投射の様態を、FG と BDA を用いて形態学的に調べた。

その結果、運動前ニューロンの存在部位に次の3種の部位、1) 主に閉口筋運動前ニューロンが存在する三叉神経間域など、2) 主に開口筋運動前ニューロンが存在する開口筋運動核の内側の網様体など、3) 両運動前ニューロンが混在する結合腕傍核、三叉神経上核、三叉神経吻側核の背側部、三叉神経傍域などが認められた。これらのうち、三叉神経間域へ投射する皮質ニューロンは、主に無顆粒皮質外側

部の吻側部 (r-Ag1)、一部無顆粒皮質内側部の吻側部 (r-Agm) に認められた。開口筋運動核の内側の網様体へ投射する皮質ニューロンは、主にr-Agm、一部r-Ag1に認められた。三叉神経吻側核背側部と三叉神経傍域へ投射する皮質ニューロンは、いずれも主に一次体性感覚野の吻側部 (r-S1)、一部r-Ag1にも認められた。

以上より、大脳皮質から三叉神経運動前ニューロン群へ、複数の下行路が存在することが明らかになった。

(2) 平成 21 年度は、平成 20 年度の成果を受け、三叉神経運動前ニューロン群に投射する大脳皮質の 3 部位 (r-Ag1、r-Agm、r-S1) と、上行性ならびに下行性の情報の伝達を中継する視床との神経連絡を調べた。

r-Ag1、r-Agm、r-S1 への BDA または FG の注入で、BDA 標識された軸索終末が注入部位と同側優位に、FG 標識された細胞体が同側性に背側視床に認められた。FG 標識細胞体は BDA 標識軸索終末の存在範囲内により限局し、密な標識軸索終末存在部位に、より多くの標識細胞体が存在した。特に多くの標識が、r-Ag1 への注入では外側腹側核 (VL)、内側腹側核 (VM)、束傍核 (Pf)、後核 (Po) に、r-Agm への注入では前腹側核 (VA)、VL、VM、外側中心核 (CL)、中心傍核 (PC)、内側中心核 (CM)、背内側核 (MD)、Po に、r-S1 への注入では後内側腹側核 (VPM)、Po に認められた。つまり、r-Ag1 と r-Agm は感覚視床よりも運動視床と強い連絡を持ち、髄板内核群との連絡も持った。これらは、r-Ag1 と r-Agm が大脳基底核や小脳核の影響を受ける事を示唆すると考えられる。また、r-Agm は VA、MD とも強い連絡を持ち、r-Agm が大脳基底核のより強い影響

を受け、また情動系や自律系の影響も受ける事が示された。一方、r-S1 は運動視床よりも感覚視床と強い連絡を持つことが示された。

以上より、3 種類の運動前ニューロン群に下行投射する r-Agm、r-Ag1、r-S1 が、視床との間で異なる神経連絡を持つ事が明らかになった。これらの結果は、r-Agm、r-Ag1、r-S1 から運動前ニューロン群への下行性投射がそれぞれ異なる機能を有することを示唆していると考えられる。

(3) 3 年計画の最終年にあたる平成 22 年度は、それまでに明らかになった大脳皮質の 3 部位からの下行路の、顎運動における役割を解明する目的で、これら 3 部位を連続電気刺激 (33 Hz, 10 または 15 秒間) し、誘発される顎運動を検討した。

r-Ag1 の電気刺激では、ゆっくりとした開口が起き、その開口位で顎のリズミカルな上下運動が、刺激中継続して認められた。r-Agm の電気刺激では、ゆっくりとした開口が起き、刺激の 8 秒後に咬筋のリズミカルな大きな収縮が 3 ないし 4 秒間起きて、閉口した。r-Agm への電気刺激では、刺激を強くしても顎運動を誘発する部位は認められなかった。

以上は、r-Ag1、r-S1、r-Agm から異なる 3 種の運動前ニューロン群への下行性投射は、異なる顎運動パターンの形成に関与している事を示唆している。r-Agm からの投射は、顎運動の駆動よりもパターンの修飾に関与すると考えられる。機能の異なる複数の経路によって大脳皮質の制御を受ける事が、円滑な顎運動の遂行に必要であると考えられる。

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 8 件)

1. C Iida, A Oka, M Moritani, T Kato, T Haque, F Sato, M Nakamura, K Uchino, S Seki, Y-C Bae, K Takada, A Yoshida. 2010 Corticofugal direct projections to primary afferent neurons in the trigeminal mesencephalic nucleus of rats.

Neuroscience 169:1739-1757. 査読有り

2. T Haque, S Yamamoto, Y Masuda, T Kato, F Sato, K Uchino, A Oka, M Nakamura, R Takeda, T Ono, M Kogo, A Yoshida. 2010 Thalamic afferent and efferent connectivity to cerebral cortical areas with direct projections to identified subgroups of trigeminal premotoneurons in the rat. Brain Res 1346:69-82. 査読有り

3. Chang Z, Haque T, Iida C, Seki S, Sato F, Kato T, Uchino K, Ono T, Nakamura M, Bae Y-C, Yoshida A. 2009. Distribution of premotoneurons for jaw-closing and jaw-opening motor nucleus receiving contacts from axon terminals of primary somatosensory cortical neurons in rats. Brain Res, 1275:43-53. 査読有り

4. Yoshida, A., Taki, I., Chang, Z., Iida, C., Haque, T., Tomita, A., Seki, S., Yamamoto, S., Masuda, Y., Moritani, M., Shigenaga, Y., 2009. Corticofugal projections to trigeminal motoneurons innervating antagonistic jaw muscles in rats as demonstrated by anterograde and retrograde tract-tracing. J. Comp. Neurol.

514: 368-386. 査読有り

[学会発表] (計 7 件)

1、飯田千絵、岡綾香、佐藤文彦、山本雅章、武田理恵子、加藤隆史、吉田篤。ラット大脳皮質一次体性感覚野ニューロンの三叉神経運動前ニューロンへの投射様態 日本解剖学会近畿支部学術集会 2009年11月28日、奈良県立医科大学(橿原市)

2、山本真也、加藤隆史、増田裕次、佐藤文彦、岡綾香、滝育郎、吉田篤。ラット三叉神経運動前ニューロン群に投射する大脳皮質部位と視床との神経連絡 2009年11月28-29日、顎口腔機能学会、昭和大学(東京)

3、Tahsinul Haque、山本真也、加藤隆史、増田裕次、佐藤文彦、岡綾香、滝育郎、吉田篤。三叉神経運動前ニューロン群に投射する大脳皮質と視床との神経連絡 三叉神経領域の感覚-運動統合機構研究会 2009年10月3-4日、日本大学(軽井沢)

4、滝育郎、磯貝文彦、関伸一郎、飯田千絵、富田章子、佐藤文彦、加藤隆史、増田裕次、吉田篤。大脳皮質から閉口筋運動前ニューロンならびに開口筋運動前ニューロンへの投射 三叉神経領域の感覚-運動統合機構研究会 2008年12月7日、新潟大学(新潟)

[図書] (計 3 件)

1、吉田篤、森谷正之、山本雅章、滝育郎、飯田千絵、富田章子、山本真也、Tahsin Haque、関伸一郎(2008): 口腔顔面領域の神経解剖学の最前線、生命歯科医学のカットニング・エッジ、米田俊之編、大阪大学出版会、144-149.

[その他]

ホームページ等

[http://www.dent.osaka-u.ac.jp/graduate/
course/anat2.html](http://www.dent.osaka-u.ac.jp/graduate/course/anat2.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 篤 (YOSHIDA ATSUSHI)
大阪大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：90201855

(2) 研究分担者

森谷 正之 (MORITANI MASAYUKI)
森ノ宮医療大学・保健医療学部・教授
研究者番号：80303981

小野 高裕 (ONO TAKAHIRO)
大阪大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号：30204241

(3) 連携研究者

滝 育郎 (TAKI IKURO)
研究者番号：40467585
大阪大学・大学院歯学研究科・RA
(H20 まで連携研究者として参画)