

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10209

研究課題名（和文）軟食化と神経伝達異常が咀嚼・嚥下機能に及ぼす影響の解明とオーラルフレイル予防戦略

研究課題名（英文）Investigation into the effect of soft-food feeding and neurotransmitter disorders on masticatory and swallowing functions and strategy for prevention of oral frail

研究代表者

吉田 教明 (Yoshida, Noriaki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・教授

研究者番号：40230750

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）：顎運動ならびに舌運動、筋活動などの生体情報を同時計測する多元的機能解析システムを構築するために、まず高精度ハイスピードカメラと動物実験用3DマイクロX線CTを組み合わせた6自由度顎運動解析システムを開発した。計測した顎運動機能データと、マウス頭蓋の形状計測データを統合することにより、下顎骨上の任意の点の運動を算出することが可能となった。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三次元顎運動計測が可能となった。これにより、下顎運動の視覚化が実現できた。また、下顎頭の滑走運動や臼歯部における食物の粉碎臼磨運動などを詳細に解析することが可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特色は、軟食化の影響や脳内神経伝達物質の咀嚼・嚥下運動制御の役割に着目することで、成長発育に伴う咀嚼・嚥下機能の発達と障害発症機序の解明にブレークスルーをもたらすものである。本研究により、オーラルフレイルの予防法や診断・治療法の開発に飛躍的な進歩が期待され、国民のQOL向上と健康長寿社会実現に寄与することにも繋がり、社会的波及効果も大きい。咀嚼や嚥下誘発が困難な患者に対して、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、咀嚼・嚥下機能障害の予防や治療にとって極めて画期的である。

研究成果の概要（英文）：In order to construct a multidimensional functional analysis system that simultaneously measures biological information such as jaw movement, tongue movement, and muscle activity, we first developed a 6-DOF jaw movement analysis system that combines a high-precision high-speed camera and a 3D micro X-ray CT for animal experiments. By integrating the measured jaw movement function data and the shape measurement data of the mouse cranium, it became possible to calculate the movement of any point on the mandible. This system enabled the measurement of three-dimensional jaw motion at anatomical analysis points inside the body, such as the mandibular head. This enabled visualization of mandibular motion. In addition, it is now possible to analyze in detail the sliding motion of the mandibular head and the grinding and molar grinding motion of food in the molar region.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：咀嚼 嚥下 顎運動 筋電図

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

食品の軟食化が急速に進む中、「噛めない子」「うまく飲み込めない子」が急増していると言われて久しい。食べる機能が低下した子どもたちの口腔諸器官が未発達のまま高齢期に移行すると摂食・嚥下障害を発症するリスクが増加すると考えられている。摂食（咀嚼・嚥下）機能低下・障害の原因として、軟食化の他に、中枢における脳内神経伝達物質を介した情報伝達系の異常仮説が注目されているが、その発症のメカニズムはいまだ解明されておらず、決定的な治療法が確立されていないのが現状である。

### 2. 研究の目的

本研究では、液状飼料で飼育した軟食化モデルマウスを対象に脳内神経伝達物質投与下の顎運動ならびに舌運動、筋活動などの生体情報を同時記録する。脳内神経伝達物質を介した咀嚼・嚥下運動制御メカニズムを明らかにするとともに、軟食化と神経伝達系異常が咀嚼・嚥下機能の発達・障害発症に及ぼす影響を解明し、オーラルフレイル予防戦略の確立を目指すことを目的とする。軟食化ならびに社会の高齢化が急速に進むなか、咀嚼・嚥下機能障害を持つ高齢者が急増している。その原因の一つとして、中枢におけるニューロトランスミッターを介した情報伝達系の異常仮説が注目されている。しかしながら、これまでの研究では、中枢神経系への入力の変調が末梢の運動出力に及ぼす影響について明らかにされてこなかった。そこで本研究では、6自由度顎運動ならびに舌運動、筋活動、ニューロン活動などの生体情報を同時記録することにより、ニューロトランスミッターを介した咀嚼・嚥下運動制御メカニズムを解明する。

### 3. 研究の方法

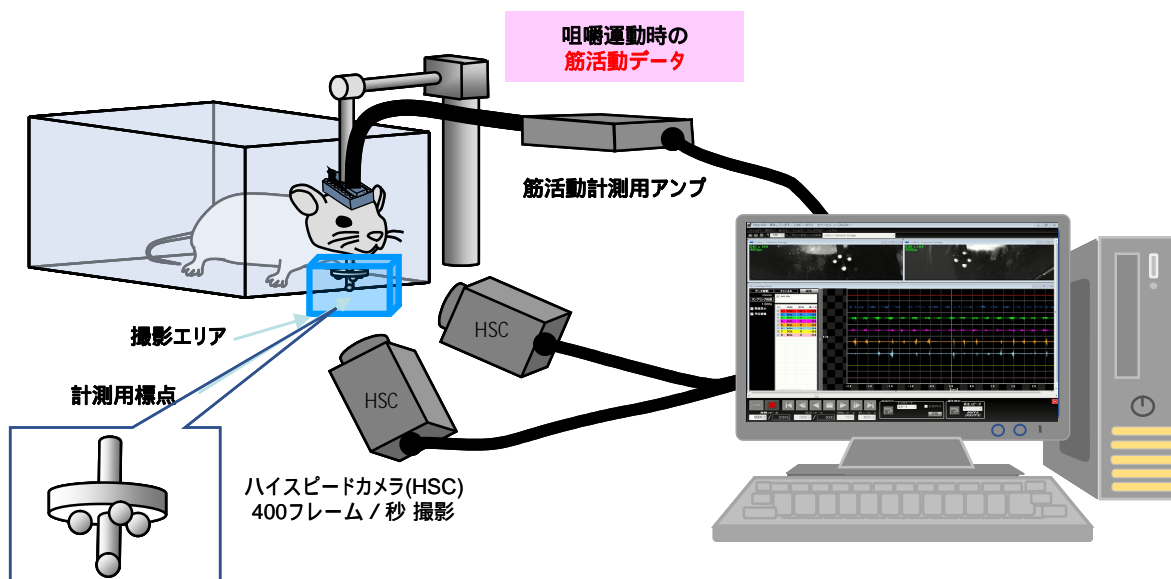


図1 咀嚼運動時の筋活動データと運動データの同時計測

下顎骨に4つの計測用マーカーを取り付ける、 頭部固定：筋電図電極用リード線がハンダ付けされた埋込用コネクタ（メス）を鼻骨に装着する 誘導用コネクタ（オス）前方部に頭部固定用バーを接着する 両コネクタの着脱により、マウス頭部固定と解除を容易にする。マウスを中心として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、 実験動物用3DマイクロCT（R\_mCT、リガク社製）を撮影し、運動評価の対象とする計測点（下顎骨上の任意の点：顆頭点、切歯点、臼歯点など）と下顎骨に取り付けた3つのマーカーとの解剖学的位置関係を計測する、 下顎骨上の任意の点の動きを計算する：計測用マーカー3点からなる三角形を底面、下顎骨上の計測点を頂点とする三角錐の剛体運動として、座標変換行列を用い、顆頭点、切歯点、臼歯点などの3次元運動をそれぞれ計算する。

ニューロトランスミッター投与が咀嚼・嚥下運動制御に及ぼす影響の解明  
中枢神経系への -アミノ酪酸入力が咀嚼・嚥下運動の制御に及ぼす影響を明らかにするために、脳室内投与法を適用する。側脳室にガイドカニューレを挿入し、スーパーボンドで頭蓋骨に固定した後に、薬物を投与する。投与する薬物には、 -アミノ酪酸増強薬のベンゾジアゼピン、同拮抗薬のピククリンを用いる。

### 4. 研究成果

(1) 軟食化および脳内神経伝達物質の放出異常が咀嚼・嚥下機能の発達にどのような影響を及ぼすか？

通常の固形飼料で飼育した健常マウスの固形飼料（ペレット）咀嚼時の基本的な顎運動を計測した。下顎運動は、パターンの違いから捕食期と粉碎臼磨期に分けられた。捕食期では、閉口時に下顎位は咬頭嵌合位まで達せず、食物をかじり取ってから、下顎を後退させて食物を口腔内に取り込む運動がみられた。粉碎臼磨期において、矢状面における咀嚼サイクルは、閉口相、前方移動相、開口相の3相に分けられた。閉口時に咬頭嵌合位に達すると、続いて前方滑走、すなわち食物を臼磨する運動がみられ、最前方位からは開口相へ移行した。捕食期と粉碎臼磨期では、矢状面における運動軌跡の回転方向が反時計回りから時計回りへと逆転した。捕食期の咀嚼軌跡は1ストロークごとにきわめて不規則で、一定のパターンはみられなかったが、粉碎臼磨期では、比較的規則的で、一定のパターンがみられた。

閉口時において、咬頭嵌合位は、ほぼ1点に収束したが、開口時には、ストロークによって左側へ開口する場合と、右側へ開口する場合があり、不規則に繰り返した。

固形飼料飼育マウスのペレット咀嚼時の顎運動と同期して筋電図を記録した結果、下顎運動に同期して、閉口時は咬筋、開口時には顎二腹筋のリズミカルな筋活動が認められた。下顎運動の周期時間について、物性の異なるペレットとパン咀嚼時を比較した結果、固形飼料飼育群では、前方移動相周期時間と全周期時間に食品間で有意差を生じた。一方、液状飼料飼育群では、各相および全周期時間のいずれも有意差は認められなかった。

下顎運動量について、ペレットとパン咀嚼時を比較した結果、固形飼料飼育群では、側方移動量に食品間で有意差を生じた。一方、液状飼料飼育群では、前方移動量、側方移動量、最大開口量のいずれも有意差は認められなかった。

咀嚼機能の客観的評価について、咀嚼運動の10ストロークを抽出し、開閉口路を10分割した後、各分割点の座標値の水平成分の標準偏差SDを開口量ODで除算したSD/ODの平均値を咀嚼系路の安定性として評価した。また、各ストロークにおける全周期時間、閉口相時間、前方移動相時間、開口相時間を算出し、10ストロークの平均値と標準偏差から変動係数を求め、咀嚼リズムの安定性として評価した。固形飼料飼育群と液状飼料飼育群で比較した結果、液状飼料飼育群において、咀嚼経路の不安定性の指標となるSD/ODの値が固形飼料飼育群と比較して、矢状面における閉口相以外は、1桁大きな値を示した。運動リズムの安定性においても、前方移動相を除いて、液状飼料飼育群が固形飼料飼育群よりも変動係数が大きな値を示した。

(2) ニューロトランスミッター投与が咀嚼・嚥下運動制御に及ぼす影響の解明

-アミノ酪酸アンタゴニストのピククリンを投与すると、顎運動に関しては、開口時の下顎頭の滑走量が優位に増大するとともに、移動量の左右差も増加し、片側に大きく偏位しながら開口した。開口量、咬合相における臼歯点前方滑走距離も増加した。筋活動については、咬筋、顎二腹筋ともに増加した。

-アミノ酪酸アゴニストのムシモールを投与すると、顎運動に関しては、開口時の下顎頭の滑走量が減少するとともに、移動量の左右差も減少し、側方移動量が減少した。また、開口量、咬合相における臼歯点前方滑走距離も減少した。

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が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Moriishi Takeshi, Ito Takuro, Fukuyama Ryo, Qin Xin, Komori Hisato, Kaneko Hitomi, Matsuo Yuki, Yoshida Noriaki, Komori Toshihisa	4. 巻 23
2. 論文標題 Sp7 Transgenic Mice with a Markedly Impaired Lacunocanalicular Network Induced Sost and Reduced Bone Mass by Unloading	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3173 ~ 3173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23063173	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 Arizono Shimada Keira, Hotokezaka Hitoshi, Morita Yukiko, Ino Kondo Airi, Ueda Ichinose Yuika, Nashiro Yukako, Hotokezaka Yuka, Yoshimi Keiko, Kiliaridis Stavros, Yoshida Noriaki	4. 巻 49
2. 論文標題 Effect of masseter muscle mass on the rate of experimental tooth movement in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1012 ~ 1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joor.13357	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 該当する
1. 著者名 Ueda-Ichinose Yuika, Hotokezaka Hitoshi, Miyazaki Toshihiro, Moriishi Takeshi, Hotokezaka Yuka, Arizono Keira, Nakamura Takuya, Yoshida Noriaki	4. 巻 92
2. 論文標題 Lithium reduces orthodontically induced root resorption by suppressing cell death, hyalinization, and odontoclast formation in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Angle Orthodontist	6. 最初と最後の頁 547 ~ 554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2319/072221-578.2	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 Komaki Hiroya, Hamanaka Ryo, Tominaga Jun-ya, Jinnai Sachio, Nguyen Tuan Anh, Kuga Daiki, Koga Yoshiyuki, Yoshida Noriaki	4. 巻 162
2. 論文標題 Biomechanical features of tooth movement from a lingual appliance in comparison with a labial appliance during space closure in sliding mechanics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics	6. 最初と最後の頁 307 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajodo.2021.03.024	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 Yasuda Go, Moriuchi Emi, Hamanaka Ryo, Fujishita Ayumi, Yoshimi Tomoko, Yamamoto Kana, Hayashida Kaori, Koga Yoshiyuki, Yoshida Noriaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Visualization of mandibular movement relative to the maxilla during mastication in mice: integration of kinematic analysis and reconstruction of a three-dimensional model of the maxillofacial structure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	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/s12903-021-01879-4	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 Anh Tuan Nguyen, Hamanaka Ryo, Jinnai Sachio, Komaki Hiroya, Yamaoka Satoshi, Tominaga Jun-ya, Koga Yoshiyuki, Yoshida Noriaki	4. 巻 160
2. 論文標題 Simulation of orthodontic tooth movement during activation of an innovative design of closing loop using the finite element method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics	6. 最初と最後の頁 240 - 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajodo.2020.04.026	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 Hamanaka Ryo, Cantarella Daniele, Lombardo Luca, Karanxha Lorena, Del Fabbro Massimo, Siciliani Giuseppe, Yoshida Noriaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Dual-section versus conventional archwire for en-masse retraction of anterior teeth with direct skeletal anchorage: a finite element analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	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/s12903-021-01443-0	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 Rokutanda Satoshi, Yamada Shin-Ichi, Yanamoto Souichi, Sakamoto Hiroshi, Omori Keisuke, Rokutanda Hiromi, Yoshimi Tomoko, Fujishita Ayumi, Morita Yukiko, Yoshida Noriaki, Umeda Masahiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Predisposing conditions for condylar sag after intraoral vertical ramus osteotomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-89968-w	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 Morita Y, Koga Y, Nguyen TA, Yoshida N	4. 巻 50
2. 論文標題 Biomechanical considerations for uprighting impacted mandibular molars.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Korean J Orthodontics	6. 最初と最後の頁 268-277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4041/kjod.2020.50.4.268.	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 名城友香子、有菌ケイラ、佛坂斉社、森田幸子、井野 - 近藤愛理、上田悠依華、佛坂由可、吉見圭子、Kiliaridis Stavros、吉田教明
2. 発表標題 A型ボツリヌス毒素製剤の咬筋注射による咬筋量の減少と歯の移動速度との相関 -ラットを用いた実験-
3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 一瀬(上田) 悠依華、佛坂 斉社、宮崎 敏博、森石 武史、佛坂 由可、有菌 ケイラ、中村 琢也、吉田 教明
2. 発表標題 矯正力による歯根吸収のリチウムによる抑制と硝子様変性（虚血性細胞死）との因果関係
3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田悠依華、佛坂斉社、宮崎敏博、森石武史、佛坂由可、有菌ケイラ、中村琢也、吉田教明
2. 発表標題 矯正力による歯根吸収のリチウムによる抑制とその作用機序の解明
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田悠依華、佛坂斉祉、有菌ケイラ、名城友香子、森田幸子、佛坂由可、吉見知子、吉見圭子、吉田教明
2. 発表標題 A型ボツリヌス毒素製剤の咬筋投与した際に歯の移動量へ与える影響 -ラット実験モデル-
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西岡 紀栄、佛坂 斉祉、名城 友香子、舟木 真梨子、佛坂 由可、大場 誠悟、吉田 教明
2. 発表標題 -TCPを用いた歯科矯正用アンカースクリューの固定の強化-ラットを用いた実験-
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村琢也、佛坂斉祉、佛坂由可、上田悠依華、西岡紀栄、名城友香子、吉田教明
2. 発表標題 矯正力による歯根吸収を引き起こす歯根膜腔の狭小化の閾値の検討
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小牧 博也、濱中 僚、陣内 祥男、空閑 大輝、山口 留奈、富永 淳也、古賀 義之、吉田 教明
2. 発表標題 唇側ブラケットと舌側ブラケットの長期的な歯の移動の有限要素解析
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 空閑大輝、濱中僚、陣内祥男、小牧博也、山口留奈、富永淳也、古賀義之、吉田教明
2. 発表標題 デュアルディメンジョンワイヤーを利用したスライディングメカニクスにおける長期的な歯の移動解析
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Moriuchi E Yoshida N
2. 発表標題 Analysis of condylar movement with six-degrees of freedom synchronized with EMG recordings in mice
3. 学会等名 9th International Congress of Orthodontics (国際学会)
4. 発表年 2020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
研究分担者	吉見 知子  (Yoshimi Tomoko)  (20805973)	長崎大学・病院(歯学系)・医員    (17301)	
研究分担者	藤下 あゆみ  (Fujishita Ayumi)  (30755723)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員    (17301)	
研究分担者	古賀 義之  (Koga Yoshiyuki)  (50175329)	長崎大学・病院(歯学系)・講師    (17301)	



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	森内 絵美  (Moriuchi Emi)  (70866607)	長崎大学・病院（歯学系）・医員     (17301)	

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