

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18764

研究課題名（和文）成育期における咀嚼・嚥下機能発達と顎顔面形態成長の相互制御機構の解明

研究課題名（英文）Mutual control mechanism of masticatory function development and maxillofacial morphological growth

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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、顎口腔機能低下マウスおよび不正咬合マウスを用いて、成長発達期における咀嚼・嚥下機能と顎顔面形態パターンの相互制御機構を解明することである。
顎口腔機能低下モデルマウスでは、機能低下側の下顎頭などの下顎骨形態に有意な差を認めた。不正咬合モデルマウスでは、下顎頭や下顎角の骨密度、歯槽骨密度の低下が認められた。また、顎運動への影響を認めたことから、成長発達期における不正咬合や咀嚼機能低下はその後の正常な形態発育のみならず、咀嚼機能の発達にも影響を及ぼすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現代において、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。本研究では、発育期での顎口腔機能低下モデルや不正咬合モデルの顎顔面形態および機能において変化が認められた。本研究結果は子どもたちの顎口腔機能の正常な発達と咬合の成育のために、成長期における機能障害、不正咬合の早期治療や機能回復の検討に貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to elucidate the mutual control mechanism of masticatory functions and maxillofacial morphological patterns during growth and development using mice with hypofunction and malocclusion.

In the mice induced masticatory hypofunction using BoNT/A, significant differences were observed in mandibular morphology such as the condyle. In the malocclusion model mice, a decrease in bone density of the condyle and mandibular angle and alveolar bone density was observed. In addition, the effect on jaw movement trajectory was observed, suggesting that malocclusion and masticatory dysfunction during the growth and development period affect not only normal morphological development but also the development of masticatory function later on.

研究分野：歯学

キーワード：マウス 口腔機能低下

様式 C-19、F-19-1 (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。顎口腔領域における機能低下・不全は、顎顔面形態のパターン形成に大きな影響を及ぼすといわれているが、成長期における機能発達や形態成長の過程を、継続的に定量評価することは極めて困難であった。

本研究の目的は、顎口腔機能低下マウスおよび不正咬合マウスを用いて、成長発達期における咀嚼・嚥下機能と顎顔面形態パターンの相互制御機構を解明することである。まず、離乳期にあたる3週齢のマウスの咀嚼筋へA型ボツリヌストキシン(BoNT/A)投与を行うことで顎口腔機能低下モデルマウスを構築し、機能低下により引き起こされる成長期における咀嚼・嚥下機能の顎顔面形態への影響を評価する。さらに、3週齢のマウスに下顎を偏位させる目的で咬合誘導装置を装着した不正咬合モデルマウスを作製し、成長期における顎顔面形態変化が咀嚼・嚥下機能の発達に与える影響を評価する。以上より、成長発達期における咀嚼・嚥下機能と顎顔面形態パターンの相互制御機構を解明する。

2. 研究の目的

- (1) 咀嚼筋機能低下モデルマウスおよび不正咬合モデルマウスの咀嚼・嚥下機能および顎骨成長は正常とはどのように異なるかを解析する。
- (2) 機能と形態の相互作用を明らかにするために、上記解析結果をもとに機能障害による形態への影響および形態異常による機能への影響に関して検証する。

3. 研究の方法

(1) 咀嚼筋機能低下および不正咬合モデルマウスの作製

マウスの離乳期である生後3週齢にBoNT/Aを右側咬筋に注入し、神経伝達を遮断し、機能低下を惹起した咀嚼筋機能低下モデルマウスを作製する。また、3週齢のマウスの下顎切歯に、下顎を右側に偏位させる目的で咬合誘導装置を装着し、下顎骨偏位を引き起こした不正咬合モデルマウスを作製する。

(2) 形態および顎・舌データの経時的収集

動物実験用3DマイクロCTを用いて、成長発達の過程における骨形態、骨密度、骨質、咬合を3週齢から成長完了期である15週齢まで2週おきに計測する。さらに、筋電図計測装置、X線透視モードイメージングに加えて光学式6自由度顎運動計測システムを用いて、咀嚼・嚥下時の食塊や喉頭の運動および顎運動・筋活動を記録する。

(3) 咀嚼・嚥下機能解析および顎骨形態・骨密度解析

顎・舌運動および筋電図の記録から、摂食行動を食品の取り込み期と、リズムカルな開閉口運動を伴う、咀嚼期、顎舌骨筋の大きな活動を伴う嚥下期に分類して解析に用いる。また、嚥下時における各筋の発火タイミングを解析し、顎舌協調運動と嚥下誘発のタイミングとの連動性を評価する。また、マイクロCTで得られたデータを3次元立体構築した画像に基づき、骨形態や骨密度を評価する(図1)。

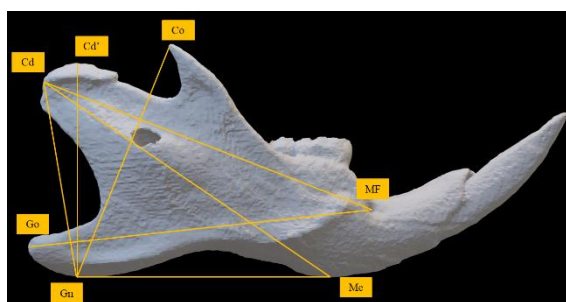


図1. マイクロCTデータおよび計測部位

(4) 成長発達期における機能と形態形成における相互制御機構の解明

経時的データを用いて、適切な顎口腔機能の獲得が損なわれたマウスでは、口腔運動の正常化ならびに感覚機能の成熟過程に基づく咀嚼・嚥下機能の発達を障害し、末梢効果器のみならず中枢神経系をも包括した咀嚼・嚥下機能制御システム構築に破綻を来すかを検証する。また、9週齢時における機能と形態を比較することで、顎顔面形態の成長と咬合に影響を及ぼすこと、ならびに機能と形態が双方向で制御し合う、相互関連性が存在することを検証する。

4. 研究成果

咀嚼筋機能低下モデルマウスの機能的解析においては、BoNT/A を注入した右側咬筋の筋活動低下を認めた。また、咀嚼時の顎運動に関しては、軌跡に変化を認めた。マイクロCTによる形態データ解析において、片側咬筋への BoNT/A 注入により、下顎頭や下顎角などの下顎骨形態

に有意な差を認め

計測項目	BoNT/A群注入側 (n=17)		BoNT/A群非注入側 (n=17)		コントロール群右側 (n=9)	
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
Mandibular length (Cd-Me)	9.54	0.31	9.55	0.28	9.71	0.21
Ramus height (Cd'-Gn)	5.96	0.21	5.88	0.20	6.02	0.13
Cd-Mf	9.59	0.17	9.58	0.17	9.77	0.22
Go-Mf	9.17	0.27	9.32	0.20	9.49	0.22
Co-Gn	6.72	0.20	6.83	0.19	6.97	0.12
Mandibular plane Angle (Cd-Gn/Gn-Me)	94.02	1.63	92.83	1.28	93.26	1.67

めた(表1)。マイクロCTデータの9週齢時でのBoNT/A群の左右側の重ね合わせにおいて、

表1. 9週齢でのBoNT/A群(注入側・非注入側)およびコントロール群の比較

コントロール側である左側を基準とし、BoNT/A注入側である右側が小さい場合を紫色、大きい場合を赤色で示す(図2)。成長発達期のマウスへの影響は特に機能低下側の下顎頭や咬筋稜に表れやすく、筋付着部位の下顎骨の左右非対称の原因となり得ると考えられた。

不正咬合マウスの機能解析においては、咬筋活動の低下を認めた。粉碎臼磨機能が低下し、歯根膜機械受容器からの感覚入力減少によるものと考えられた。

マイクロCTによる形態データ解析においては、下顎頭や下顎角の骨密度および歯槽骨骨密度の低下が認められた。これは、下顎頭や下顎角の骨密度に関しては、咀嚼筋活動の低下が影響し、歯槽骨骨密度に関しては、咬合不良による刺激の低下が影響したと考えられた。不正咬合マウスでは、咬合を変化させたことで、下顎骨が偏位し、歯軸の傾斜が生じたことから、正常な形態成長に影響が及んだと考えられた。また、成長発達期のマウスに不正咬合を発現させたことで、咀嚼運動が阻害され、臼歯で食物を粉碎臼磨するという咀嚼機能の学習がなされず、その後の正常な咀嚼機能の発達にも影響が及んだと考えられた。

これらの結果より、成長発達期における不正咬合や咀嚼機能低下は、その後の正常な形態発育のみならず、咀嚼機能の発達にも影響を及ぼすことが示唆された。今後は、機能低下や不正咬合への介入方法や時期について検証が必要と考える。

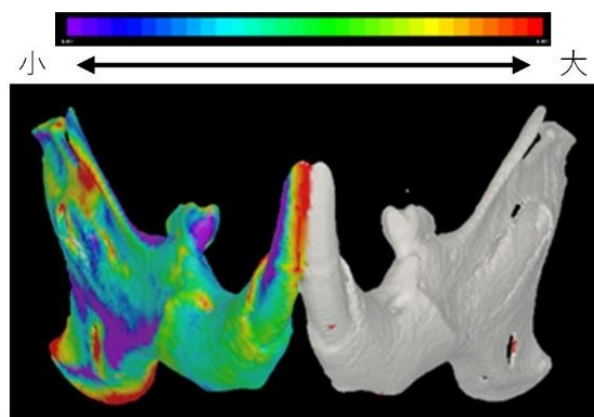


図2. BoNT/A群の左右側の重ね合わせ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Go Yasuda, Emi Moriuchi, Ryo Hamanaka, Ayumi Fujishita, Tomoko Yoshimi, Kana Yamamoto, Kaori Hayashida, Yoshiyuki Koga, Noriaki Yoshida	4. 巻 527
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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0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 マウスの6自由度顎運動解析-形態と関連した特徴的な下顎頭運動に着目して-
3. 学会等名 第15回九州矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上田悠依華, 佛坂斉社, 有園ケイラ, 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が歯の移動速度へ与える影響-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

〔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
---------	---------