

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21592370

研究課題名（和文） 交感神経緊張時における急峻な咀嚼筋血流増加と交感神経-副腎系との関連性

研究課題名（英文） **Involvement of sympathoadrenal system in an acute jaw muscle blood flow increase during sympathoexcitation**

研究代表者

和泉 博之（IZUMI HIROSHI）

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：20108541

研究成果の概要（和文）：本研究は交感神経-副腎系から分泌される循環カテコラミンの咀嚼筋の血流動態に与える影響について検討した。その結果、循環アドレナリンはラット咬筋にアドレナリン β_2 受容体を介した血管拡張反応を誘発することが明らかになり、交感神経-副腎系を介するこの体液性の血流調節系は交感神経緊張時における咀嚼筋の血流増加に重要な役割を果たしていることが示唆される。

研究成果の概要（英文）：The present study was designed to examine the effects of circulating catecholamines released by sympathoadrenal system on the haemodynamics of the masseter muscle. The results of the present study indicate that circulating adrenaline elicits acute vasodilatation through a β -adrenergic mechanism in the rat masseter muscle. Vascular β_2 -adrenergic receptors in the masseter muscle may be activated preferentially by adrenaline released from the adrenal medulla, suggesting that the sympathoadrenal system is involved in the marked jaw muscle blood flow increase during sympathoexcitation.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 400,000 | 120,000 | 520,000 |
| 2010年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 2011年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,700,000 | 810,000 | 3,510,000 |

研究分野：口腔生理学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：交感神経、血管拡張、アドレナリン、アドレナリン β 受容体、副腎髄質

1. 研究開始当初の背景

咀嚼筋の疼痛や疲労は顎・顔面・頭部領域の慢性的な機能障害（頭痛、顎関節症及びブラキシズムなど）に最も多く認められる症候であり、それらの発症機序や病態には自律神経系の乱れを伴う咀嚼筋の血流障害が密接に関連していると考えられている（Delcanho,

Aust Prosthodont 9: 49-59, 1995)。これまでに我々は咀嚼筋の血管は体幹及び四肢の骨格筋には存在が認められていない、副交感神経性血管拡張線維（図 1-A）と交感神経性血管収縮線維（図 1-B）による二重神経支配が存在することを証明した（Ishii et al., *J Physiol* 569: 617-629, 2005）。副交感神経

性血管拡張反応は三叉神経（舌神経など）の感覚神経線維を介して反射的に誘発され、交感神経性血管収縮反応は頸部交感神経幹に由来する自発性の神経トーンによって調節されている。したがって、これら血管反応のバランスは咀嚼筋の血流動態に密接に関連しており、これら調節機構の破綻が咀嚼筋の血流障害及びそれらに伴う機能障害の病因に重要であると考えられる (Izumi et al., *J Oral Biosci* (Review) 40: 30-41, 2006; Ishii et al., *J Physiol* 569: 617-629, 2005 & *J Oral Biosci* (Review - JAOB/Rising Members Award) 40: 30-41, 2006)。

近年我々は過度の頸部交感神経活動は咀嚼筋の血流量を減少させるとともに、副交感神経性血管拡張反応を顕著に抑制することを明らかにし (Ishii et al., *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293: R729-R733, 2007)、交感神経緊張状態は咀嚼筋の血流に対して抑制的に作用することを示唆している。一方、寒冷刺激による交感神経緊張状態は咀嚼筋の血流量を増加させることもヒトの咬筋で報告されている (Maekawa et al., *Arch Oral Biol* 43: 849-859, 1998)。寒冷刺激やメンタルストレスによる交感神経緊張状態は交感神経-副腎系を活性化し、これらにより分泌されるカテコラミンは心血管系の調節に密接に関係していると考えられている (Herd, *Physiol Rev* 71: 305-330, 1991)。したがって、循環カテコラミンは交感神経緊張時における咀嚼筋の血流増加に関与していることが予想されるが、体液性の咀嚼筋の血流調節機構は知られていない。そこで、本研究は交感神経-副腎系による体液性の血流調節機構と咀嚼筋の血流動態との関連性について明らかにすることを試みた。

2. 研究の目的

本研究は交感神経-副腎系を介する体液性の血流調節機構の咀嚼筋の血流動態における役割を明らかにすることを目的とし、1) 循環カテコラミン（アドレナリンとノルアドレナリン）及び 2) 副腎髄質を支配する交感神経節前線維の電気刺激による咀嚼筋の血流変化とそれらに関連するメカニズムについて生理学・薬理的、生化学的及び組織学的手法を用いて検討した。

3. 研究の方法

(1) 実験動物及び実験準備

実験にはWistar系雄性ラット(10-20週齢)を用いた。ラットはウレタン及び筋弛緩剤(パンクロニウム)を用いて麻酔・非動化した後、人工呼吸下にて管理した。動脈圧の測定及び薬剤注入のために、大腿動脈及び大腿静脈にカテーテルを挿入・留置した (Ishii et al., *J Physiol* 569: 617-629, 2005)。実験

終了後、すべての動物はペントバルビタールの過量投与(100 mg)によって安楽死させた。

(2) 血流と血圧測定

両側の咬筋及び下唇の血流量はレーザードップラー血流計を用いて測定した(図1)。体幹血圧は大腿動脈に挿入したカテーテルから圧トランスデューサーを用いて測定した。これらは記録計を用いて経時的に記録した。

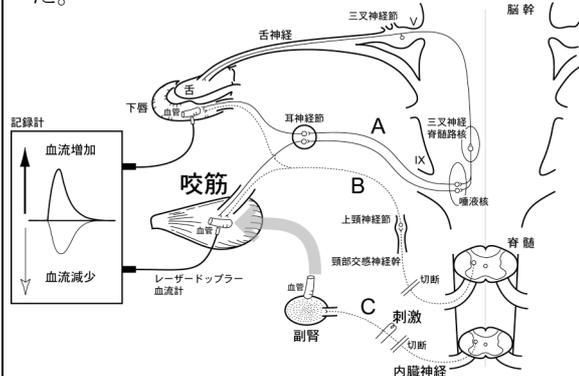


図1. 咀嚼筋の血流調節に関与する自律神経線維と体液性の血管拡張反応に関わることが予想される(太矢印)交感神経-副腎系の模式図

咬筋及び下唇の血管を支配する副交感神経性血管拡張線維(A)と交感神経性血管収縮線維(B). (C)副腎髄質を支配する内臓神経中の交感神経節前線維。

(3) 末梢神経の電気刺激

三叉神経の側枝である舌神経は中枢性に電気刺激(20 V, 20 Hz, 20 s)した(図1)。副腎髄質を支配する交感神経節前線維(図1-C)の電気刺激は生理的な内臓神経活動に基づいて行った。腹部内臓諸臓器を支配する迷走神経や口腔・顔面領域に分布する交感神経線維の作用を除外するために、すべての実験に先立って両側の頸部交感神経幹と迷走神経を頸部で切断した。

(4) 使用薬物

循環カテコラミン(アドレナリンとノルアドレナリン)による咀嚼筋の血流変化のメカニズムを明らかにするために、これらの血流変化に対する諸種の自律神経遮断薬(自律神経節遮断薬-ヘキサメソニウム、ムスカリン受容体遮断薬-アトロピン、アドレナリン β 受容体遮断薬-プロプラノロール、アドレナリン α 受容体遮断薬-フェントラミン)の静脈内投与の影響について検討した。また、副腎髄質を支配する交感神経節前線維の電気刺激による咀嚼筋の血流変化のメカニズムを明らかにするために、選択的 β 受容体遮断薬(アドレナリン β_1 受容体遮断薬-アテノロール及びアドレナリン β_2 受容体遮断薬-ICI

118551) の影響について検討した。

4. 研究成果

(1) 循環カテコラミンが咀嚼筋の血流動態と体幹血圧に与える影響

咬筋の血流は、アドレナリンの静脈内投与によって濃度依存性 (0.01-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) に初期の顕著な血流増加とそれに続くわずかな血流減少から成る2相性の変化を示した(図2A)。しかしながら、アドレナリンの投与は下唇の血流に対してほとんど影響しなかった(図2A)。また、ノルアドレナリンの投与はいずれの血流に対しても影響を及ぼさなかった(図2A & B)。これらの結果は、麻酔下のネコ (Celandier, *Acta Physiol Scand Suppl* 32: 1-132, 1954) やイヌ (Diana et al., *Am J Physiol* 259: H1718-1729, 1990) の皮膚及び後肢の筋肉に認められるアドレナリンの投与 (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) で生じる血流変化の結果と一致している。体幹血圧は1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のカテコラミンの投与で有意な増加を示したが、咬筋の血流増加は体幹血圧の上昇が認められない0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のアドレナリンの投与でも誘発された(図2A)。したがって、アドレナリンの静脈内投与で生じる咬筋の血流増加は咬筋における体液性の血管拡張反応によって生じていることが示唆される。

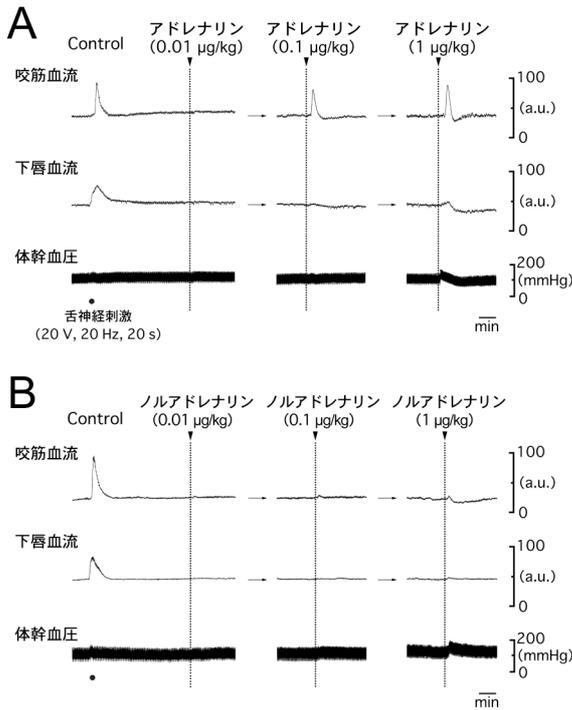


図2. 循環カテコラミンが顎・顔面・口腔領域の血流と体幹血圧に与える影響

アドレナリン (A) とノルアドレナリン (B) の静脈内投与 (0.01-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) で生じる咬筋及び下唇の血流と体幹血圧の変化。舌神経の求心性刺激 (●) で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした (control). a. u.,

arbitrary units.

(2) アドレナリンの静脈内投与で生じる咀嚼筋の血流増加に対する自律神経遮断薬の影響

アドレナリン (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与で生じる咬筋の血流増加はヘキサメソニウム (10 mg/kg; 図3A-a1) 及びアトロピン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 図3A-a2) の静脈内前投与で影響されないことから(図3B)、この血流増加に対する咬筋の血管を支配する交感神経或いは副交感神経線維の関与は否定された。一方、この血流増加はプロプラノロール (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 3A-a3) の前投与で有意に抑制され、フェントラミン (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 図3A-a4) の前投与では影響を受けなかった(図3B)。これらの結果から、循環アドレナリンによる咬筋の血流増加はアドレナリン β 受容体を介した咬筋の血管拡張反応に起因していることが示唆される。

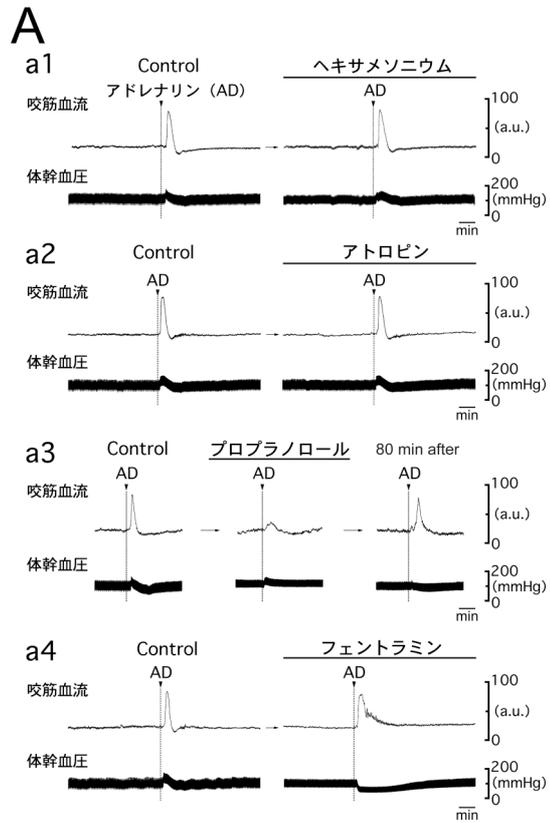


図3. 自律神経遮断薬がアドレナリン投与で

生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響

(A) ヘキサメソニウム (a1)、アトロピン (a2)、プロプラノロール (a3) 及びフェントラミン (a4) の静脈内前投与がアドレナリン (AD) 投与で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響. (B) 各遮断薬の前投与後にアドレナリンの投与で生じる咬筋の血流増加量. 各遮断薬の前投与前にアドレナリン投与で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした (control). * $p < 0.001$ vs. control.

(3) 交感神経-副腎系の活性化が咬筋の血流と体幹血圧に与える影響

内臓神経の末梢性の電気刺激は刺激頻度 (1-20 Hz) に依存した咬筋の血流増加と体幹血圧の上昇を誘発し、これらの変化は 10-20 Hz で最大値に達した (図 4)。以降の内臓神経の末梢性刺激はこの閾上刺激 (10 V, 20 Hz, 1 min, 2 ms) を用いて行った。この血流増加は (1) 内臓神経の神経活動は諸種の生理的条件下において 5-20 Hz の範囲で変化する (Okuma et al., *Jpn J Pharmacol* 68: 227-230, 1995)、(2) 内臓神経の末梢性刺激 (10 V, 20 Hz, 1 min) で分泌されるアドレナリンの分泌量 (80 ng/min) (Kumakura et al., *J Neurosci Methods* 24: 39-43, 1988; Vollmer et al., *Clin Exp Hypertens* 22: 705-715, 2000) と咬筋の血流増加を誘発するアドレナリンの投与濃度 (>100 ng/kg; 図 2A) が近似している及び (3) 内臓神経の末梢性刺激とアドレナリンの投与で生じる咬筋の血流増加量はほぼ等しいことから、生理的条件下における交感神経-副腎系のはたらきを反映していると考えられる。

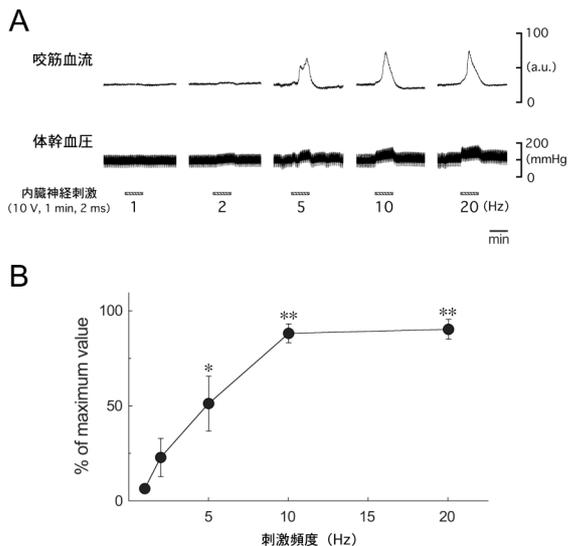


図 4. 交感神経-副腎系の活性化が咬筋の血流と体幹血圧に与える影響

(A) 内臓神経中の交感神経節前線維 (左側) の末梢性の電気刺激 (斜線棒; 1-20 Hz) で

生じる咬筋の血流変化と体幹血圧の変化.

(B) 内臓神経の刺激頻度 (1-20 Hz) と咬筋の血流増加量 (●) との関係. 内臓神経の末梢性刺激で生じる咬筋の血流増加量の最大値を 100% とした. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ vs. 基準値 (1 Hz の内臓神経刺激に対する咬筋の血流量).

(4) 交感神経-副腎系の活性化で生じる咬筋の血流増加のメカニズム

内臓神経の末梢性刺激で生じる咬筋の血流増加は ICI 118551 (0.5 mg/kg) の静脈内投与によって顕著に抑制された (図 5A-a1 & B)。これに対して、アテノロール (1 mg/kg) の投与は咬筋の血流増加に影響を与えなかった (図 5A-a2 & B)。それぞれの薬物の投与後における体幹血圧及び内臓神経の末梢性刺激時の体幹血圧の上昇には顕著な差が認められなかった (図 5A)。したがって、交感神経緊張状態における咬筋の血流増加は交感神経-副腎系の活性化により分泌された循環アドレナリンと咬筋の血管に存在するアドレナリン β_2 受容体を介した体液性の血管拡張反応によって生じることが示唆される。

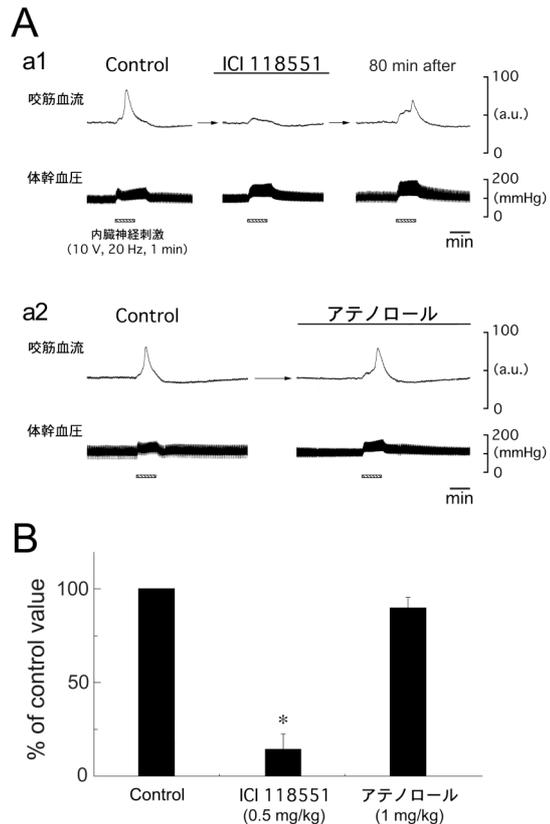


図 5. 選択的アドレナリン β 受容体遮断薬の静脈内投与が内臓神経の末梢性刺激で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響

(A) 選択的アドレナリン β_2 受容体遮断薬

(ICI 118551; 0.5 mg/kg) (α_1) と β_1 受容体遮断薬 (アテノロール; 1 mg/kg) (α_2) の静脈内投与が内臓神経の末梢性刺激 (斜線棒) で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響. (B) 両遮断薬の投与後に内臓神経刺激で生じる咬筋の血流増加量. 両遮断薬の投与前に内臓神経刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした (control). * $p < 0.001$ vs. control.

(5) 今後の展望

本研究により得られた一連の研究成果から、交感神経-副腎系の活性化は咀嚼筋における体液性の血管拡張反応に関与していることが示唆される。交感神経-副腎系はメンタルストレスなどの交感神経緊張状態において活性化されることから (Herd, 1991)、副腎髄質から分泌される循環アドレナリンとアドレナリン β_2 受容体を介した体液性の血管拡張反応は交感神経緊張状態における咀嚼筋の血流増加に重要であると考えられる。また、咀嚼筋の血管に分布する頸部交感神経線維の活性化は一貫して血管収縮反応を誘発することから (Ishii et al., *J Physiol* 569: 617-629, 2005; *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293: R729-R733, 2007)、交感神経-副腎系によって調節される体液性の血管拡張反応と交感神経性血管収縮反応との協調関係は交感神経緊張状態における咀嚼筋の血流の維持に重要であると考えられる。今後は、咀嚼筋の恒常性及び筋活動におけるこれら自律神経系を介する神経性及び体液性の血流調節機構の役割について総合的な理解を目指していくとともに、これら調節系に与える身体内部或いは外部環境要因 (性周期、ホルモンバランス或いはストレスなど) の影響を明らかにし、咀嚼筋の血流動態と咀嚼障害との関係を一層明確にしていきたいと考えている。

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 13 件)

- ① Ishii H and Izumi H. GABA_B receptors in the NTS mediate the inhibitory effect of trigeminal nociceptive inputs on parasympathetic reflex vasodilation in the rat masseter muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302: R776-R784, 2012. DOI: 10.1152/ajpregu.00569.2011. 査読有り
- ② Izumi H, Ishii H and Mizuta K. Anterior hypothalamic inhibition of reflex parasympathetic vasodilatation in the
- lower lip and palate of anaesthetized cats. *Dent J Health Sci Univ Hokkaido* 30: 43-52, 2011. <http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~dental-society/> 査読有り
- ③ 新岡丈治、石井久淑、和泉博之. レーザースペックル血流計による血流動態のイメージング解析. *北医療大歯誌 (総説)* 30: 9-21, 2011. <http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~dental-society/> 査読有り
- ④ Ishii H, Niioka T and Izumi H. Parasympathetic reflex vasodilatation in the masseter muscle compensates for carotid hypoperfusion during the vagus-mediated depressor response. *Brain Res* 1370: 145-153, 2011. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.11.046. 査読有り
- ⑤ 石井久淑、和泉博之. 咀嚼筋の自律神経性血流調節に関する末梢性及び中枢性神経機構. *自律神経 (総説)* 47: 340-349, 2010. <http://www.jsnr-net.jp/>
- ⑥ Ishii H and Izumi H. Vasodilator responses mediated by autonomic nervous system in the jaw muscles. *Dent J Health Sci Univ Hokkaido (Review)* 29: 1-23, 2010. <http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~dental-society/29-1.pdf> 査読有り
- ⑦ Ishii H, Niioka T and Izumi H. Vagal visceral inputs to the nucleus of the solitary tract: involvement in a parasympathetic reflex vasodilator pathway in the rat masseter muscle. *Brain Res* 1312: 41-53, 2010. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.11.073. 査読有り
- ⑧ Sudo E, Ishii H, Niioka T, Hirai T and Izumi H. Parasympathetic vasodilator fibers in rat digastric muscle. *Brain Res* 1302: 125-131, 2009. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.09.035. 査読有り
- ⑨ Koeda S, Ishii H, Kuchiiwa S and Izumi H. Role of the spinal trigeminal nucleus in the rat autonomic reflex. *Arch Oral Biol* 54: 1136-1142, 2009. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2009.08.008. 査読有り
- ⑩ Niioka T, Ishii H and Izumi H. Regional differences in blood flow variation in

rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54: 1022-1028, 2009. DOI:10.1016/j.archoralbio.2009.08.006. 査読有り

⑪ Niioka T, Ishii H and Izumi H. Involvement of vasoactive intestinal polypeptide in the parasympathetic vasodilatation of the rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54: 909-916, 2009. DOI:10.1016/j.archoralbio.2009.06.009. 査読有り

⑫ Ishii H, Niioka T and Izumi H. Difference between male and female rats in cholinergic activity of parasympathetic vasodilatation in the masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54: 533-542, 2009. DOI:10.1016/j.archoralbio.2009.02.008. 査読有り

⑬ Ishii H, Niioka T and Izumi H. Circulating adrenaline released by sympathoadrenal activation elicits acute vasodilatation in the rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54: 486-494, 2009. DOI:10.1016/j.archoralbio.2009.01.012. 査読有り

[学会発表] (計7件)

① Ishii H and Izumi H. GABA_B receptors in the NTS mediate the inhibitory effect of trigeminal nociceptive inputs on parasympathetic reflex vasodilation in the rat masseter muscle. The Proceedings of the 89th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (Nagano, Matsumoto Bunka Kaikan). *J Physiol Sci* 62 (Suppl): S135P, March 29, 2012.

② 石井久淑、和泉博之. 三叉神経領域の侵害入力による咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応の抑制作用. 第53回歯科基礎医学会学術大会(岐阜、長良川国際会議場), *J Oral Biosci* 53 (Suppl): 175P, 2011年10月1日.

③ Niioka T, Ishii H and Izumi H. Imaging analysis of parasympathetic vasodilatation in vasa nervorum of rat facial nerve with laser speckle imaging flowmeter. The Proceedings of the 88th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan and the 116th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists (Kanagawa, PACIFICO YOKOHAMA). *J Physiol Sci* 61 (Suppl): S151P, March 28, 2011.

④ Izumi H, Ishii H and Niioka T. Parasympathetic masseter vasodilatation compensates for carotid hypoperfusion. 89th General session & Exhibition of the International Association for Dental Research (San Diego, USA, San Diego Convention Center). Program Book: 109P, March 17, 2011.

⑤ 石井久淑、新岡丈治、和泉博之. 咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応は顔面・頭部領域の血流維持に関与する. 第52回歯科基礎医学会学術大会(東京、タワーホール船堀), *J Oral Biosci* 52 (Suppl): 93P, 2010年9月21日.

⑥ Izumi H, Ishii H and Niioka T. Involvement of visceral inputs in vasodilatation in the masseter muscle. 88th General session & Exhibition of the International Association for Dental Research (Spain, Centre de Convencions Internacional Barcelona). Program Book: 187P, July 16, 2010.

⑦ Ishii H, Niioka T and Izumi H. Involvement of vagal visceral inputs to the nucleus of the solitary tract in parasympathetic reflex vasodilatation in the rat masseter muscle. The Proceedings of the 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (Iwate, Morioka Civic Cultural Hall). *J Physiol Sci* 60 (Suppl): S147P, May 20, 2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

和泉 博之 (IZUMI HIROSHI)
北海道医療大学・歯学部・教授
研究者番号: 20108541

(2) 研究分担者

石井 久淑 (ISHII HISAYOSHI)
北海道医療大学・歯学部・講師
研究者番号: 00275489