

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592731

研究課題名(和文)唾液分泌機能を維持・再生するニューロンネットワークの解析

研究課題名(英文)Analysis of neural network for maintenance salivary secretion

研究代表者

松尾 龍二(MATSUO, RYUJI)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：30157268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：唾液分泌を調節するニューロンネットワーク(神経機構)を解剖学的ならびに生理学的に検索した。解剖学的手法(免疫組織化学)では、唾液分泌中枢(脳幹部の上唾液核)が前脳の視床下部外側野(摂食中枢)と強く連絡していることが分かった。生理学的手法(電気生理学)により、多量の唾液分泌は、大脳皮質咀嚼野から摂食中枢を介して上唾液核に至る経路が主体であることが分かった。すなわち食物の性状を大脳皮質が認知して、食物にふさわしい顎運動と唾液分泌の司令を出すと考えられる。この唾液分泌の機能は、唾液腺からの内臓感覚によって維持されると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The neural circuit for regulation of salivary secretion was investigated by anatomical and electrophysiological techniques. Our histochemical study shows that the superior salivatory nucleus in the lower brainstem (parasympathetic neurons innervating the submandibular and sublingual salivary glands) has heavy connection with the lateral hypothalamic area (feeding center). Our electrophysiological study also shows that main neural circuit for vigorous salivation is composed of the cerebral cortex of masticatory area, lateral hypothalamic area, and superior salivatory nucleus. It is suggested that the texture of food is recognized in the cerebral cortex that forms the command for salivation and mastication suitable for the recognized food. This salivary function may be maintained by visceral afferents from the salivary glands.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：唾液分泌 唾液核 自律神経 顎運動 大脳皮質咀嚼野 摂食中枢 ニューロンネットワーク

科学研究費助成事業 研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に突入し、歯科界では口腔ケアや口腔機能の維持・再生が重要な課題となった。とくに唾液分泌は重要な要素である。唾液は咀嚼中に最も多量に分泌されるが、もし唾液分泌が低下すると咀嚼が困難となり、味覚障害、嚥下障害、会話障害、口腔内の感染など様々な障害を引き起こす。唾液分泌は自律神経系によって調節されているが、その中枢機序については不明な点が多い。すなわち

(1)咀嚼中の唾液分泌にどの中枢が主体的に係わっているのか、(2)中枢神経系での伝達物質は何か、また興奮と抑制の調節はなされているのか、(3)唾液腺自体の分泌機能を維持するために神経系がどのように関わっているのかである。

近年、歯や唾液腺の再生医療が注目されているが、唾液分泌は厳密に神経系の制御下にあり、必要な時に分泌する機構が存在する。このため単に唾液腺自体を再生や移植しただけでは、分泌機能を正常に維持することはできない。この研究は再生または移植した腺組織を有効に機能させるために不可欠な情報を提供するものであり、ドライマウス等の改善にも、神経基盤という視点から役立てるものである。

2. 研究の目的

- (1) 唾液分泌を司る中枢神経の経路を知る。
- (2) 唾液分泌の中枢神経の伝達物質を分析し、興奮や抑制の制御機構を知る。
- (3) 唾液分泌の中枢神経の活動様式を知る。とくに咀嚼中の役割を分析する。
- (4) 唾液腺体の内臓感覚が、唾液腺とその中枢神経系の機能維持に果たす役割を分析する。

3. 研究の方法

- (1) 上唾液核に蛍光色素 (フロロゴールド)

を注入し唾液分泌の中枢を同定する。

(2) 同定した上位中枢が興奮性神経であるか抑制性神経であるか、受容体は何かを免疫染色で検索する。

(3) 上記目的の(3)と(4)を達成するために電気生理学的手技を用いて、神経反応、顎運動、唾液分泌量を計測する。

4. 研究成果

(1) 上唾液核に蛍光色素を注入すると、これに連絡している中枢神経の細胞体が標識された。主な標識部位は、前脳の視床下部外側野 (摂食中枢)、室傍核、扁桃体中心核、視索前野であり、下位脳では橋から延髄にかけての網様体であった。

(2) 上記の標識細胞の内、抑制性神経 (GABA ニューロン) は視床下部外側野と扁桃体中心核に約 10%、網様体に約 20% 認められた (論文)。従来、上位中枢からの抑制が大きいと予測されていたが、実際は上唾液核の近傍の網様体に抑制性神経が存在した。さらに追加実験を行ない研究成果(1)と共に英文論文にまとめる予定である。

上唾液核細胞の受容体として、電気生理学的に興奮性 (グルタメート) と抑制性 (GABA とグリシン) が存在する明らかにしたが、さらにムスカリン性アセチルコリン受容体のサブタイプ M3 を有していることが分かった (論文)。これは口腔乾燥治療薬の中で血液脳関門を通過できるセビメリンは、末梢の唾液腺だけでなく直接的に分泌中枢を刺激することを最初に証明した論文である。

(3) 唾液分泌中枢が最も興奮する状態を知るため、唾液分泌の速度を麻酔下と覚醒下のラットを用いて測定した。覚醒下では、摂食中、毛づくろい中に多量の唾液分泌が認められたが、大きな顎運動を伴う歯ぎしりや飲水時には唾液分泌は僅かであった。これは顎運動が必ずしも唾液分泌を誘発しないことを

意味している。麻酔下にて、大脳皮質咀嚼野を電気刺激し、顎運動と唾液分泌を測定した。その結果、大脳皮質には二つの咀嚼野が存在し、一つは唾液分泌を伴う咀嚼様の顎運動を起こす部位と、唾液分泌を伴わない歯ぎしり様の顎運動を起こす部位であった。これは唾液分泌が単に顎運動により二次的に生じるのではなく、顎運動と唾液分泌を同時に発生させるプログラムが存在することを最初に示したものである(論文)。さらに視床下部外側野(摂食中枢)を破壊すると、覚醒下で咀嚼中にもかかわらず唾液分泌がほぼ停止することを見出した。これは咀嚼中の唾液分泌(いわゆる咀嚼-唾液反射)の神経回路に大脳皮質咀嚼野(味覚野と口腔感覚野と重複)や視床下部外側野が含まれることを初めて示した結果である(論文執筆中)。

また視床下部外側野はオレキシンなどの生理活性物質を産生する。これが脳幹部の唾液核や孤束核(内臓感覚の中継核)を介して、唾液分泌だけでなく嚥下や胃の運動を制御している(論文)。今後、生理活性物質についても検討する必要がある。さらに唾液腺からの内臓感覚が唾液腺体の発育や機能維持に関連していることを示唆するデータも得られている。この点も今後検討を加える必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Kobashi M, Mizutani S, Fujita M, Mitoh Y, Shimatani Y, Matsuo R. Central orexin inhibits reflex swallowing elicited by the superior laryngeal nerve via caudal brainstem in the rat. 査読有、Physiology & behavior 130, 2014, 6-12

Maeda N, Kobashi M, Mitoh Y, Fujita M, Minagi S, Matsuo R. Differential involvement of two cortical masticatory areas in submandibular

salivary secretion in rats. 査読有、Brain Research 1543, 2014, 200-208

松尾龍二、美藤純弘、松島あゆみ、精神的ストレスと唾液分泌中枢：精神ストレスと上唾液核への下降性ニューロンにおける神経調節機構、日本薬理学雑誌、査読有、141 巻、2013、306-309

水谷諭史、小橋基、藤田雅子、美藤純弘、島谷祐一、松尾龍二、オレキシン-Aによる反射性嚥下抑制を惹起する中枢作用部位の検討、日本味と匂学会誌、査読有、19 巻、2012、365-368

水谷諭史、小橋基、藤田雅子、美藤純弘、島谷祐一、松尾龍二、オレキシン中枢投与による嚥下反射の抑制、日本味と匂学会誌、査読有、18 巻、2011、327-330

Ueda H, Mitoh Y, Fujita M, Kobashi M, Yamashiro T, Sugimoto T, Ichikawa H, Matsuo R. Muscarinic receptor immunoreactivity in the superior salivatory nucleus neurons innervating the salivary glands of the rat. 査読有、Neuroscience Letters 499, 2011, 42-46.

[学会発表](総計20件)

前田直人、松尾龍二、唾液分泌における大脳皮質咀嚼野の役割、第55回歯科基礎医学会学術大会・総会、2013、9月20-22日、岡山市

松尾龍二、Saliva related to taste sensitivity and taste disorders、3rd Research Week: International Symposium of College of Oral Medicine Taipei Medical University、2013、5月13-19日、台湾台北市

前田直人、兒玉直紀、美甘 真、美藤純弘、小橋 基、皆木省吾、松尾龍二、ラット大脳皮質の電気刺激で誘発されるリズムカルな顎運動と唾液分泌の関連、第54回歯科基礎医学会学術大会・総会、2012、9月14-16日、郡山市

松尾龍二、精神ストレスと上唾液核への下降性ニューロンにおける神経調節機構、第85回日本薬理学会年会、2012、3月14-16日、京都市

美藤純弘、市川博之、藤田雅子、小橋基、松尾龍二、オレキシンはラット顎下腺・舌下腺を支配する上唾液核ニューロンの興奮性を促進する、第53回歯科基礎医学会学術大会・総会、2011、9月30日～10月2日、岐阜市

小橋基、水谷諭史、藤田雅子、美藤純弘、松尾龍二、オレキシン中枢投与による反射性嚥下の抑制、第53回歯科基礎医学会学術大会・総会、2011、9月30日～10月2日、岐阜市

松尾龍二、唾液分泌を制御する中枢神経系の組織化学的および電気生理学的研究、第31回歯科薬物療法学会、2011、6月25-26日、千葉市

〔図書〕(総計7件)

Matsuo R and Carpenter GH. WILEY-LISS (NEW YORK), Handbook of Olfaction and Taste (The role of saliva in taste transduction), 2014, in press.

松尾龍二、朝倉書店、口腔科学 唾液と唾液腺の生理、2013、99-105

〔その他〕

ホームページ

http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/Gyoseki/Gyoseki_md/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松尾 龍二 (MATSUO RYUJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：30157268

(2) 研究分担者

小橋 基 (KOBASHI MOTOI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：80161967

寺山 隆司 (TERAYAMA RYUJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：60333689

美藤 純弘 (MITOH YOSHIHIRO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：20240872

藤田 雅子 (FUJITA MASAKO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助手

研究者番号：40156881