

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592900

研究課題名(和文) 選択的咀嚼筋制御と各咀嚼筋の代償性機能発現の特性に関する研究

研究課題名(英文) Study on the selective masseter muscle restraint and the characteristic compensatory function expression of the masticatory muscles

研究代表者

古内 壽 (FURUUCHI, TOSHI)

東北大学・歯学研究科(研究院)・助教

研究者番号：50209160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：実験的にウサギ咀嚼筋に機能抑制状態を作り、他の咀嚼筋に生じる代償性・同調性・協調性機能変化を解析し、各咀嚼筋の作用を詳細に解明することを目的とした。咬筋機能抑制ウサギの作成にはA型ボツリヌス毒素(BTXA)を用い、各咀嚼筋の筋電図を導出して咀嚼筋機能の分析を企図した。BTXAを投与した咬筋は筋の厚みが縮小し筋萎縮が確認でき、筋機能抑制状態を安定的に作成できた。筋電図の導出は全身麻酔下でウサギ咬筋への筋電図電極設置と肩背部への送信機埋入を行ったが、電極の脱離や送信機の露出等が生じた。筋電図電極の改良と手術方法の再検討を行ったが、長期に安定してデータを収集することは研究期間内では困難であった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research was to elucidate the each masticator muscle function, which was expressed compensatory and cooperatively after suppressing the selective muscle, with animal model. One side of the masseter muscle of Japanese rabbit was injected botulinum toxin type A (BTXA). The BTXA injected masseter muscle was observed atrophy of about 60% thickness of the control side muscle. And the telemetry system for electromyography was implanted in the rabbits. Electromyography from the masticatory muscles was difficult to obtain, because some electrode implanted was detached and the transmitter was denuded. Additional improvement were needed on the electrode and the operation method.

研究分野：口腔診断学

キーワード：歯学 顎口腔機能 咀嚼運動 筋活動

1. 研究開始当初の背景

咀嚼運動は各咀嚼筋の巧緻な共同作業により行われているが、それぞれの咀嚼筋が顎機能にどのようなタイミングでどのように関与しているかの詳細は必ずしも明らかではない。

これまでわれわれはヒトの先天性骨系統疾患である鎖骨頭蓋異形成症患者の咀嚼筋機能の解析を行い、この疾患では頬骨弓の連続性欠如のため咬筋の発達が悪く十分な筋機能を発揮することができないこと、また、側頭筋を始めとして他の咀嚼筋に正常とは異なる筋活動のタイミングとリズムが観察され、筋活動パターンが変化しており、咬筋機能低下の代償作用と考えられることを明らかにしてきた。

しかしヒトにおいて特定の筋の機能抑制を行い咀嚼筋の分析を行うことは不可能である。そこで実験的に咬筋機能を筋選択的に抑制したモデル動物を作成し咀嚼筋の詳細な機能分析を行うことを発案した。すなわち、神経筋接合部で神経細胞終末からのアセチルコリン放出を選択的に阻害し、慢性的に筋弛緩作用をあらわす A 型ボツリヌス毒素 (BTXA) を咬筋へ注入することによって、筋選択的および慢性的に筋機能を低下させる実験系を企図した。

2. 研究の目的

実験的にウサギ咬筋に骨格筋弛緩剤である A 型ボツリヌス毒素 (BTXA) を局所投与することにより咬筋機能抑制状態を作成し、他の咀嚼筋の代償性機能亢進および同調性・協調性機能変化について解析する。さらに、咀嚼筋の機能分析と合わせて形態学的変化を検討することにより、咀嚼運動に対するひとつひとつの筋の作用を生理学的、形態学的の両面から解明することを目的とした。このように各咀嚼筋の機能を分離・分析することによって咀嚼機能をモデル化し、各咀嚼筋の作用を詳細に解明できる。咀嚼運動を覚醒下・非拘束で行わせるために、機能分析に用いる筋電図は体内埋め込み型のテレメトリーシステムにて行うこととした。

本研究の検討項目は以下とした。

- (1) 咬筋への A 型ボツリヌス毒素 (BTXA) 投与による筋機能抑制動物の安定した作成
- (2) 各咀嚼筋の形態的变化の CT 画像による分析
- (3) 各咀嚼筋へのテレメトリーシステムのセットアップ
- (4) テレメトリーシステムによる各咀嚼筋の筋電図導出

3. 研究の方法

(1) 咬筋機能抑制ウサギの作成

日本ウサギ(雌、体重 2~2.5Kg)を用いて、キシラジン(セラクター、Bayer HealthCare

社、2.5mg/Kg) およびペントバルビタールナトリウム(ソムノペンチル、シェリング・ブラウ アニマルヘルス社、15mg/Kg) の全身麻酔下で、片側咬筋浅部に A 型ボツリヌス毒素 (BTXA) を局所投与した。コントロール群には生食を同様に投与した。BTXA は片側咬筋あたり 10units / 0.2ml を数か所に分け筋肉内注射とした。確実に長期間安定して咬筋機能を抑制するために、投与は 2 回とし、1 回目投与の 4 週後に 2 回目の投与を同様に行った。

(2) 咀嚼筋の形態学的解析

BTXA の 2 回目投与 4 週後に、全身麻酔下でウサギ頭部の X 線 CT を撮影した。撮影はうつ伏せで行い、頭部を coronal 像となるように位置付けた。画像構成はスライス厚 0.63mm、スライス間隔 0.1mm で連続スキャン画像を作成した。CT 画像上で、BTXA 投与咬筋と非投与咬筋、投与側側頭筋と非投与側側頭筋について形態学的に比較検討した。

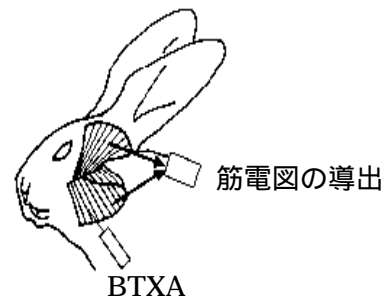
(3) テレメトリーシステムのセットアップ

送信機の体内埋め込み

筋電図の導出はテレメトリーシステム (PhysioTel、Data Science International 社) を用いることとし、全身麻酔と塩酸リドカイン(キシロカイン、アストラゼネカ社) の局所麻酔の併用下で、送信機および筋電図電極のウサギ体内への埋め込み手術を行った。送信機 (TL10M3-F50-EEE) はウサギ肩部皮下に埋め込み設置した。術後、感染予防のためエンロフロキサシン(バイトリル、Bayer HealthCare 社、5mg/Kg) を投与した。

筋電図電極の設置

全身麻酔および局所麻酔併用下でウサギの咬筋、側頭筋に送信機付属のリード線をワイヤー電極として固定、設置した。電極から送信機までのリード線は皮下を通した。術後には抗菌薬を投与した。



4. 研究成果

(1) 咬筋機能抑制ウサギの作成

骨格筋運動神経終末で神経筋接合部へのアセチルコリン放出を抑制し、局所的な筋弛緩作用を慢性的に生じさせる薬剤である BTXA を咬筋に投与し、咬筋機能抑制ウサギを作成した。筋機能抑制を確実に安定して作成するために BTXA は片側咬筋あたり 10units

を4週間隔で2回筋肉内注射した。

(2) 頭部 X 線 CT による形態学的検討

片側咬筋に BTXA を 2 回投与し投与終了 4 週後に頭部 X 線 CT を撮影した。BTXA 投与咬筋と非投与咬筋の筋の大きさを計測したところ、投与筋の頬舌的厚さは非投与筋の約 60% に委縮していた。有意に筋の大きさが縮小しており、筋力はその筋の断面積に比例することより、形態学的に筋機能の抑制が示唆された。



(3) テレメトリーシステムのセットアップ

咀嚼運動時の各咀嚼筋機能の詳細な分析を行うことを目的として、覚醒下・非拘束で咀嚼運動時の咀嚼筋活動を筋電図にて観察するため、ウサギ体内にテレメトリーシステムを埋め込んだ。埋め込み手術はキシラジンおよびネプタール全身麻酔下で塩酸リドカイン局所麻酔を併用して行った。テレメトリーシステムの送信機はウサギ肩部皮下に設置、固定した。咀嚼筋の筋電図導出のためのワイヤー電極は送信機付属のリード線を用いて、咬筋および側頭筋の筋肉内に刺入、設置した。リード線は肩部の送信機まで皮下を通した。術後感染予防のため抗菌薬の投与を行った。術後 1 週間で手術創は閉鎖したが、筋電図電極が筋から脱離し皮膚面に露出した。電極の太さを細くし咬筋内に深く刺入したが脱落を繰り返した。長期間覚醒下で筋電図を導出するためには電極設置方法や電極自体のさらなる改良が必要であったことがわかった。

(4) まとめ

咀嚼筋は巧緻な共同作業を行い、咀嚼から嚥下までの、一連の生命活動に重要な役割を担っている。しかしそれぞれの筋の詳細な機能や相互の関係は十分明らかとはなっていない。本研究は特定の咀嚼筋の機能を選択的に抑制し、代償性・同調性・協調性に生じる他の咀嚼筋の機能変化と形態変化を明らかにし、各咀嚼筋の作用を分離・分析しようとする、独創的な発想に基づく研究である。本

研究の研究期間内では電極の脱落のため筋電図の導出が行えなかった。今後、電極設置の方法や手術方法のさらなる改良を行い、テレメトリーシステムでの筋電図導出を確立し、覚醒下・非拘束で、安静時および固形食品を摂取させた時の咀嚼運動の筋電図の記録を行い、筋機能の解析を推進していく。また咀嚼筋の組織学的検討を行い筋線維タイプの解析を行う。これらの多面的な解析からひとつひとつの咀嚼筋の顎機能への役割を同定することによって、下顎骨半側離断を始めとする咬合支持欠損を呈する種々の疾患の予後予測や新たな治療法の開発に臨床展開できると考える。

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 5 件)

Involvement of IL-1 in the Maintenance of Masseter Muscle Activity and Glucose Homeostasis. Chiba, K. Tsuchiya M. Watanabe M (2 番目). 他 7 名. PLoS One. 10(11) 2015. e0143635 査読有.

Long-term feeding on powdered food causes hyperglycemia and signs of systemic illness in mice. Tsuchiya, M. Watanabe M (11 番目). 他 9 名. Life Sci. 103(1) : 8-14. 2014. 査読有. DOI:10.1016/j.lfs.2014.03.022

マウス咀嚼筋における筋疲労、浮腫性変化および痛みに関する研究. 佐々城真、飯久保正弘、下里舞、佐藤しづ子、笹野高嗣. 歯科放射線、2014.54 : 1-6. 査読有. DOI: 10.1007/s00221-012-3200-y

Response properties of temporomandibular joint mechanosensitive neurons in the trigeminal sensory complex of the rabbit. Suzuki O, Tsuboi A (2 番目), Watanabe M (6 番目). 他 3 名. Exp Brain Res. 2012. 222:113-123. 査読有.

古内 壽、小嶋郁穂、酒井梓、佐藤恭子、佐藤しづ子、菅原由美子、飯久保正弘、庄司憲明、阪本真弥、笹野高嗣. 東北大学病院におけるインプラント術前 CT 検査の臨床統計学的検討. 東北大学歯学雑誌. 2012. 31 : 8-15. 査読有.

[学会発表](計 3 件)

咬筋における筋疲労と浮腫性変化の関連に関する研究. 佐々城真、飯久保正弘、下里舞、笹野高嗣. 第 23 回日本口腔内科学会. 第 26 回日本口腔診断学会 合同学術大会 (2013 年 9 月 13-14 日 東京)

インプラント術前 CT 画像による下顎骨断面形態の検討. 古内 壽、小嶋郁穂、酒井梓、金田直人、西岡貴志、菅原由美子、佐藤しづ

子、飯久保正弘、庄司憲明、阪本真弥、笹野高嗣。第54回NPO法人日本歯科放射線学会(2013年6月1-2日 福岡)

咬筋における筋疲労と浮腫性変化の関連に関する研究。佐々城 真、飯久保正弘、下里舞、笹野高嗣。第54回NPO法人日本歯科放射線学会(2013年6月1-2日 福岡)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古内 壽 (FURUUCHI TOSHI)
東北大学・大学院歯学研究科・助教
研究者番号：50209160

(2) 研究分担者

渡邊 誠 (WATANABE MAKOTO)
東北福祉大学・総合福祉学部・教授
研究者番号：80091768

坪井 明人 (TSUBOI AKITO)
東北大学・東北メディカルメガバンク機構・教授
研究者番号：00241646

笹野 高嗣 (SASANO TAKASHI)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：10125560