

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24792299

研究課題名(和文)内臓感覚賦活化による口腔生理機能の再生—脳腸関連モデルとPETイメージング解析—

研究課題名(英文)Physiological study on oral function activated by visceral sensation: brain-gut model and PET imaging

研究代表者

植田 紘貴(Hirotaka, Ueda)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：10583445

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)：胃食道逆流症は胃内容物が食道内に逆流する疾患であり、食道内への刺激により胸痛や吐き気を生じる。その治療法は、胃酸分泌抑制剤を用いた対症療法が中心である。本研究は、内臓感覚を中枢に伝達する経路である迷走神経に着目し、迷走神経の実験的刺激が唾液分泌や顎口腔機能に与える影響と胃酸分泌抑制剤が唾液分泌に与える影響を検討した。その結果、迷走神経刺激は唾液分泌を誘発することが示された。また、胃酸分泌抑制剤は、迷走神経刺激により誘発された唾液分泌をさらに増大することが示唆された。以上から、迷走神経刺激による内臓感覚の賦活化が口腔生理機能の制御に関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Gastroesophageal Reflux (GER) is a disease featured by reflux of stomach contents into the esophagus, causing chest pain and nausea by stimulation to the esophagus. Its therapy is mainly performed by acid reducer. We focused on the vagal afferent pathway mediating visceral sensation to brain. First, we investigated whether experimental stimulation affect oral function involving salivation. Next, we investigated whether acid reducer affect salivation. The present study suggested that vagal afferent stimulation evoked salivation, but also a kind of acid reducer increased salivation evoked by vagal afferent stimulation. Therefore, it was suggested that visceral sensation related to oral function involving salivation.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：唾液分泌 迷走神経 脳腸関連

1. 研究開始当初の背景

私共は、唾液分泌の神経性制御機構の解明について一貫して基礎研究を行い、唾液分泌中枢が特定の受容体を介して制御されていること (Ueda et al. Neurosci Lett. 2011)、口腔乾燥症治療薬がその唾液分泌中枢に作用すること (Ueda et al. J Med Invest. 2010) を明らかにしてきた。

近年、唾液分泌の促進が消化管運動機能の不調和により生じる胃食道逆流の症状緩和に有効であること、摂食関連ペプチドが消化管運動を促進または抑制すること (Kobashi et al. Regul Pept. 2010)、さらに、内臓感覚を支配する迷走神経の刺激療法が中枢性疾患の改善に有効であることが脳神経外科領域で報告された (Englot DJ et al. J Neurosurg. 2011)。これらの因果関係と機序の解明は、唾液分泌を含む顎口腔機能の改善と再生への応用を可能とするパラダイムシフトとなる可能性が大きいですが、技術的な問題から未解明な点が多かった。

私共はこの点に着目し、全く検討されてこなかった、迷走神経支配の内臓感覚が唾液分泌を含む顎口腔機能を制御するとの仮説を新規手法で検証した。本研究は、技術的な問題点を克服し、脳と消化管の機能的相関の観点から末梢刺激 (迷走神経) が唾液分泌を含む顎口腔機能に及ぼす影響と機序を解明することとした。

2. 研究の目的

私共は最近の成果から、唾液分泌が特定の受容体により中枢性に制御されることを明らかにしたが、唾液分泌を含む顎口腔機能を統合的に制御するメカニズムは明らかでなかった。私共は、近年増加中の胃食道逆流の症状緩和に唾液分泌促進が有効であること、胃食道運動の制御に視床下部に作用する摂食関連ペプチドが関与することに着想を得て、全く検討されてこなかった内臓感覚 (迷走神経を介した知覚情報) が唾液分泌を含む顎口腔機能に及ぼす影響を、新規ラット脳腸介入モデルにより解明することとした。本成果は唾液分泌を含む顎口腔機能再生療法のエビデンスの確立に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

唾液分泌の研究で、脳と消化管の機能的相関に関する研究は極めて少ない。その理由は唾液分泌と顎機能の同時測定が困難であるためであった。そこで私共は、パスカルの原理 (圧力と体積の比例) を応用し新規に唾液分泌測定法を応用し唾液分泌の測定を行った。また、内臓感覚を支配する迷走神経の刺激と脳内への薬物投与と顎機能を記録する新規ラット脳腸相関モデルを作製し、胃酸分泌抑制剤であるニザチジンと唾液分泌量の関連性について検討を行った。

Wistar 系雄性ラットに対して、脳定位装置

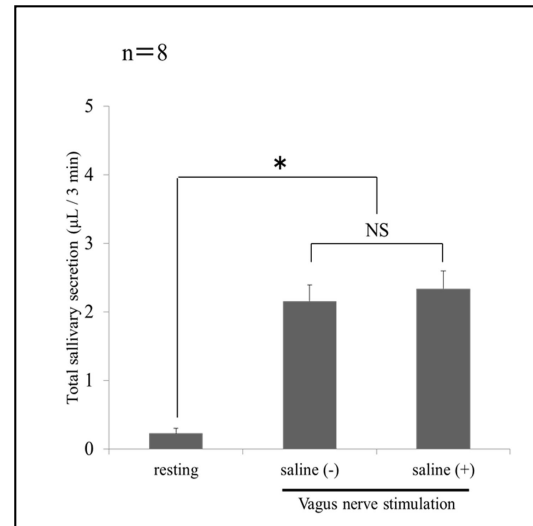
を用いて第 脳室にカニューレの留置を行い、マイクロインジェクターを用いて脳室内投与 (生理的食塩水、ニザチジン 100 pM, 100 nM, 100 μM) を行った。次に、左側顎下腺導管に高感度増幅器 (トランスデューサー) を接続後、顎舌骨筋に筋電図を接続し、内臓感覚を支配する迷走神経を頸部で切断し、迷走神経刺激前後の筋活動と唾液分泌量を記録した (10 秒間、40 Hz)。得られたデータについて、迷走神経刺激前と刺激後で student t test を行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

4. 研究成果

【迷走神経刺激と唾液分泌の関連について】

迷走神経中枢側の電気刺激は顎下腺からの唾液分泌を有意に増加した (下図)。一方、生理的食塩水の中枢投与時と非投与時の唾液分泌量を比較した結果、生理的食塩水投与が唾液分泌に与える影響は認めなかった (下図)。したがって、生理的食塩水を投与後に迷走神経を刺激した場合に誘発された唾液分泌量の積算値 (3 分間) をコントロールとした。

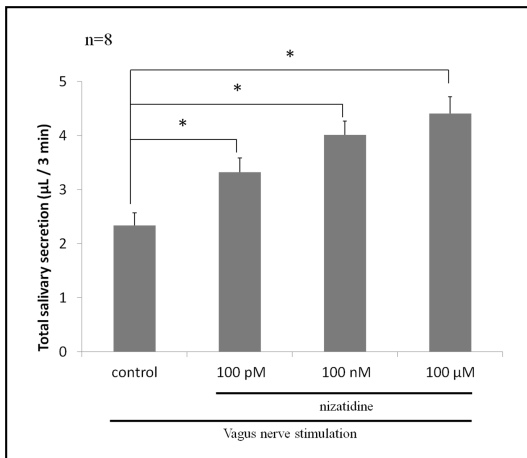
本結果は迷走神経活動の賦活化 (内臓感覚の賦活化) が唾液分泌の促進に關する反射経路の存在を示唆していると考えられたが、反射経路の同定は解剖学的検証をさらに要すると考えられた。



【胃酸分泌抑制剤と迷走神経刺激誘発性の唾液分泌の関連について】

ニザチジンは 100 pM, 100 nM, 100 μM の各濃度において、迷走神経刺激時に誘発された唾液分泌量を有意に増大した ($*p < 0.05$) (下図)。

ニザチジンの中枢投与 (単独投与のみ) では有意な唾液分泌の増加を認めなかったが、迷走神経刺激を伴った場合には、有意に高い唾液分泌量を示した。以上から、ニザチジンは迷走神経活動の賦活化と協調して唾液分泌を促進する可能性が示唆された。



【まとめ】

迷走神経の電気刺激は顎下腺から有意に高い唾液分泌量を誘発することが示唆された。また、胃酸分泌抑制剤であるニザチジンは、迷走神経刺激を伴わない場合は脳室への単独投与で有意に検出できる唾液分泌の増加を示さなかったが、迷走神経刺激を伴った場合に、有意に高い唾液分泌量を誘発することが示唆された。

以上から、迷走神経の電気刺激による求心性情報の増大（内臓感覚の賦活化）が、唾液分泌の制御に関与していることが示唆された。また、ニザチジンは迷走神経の活動と協調して唾液分泌を促進する可能性が示唆された。これらの詳細な機序については脳室内の受容体の関与を今後さらに検討する必要があると考えられた。

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)

Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Ikeda S, Miyawaki S, Inui A, The Role of Zinc in the Treatment of Taste Disorders, *Recent Pat Food Nutr Agric*, *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2013 Apr;5(1):44-51. 査読有

Ueda H, Yagi T, Amitani H, Asakawa A, Ikeda S, Miyawaki S, Inui A., The roles of salivary secretion, brain-gut peptides, and oral hygiene in obesity., *Obes Res Clin Pract*. 2013 Sep-Oct;7(5):e321-9. 査読有

Yagi T, Ueda H, Amitani H, Asakawa A, Miyawaki S and Inui A., The Role of Ghrelin, Salivary Secretions, and Dental Care in Eating Disorders, *Nutrients*, *Nutrients*. 2012

Aug;4(8):967-89. Epub 2012 Aug 13. 査読有

Ueda H, Yagi T, Amitani H, Asakawa A, Miyawaki S, Inui A., Regulative Roles of Ghrelin in Ingestive Behavior, Upper Gastrointestinal Motility, and Secretion., *Current Nutrition & Food Science*, 2012 8(3):188-195.doi:10.2174/157340112802651112 査読有

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, *Neurosci Lett*. 2011 Jul 15;499(1):42-6.

doi:10.1016/j.neulet.2011.05.029. Epub 2011 May 20. 査読有

〔学会発表〕(計5件)

植田 紘貴、菅 真有、八木 孝和、宮脇 正一、胃酸分泌抑制と唾液分泌促進の二相性効果について - H₂ 受容体拮抗薬による自律神経活動の促進 - , 第73回日本矯正歯科学会大会, 2014年 10月20日-22日, 幕張メッセ(千葉県千葉市).

植田 紘貴、菅 真有、八木 孝和、宮脇 正一、胃酸分泌抑制剤ニザチジンの唾液分泌促進剤としての可能性—中枢への作用と内臓感覚との関連—, 第72回日本矯正歯科学会大会, 2013年 10月7日-9日, キッセイ文化ホール・松本市総合体育館 (長野県松本市). **【優秀発表賞】**

植田 紘貴、八木 孝和、菅 真有、宮脇 正一、内臓感覚は唾液分泌および顎舌骨筋のリズミカルな筋活動を誘発する, 第71回日本矯正歯科学会大会, 2012年 9月26日-28日, いわて県民情報交流センター・アイスアリーナ (岩手県盛岡市).

植田 紘貴、八木 孝和、菅 真有、宮脇

正一, 唾液分泌と迷走神経の関連性, 第 7 回九州矯正歯科学会, 2012 年 2 月 4 日-5 日, 大分県立別府コンベンションセンター(大分県別府市).

植田 紘貴、八木 孝和、菅 真有、宮脇 正一, 唾液分泌は迷走神経の一過性の刺激により促進される, 第 70 回日本矯正歯科学会, 2011 年 10 月 19 日-20 日, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市).

〔図書〕(計 2 件)

宮脇 正一, 植田 紘貴, 前田 綾, 酸蝕症とブラキシズム, 小児歯科臨床雑誌, Vol.19, No.5, pp.38-42 (2014).

宮脇 正一, 植田 紘貴, 前田 綾, 逆流性食道炎と歯科とのかわり, 歯科衛生士, Vol.37, pp.80-83 (2013).

〔その他〕

ホームページ等

鹿児島大学研究者総覧 植田紘貴

<http://kuris.cc.kagoshima-u.ac.jp/212689.html>

鹿児島大学医歯学総合研究科 研究者情報 植田紘貴

http://www2.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~mdio/list/d/d8/ueda_hiroataka.html

鹿児島大学歯学部研究トピックス紹介

「胃酸分泌抑制剤ニザチジンの唾液分泌促進剤としての可能性 — 中枢への作用と内臓感覚との関連 —」 植田 紘貴

<http://www.hal.kagoshima-u.ac.jp/kenkyu/gakkai20131009-1.html>

第 72 回日本矯正歯科学会学術大会 受賞者紹介【優秀発表賞】(2013 年 10 月 7-9 日) 学術展示-044 植田 紘貴

http://www.jos.gr.jp/award/file/award_meet_72.pdf

researchmap 植田 紘貴

<http://researchmap.jp/hu1980/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植田 紘貴 (UEDA Hiroataka)

鹿児島大学・医学部歯学部附属病院・助教
研究者番号: 10583445