

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462896

研究課題名(和文)咀嚼時の脳血流動態における三叉-自律神経系の役割とその関連脳領域の機能修飾機構

研究課題名(英文) Role of trigeminal-mediated reflex on the hemodynamics in the brain during mastication and their modulation mediated by central nervous system

研究代表者

石井 久淑 (Ishii, Hisayoshi)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：00275489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は咀嚼時の脳血流動態における三叉-自律神経系の役割とそれらの脳機能或いは脳虚血疾患との関連性を明確化することを目指しており、平成25から27年度にかけて、三叉神経の求心性刺激で生じる副交感性血管拡張反応の1)脳血流動態における役割、2)応答特性及び3)GABA入力の影響について検討した。その結果、三叉神経の感覚入力は副交感性血管拡張反応により脳血流を促進する役割を担っており、この血流促進作用は中枢のGABA系によって制御されていると考えられた。したがって、副交感性血管拡張反応とそれらのGABA系に基づく機能変化は、脳虚血疾患の病因に密接に関わる重要な因子であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study was designed to examine the role of trigeminal-mediated reflex on the hemodynamics in the brain during mastication and its relationship with brain functions or dysfunctions induced by cerebral ischemia. For these purposes, we investigated 1) role of parasympathetic vasodilation on the cerebral hemodynamics, 2) response characteristics of the vasodilation and 3) effect of GABA systems on the hemodynamics in the brain. Our results indicate that the increase in blood flow in the brain are evoked by parasympathetic vasodilation via the trigeminal-mediated reflex. These increases are thought to be regulated by the GABA systems in the central nervous system. These results suggest that the parasympathetic reflex vasodilation and its modulation mediated by GABA systems in the brain are important factors in the etiology of dysfunctions induced by cerebral ischemia.

研究分野：口腔生理学

キーワード：咀嚼 脳血流 三叉神経 自律神経 血管拡張反応 GABA受容体 副交感性血管拡張反応

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた日本では、脳機能異常による摂食・嚥下及び言語障害が急増している。これらの脳機能異常の多くは脳虚血疾患（脳梗塞など）に起因していることから、これら疾患の病態を的確に把握し、それらの予防と改善法を確立することは歯科医療機関及び社会全体において最も重要な課題の一つであると考えられた。実際、咀嚼と脳血流動態との関係が次第に明らかにされており (Ono et al., J Neurol, 2007)、咀嚼の脳機能の発達・維持或いは脳虚血疾患の病態改善に対する有効性が示唆されている (Kawanishi et al., J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010)。しかしながら、咀嚼時の脳血流動態に関わる調節機構とそれらの機能修飾の仕組みについては詳細な検討がなされていなかった。

2. 研究の目的

本研究は咀嚼時の脳血流動態における三叉-自律神経系の役割とそれらの脳機能或いは脳虚血疾患との関連性を明確化することを目指しており、今回は口腔感覚入力で活性化される副交感性血管反応が脳血流動態に与える影響とそれら血管反応の機能修飾機構の解明を目的とし、三叉神経の求心性刺激で生じる副交感性血管拡張反応の 1) 脳血流動態に置ける役割、2) 応答特性及び 3) GABA 入力の影響について詳細な検討を行った。

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 (1 g/kg) を用いて麻酔して筋弛緩剤で非動化した後、人工呼吸器を用いて管理した。体幹血圧は大腿動脈から記録し、諸種の薬物は大腿静脈に挿入したカテーテルから投与した (Ishii et al., J Physiol, 2005; Brain Res, 2010, 2011; Ishii & Izumi, Am J Physiol, 2011)。

(2) 血流と血圧測定

顔面皮膚 (口唇) の血流量はレーザードップラー血流計を用いて測定し、脳血流はレーザードップラー血流計及び 2 次元血流計を用いて測定した。また、内頸動脈の血流量は超音波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。

(3) 末梢神経の電気刺激

三叉神経の第 3 枝の側枝である舌神経は中枢性に諸種の刺激強度 (1-30 V) 及び刺激頻度 (1-30 Hz) で電気刺激した (図 1)。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。

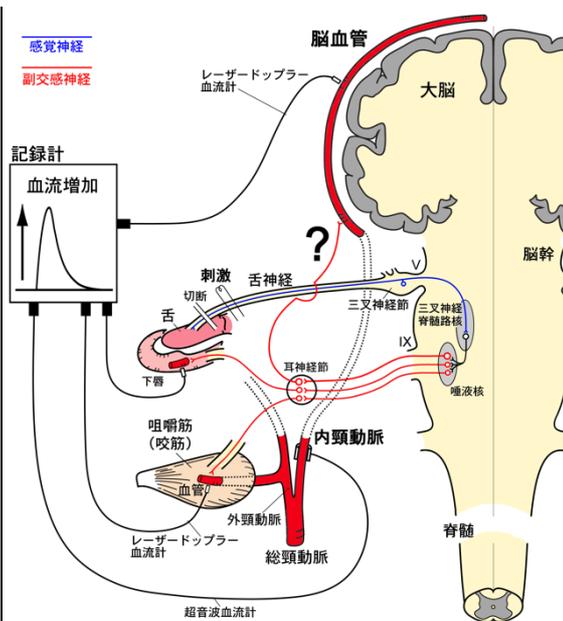


図 1 口腔・顔面・頭部領域の血流調節に関与する自律神経線維とそれらの中枢の模式図

三叉神経 (舌神経) の求心性線維 (青線)、口唇、咀嚼筋 (咬筋) 及び脳の血管を支配する副交感性血管拡張線維 (赤線)。[Ishii et al., J Physiol, 2005 より改変]

(4) 使用薬物

三叉神経刺激による脳血流変化の末梢性神経機構を明らかにするために、この血管反応に対する諸種の自律神経遮断薬 (自律神経節遮断薬-ヘキサメソニウムやムスカリン受容体遮断薬-アトロピン) の静脈内投与の影響について検討した。また、この血管反応の中枢性神経機構を明らかにするために、ペンチレントラゾール (GABA_A 受容体遮断薬) の静脈内投与の影響について検討した。さらに、体幹血圧変動と血管反応の関係を明らかにするために、グアネチジン (交感神経遮断薬) 処理したラットにおいても同様の検討を行った。

4. 研究成果

(1) 舌神経の求心性刺激が口唇及び内頸動脈の血流と体幹血圧に与える影響

舌神経の電気刺激は刺激強度 (1-30 V) と刺激頻度 (1-30 Hz) に依存した口唇と内頸動脈の血流増加を誘発し、この血流増加は 20 V 及び 20 Hz で最大値に達した。これらの血流増加はグアネチジン処理を行って血圧上昇を抑制したラットにおいても同様に生じることから、これらの血流増加は体幹血圧の変動に伴う 2 次的反応ではなく、血管拡張反応によって生じていることが示唆された。

(2) 舌神経刺激で生じる内頸動脈の血流増加に与える諸種の薬物の影響

舌神経刺激 (20 V, 20 Hz, 20 s) で生じる内頸動脈の血流増加はヘキサメソニウム及びアトロピンの静脈内投与で可逆的に有意に

抑制された。これらの結果は、舌神経の求心性刺激で生じる内頸動脈の血流増加は、副交感性血管拡張反応を介して生じていることを示唆している。

(3) 舌神経刺激が脳血流に与える影響

脳血流は舌刺激刺激 (20 V, 20 Hz, 20 s) のみでは影響を受けなかったが、ペンチレンテトラゾールと舌神経の同時刺激により顕著に増加した (図 2)。また、この血流増加はヘキサメソニウム及びアトロピンの静脈内投与で可逆的に有意に抑制された。これらの結果は、舌神経刺激で生じる副交感性血管拡張反応は脳血流を促進させる役割に参与しており、この脳血流促進作用は中枢性の GABA 入力によって制御されていることを示唆している。

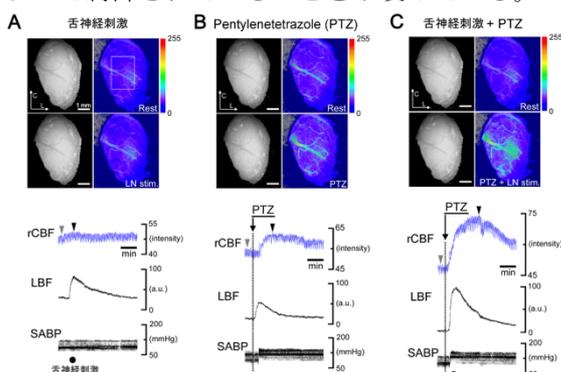


図 2 副交感性血管拡張反応が脳血流に与える影響

舌神経刺激 (●) (A), ペンチレンテトラゾール (PTZ, 30 mg/kg) の静脈内投与 (B) 及び PTZ と舌神経の同時刺激が脳血流に与える影響 (C)。上段: 各処理前 (Rest, ▼) と処理後 (▼) に 2 次元血流計によるイメージング画像 (リアルイメージ-白黒画像とスペックルイメージ-カラー画像)。下段: 白栓内 (A) の平均脳血流量 (rCBF), レーザードップラー血流計で測定した口唇血流 (LBF) と体幹血圧 (SABP) の同時記録。C, 尾側; L, 外側。 [Ishii et al., J Comp Physiol [B], 2014 より改変]

(4) 今後の展望

本研究により得られた一連の研究成果から、咀嚼に伴う三叉神経の感覚入力は副交感性血管拡張反応により脳血流動態を促進する役割を担っており、この血流促進作用は中枢の GABA 系によって制御されていると考えられた。したがって、副交感性血管拡張反応とそれらの GABA 系に基づく機能変化は、脳虚血疾患の発症機序や病態に密接に関わる重要な因子の一つであることが示唆される。

脳の GABA 入力の修飾作用については未だ不明な点が多いが、末梢からの侵害性刺激は脳幹の諸核に対する GABA 入力を強めることが示唆されており (Tsumimura et al. J Physiol, 2009)、う蝕や歯周疾患に伴う疼痛が自律神経系を介する脳血流動態に影響を与えていることが推測される。また、中枢性 (視

床下部等) の GABA 入力と顔面・口腔領域の血管拡張反応の抑制作用との関連性を示す結果も得られており (Izumi et al., Dent J Health Sci Univ Hokkaido, 2011)、ストレスやそれに伴う情動変化によっても三叉-自律神経系による脳血流調節が影響を受けることが示唆される。したがって、これら末梢及び中枢神経系を介して生じる GABA 入力の活性化や可塑的变化は慢性的な脳血流障害の病因に重要な役割を演じており、これらをターゲットとした研究を今後展開していくことで、脳血流障害及びそれに伴う機能障害の新たな予防と治療法の可能性を導くことができるのではないかと考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Sato T and Ishii H. Differences in control of parasympathetic vasodilation between submandibular and sublingual glands in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 査読有り 309: R1432-R1438, 2015.
doi: 10.1152/ajpregu.00306.2015
- ② 石井久淑 (2014) 口腔・顔面・頭部領域の自律神経性血流調節と Orofacial pain を伴う機能障害との関連性-咀嚼筋の自律神経性血流調節を中心にして-. 北医療大デンタルトピックス (総説) 査読有り 45: 1-11.
<http://www.hoku-iryu-u.ac.jp/~dental-society/>
- ③ Ishii H, Sato T and Izumi H. Parasympathetic reflex vasodilation in the cerebral hemodynamics of rats. *J Comp Physiol [B]* 査読有り 184: 385-399, 2014.
doi: 10.1007/s00360-014-0807-2
- ④ 新岡丈治, 石井久淑. ラット咬筋の基礎血流調節に対するサブスタンス P の作用. 北医療大歯誌 査読有り 32 (1): 21-31, 2013.
<http://www.hoku-iryu-u.ac.jp/~dental-society/>

[学会発表] (計 16 件)

- ① Sato T and Ishii H (2016 年 3 月 23 日) Parasympathetic vasodilation in major salivary glands in type 2 diabetic rats. Proceedings of the 93rd Annual Meeting of The Physiological Society of Japan (札幌コンベンションセンター, Sapporo, Japan). *J. Physiol. Sci. (Suppl. 1)*, S141.
- ② Ishii H and Sato T (2016 年 3 月 22 日) Involvement of the autonomic vasomotor responses on the thermoregulation in the orofacial area. Proceedings of the

93rd Annual Meeting of The Physiological Society of Japan (札幌コンベンションセンター, Sapporo, Japan). J. Physiol. Sci. (Suppl. 1), S107.

- ③ Ishii H and Sato T (2015年9月13日) Interactions between parasympathetic vasodilation and systemic arterial blood pressure in the hemodynamics in the orofacial area. 第57回歯科基礎医学学会学術大会(朱鷺メッセ、新潟)、J. Oral Biosci. (Suppl.), 573.
- ④ 佐藤寿哉、石井久淑 (2015年9月11日) ラット3大唾液腺における副交感神経性血流増加反応の相違. 第57回歯科基礎医学学会学術大会-サテライトシンポジウム「第29回唾液腺談話会唾液腺研究最前線～未来へと続く軌跡～」(朱鷺メッセ、新潟)、J. Oral Biosci. (Suppl.), 89.
- ⑤ 佐藤寿哉、石井久淑 (2015年9月5日) ラット3大唾液腺で生じる副交感神経性血流増加反応の相違. 第95回北海道医学大会生理系分科会(旭川医科大学、北海道)、抄録集、P10.
- ⑥ Ishii H and Sato T (2015年3月22日) Activation of α_2 -adrenoceptors via cervical sympathetic nerve involves β -adrenergic vasodilation in the masseter muscle mediated by sympathoadrenal system. Proceedings of the 120th Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists and the 92nd Annual Meeting of The Physiological Society of Japan (神戸国際会議場・展示場, Kobe, Japan). J. Physiol. Sci. (Suppl. 1), S202.
- ⑦ Sato T and Ishii H (2015年3月22日) The interaction between ACh and VIP on parasympathetic blood flow increase in rat sublingual gland. Proceedings of the 120th Annual Meeting of The Japanese Association of Anatomists and the 92nd Annual Meeting of The Physiological Society of Japan (神戸国際会議場・展示場, Kobe, Japan). J. Physiol. Sci. (Suppl. 1), S200.
- ⑧ 石井久淑、佐藤寿哉 (2014年9月27日) 頸部交感神経は交感神経-副腎系から分泌される循環アドレナリンを介する咀嚼筋の血流増加に関与する. 第56回歯科基礎医学学会学術大会(福岡国際会議場、福岡)、J. Oral Biosci. (Suppl.), 211.
- ⑨ 佐藤寿哉、石井久淑 (2014年9月26日) ラット舌下腺における副交感神経性血流増加

反応に関与するAChとVIPの相互作用. 第56回歯科基礎医学学会学術大会(福岡国際会議場、福岡)、J. Oral Biosci. (Suppl.), 149.

- ⑩ 佐藤寿哉、石井久淑 (2014年8月30日) ラット顎下腺と舌下腺の異なる副交感神経性血流増加反応機序. 第94回北海道医学大会生理系分科会(北海道大学、北海道)、抄録集、P12.
- ⑪ Sato T and Ishii H (2014年3月16日) The localization of parasympathetic vasodilator fibers related to blood flow dynamics in rat salivary gland. The Proceedings of the 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (鹿児島大学郡元キャンパス, Kagoshima, Japan). J. Physiol. Sci. (Suppl. 1), S168.
- ⑫ Ishii H and Sato T (2014年3月16日) Interaction of sympathoadrenal system and cervical sympathetic nerves mediated by adrenergic and NPY receptors on the hemodynamics in the jaw muscle. The Proceedings of the 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (鹿児島大学郡元キャンパス, Kagoshima, Japan). J. Physiol. Sci. (Suppl. 1), S166.
- ⑬ 佐藤寿哉、石井久淑 (2014年3月1日) ラット顎下腺及び舌下腺で生じる副交感神経性血管拡張反応の比較. 第32回北海道医療大学歯学会学術大会(北海道医療大学札幌サテライトキャンパス、北海道)、抄録集、p9.
- ⑭ 石井久淑、佐藤寿哉 (2013年9月21日) 脳血流動態における三叉-副交感神経性血管拡張反応の役割とそれらのGABA入力による機能修飾機構. 第55回歯科基礎医学学会学術大会(岡山コンベンションセンター、岡山)、J. Oral Biosci. (Suppl.), 175.
- ⑮ 石井久淑 (2013年9月14日) 顎・顔面領域の自律神経反応の特殊性 -自律神経性血流調節を中心にして-. 第19回日本胸腔鏡下交感神経遮断研究会(NTT東日本札幌病院ペインクリニックセンター、北海道).
- ⑯ 石井久淑 (2013年7月20日) Orofacial painを伴う慢性的な機能障害と副交感神経性血流増加反応との関連性. 北海道医療大学歯学部同窓会札幌支部-学術講演会(札幌第一ホテル、北海道).
- [図書] (計1件)
- ⑰ 石井久淑 (2014) 基礎歯科生理学. 医歯薬

出版株式会社. 全 436P (嘔吐の章担当) 370-373.

[その他]

ホームページ等

<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~physiol/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 久淑 (ISHII, Hisayoshi)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：00275489

(2) 研究分担者

佐藤 寿哉 (SATO, Toshiya)

北海道医療大学・歯学部・講師

研究者番号：30709241

新岡 丈治 (NIIOKA, Takeharu)

北海道医療大学・薬学部・准教授

研究者番号：10382491