

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462903

研究課題名(和文) 口腔・顔面・舌感覚と咀嚼を制御する中枢神経機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the central nervous system mechanisms that control oral-facial-tongue sensation and mastication

研究代表者

佐藤 義英 (SATO, Yoshihide)

日本歯科大学・新潟生命歯学部・准教授

研究者番号：20287775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究から以下のことが明らかになった。1．赤核刺激は低閾値求心性線維誘発性開口反射を促進し、高閾値求心性線維誘発性開口反射を減弱した。2．赤核刺激誘発性開口反射の減弱は、外側網様核を介して伝達されている。3．赤核刺激誘発性開口反射の促進は、前庭神経核を介して伝達されている。4．大縫線核刺激誘発性開口反射の減弱は、赤核を介して伝達されている。5．赤核は嚥下の制御に関与している。

研究成果の概要(英文)：It was revealed from this study as follows. 1. Stimulation of the red nucleus (RN) facilitated the low-threshold afferent-evoked jaw-opening reflex (JOR) and suppressed the high-threshold afferent-evoked JOR. 2. The RN-induced suppression of the high-threshold afferent-evoked JOR is mediated by a relay in the lateral reticular nucleus. 3. The RN-induced facilitation of the low-threshold afferent-evoked JOR is mediated by a relay in the vestibular nucleus. 4. The raphe magnus nucleus-induced suppression of the high-threshold afferent-evoked JOR is mediated by a relay in the RN. 5. The red nucleus is involved in the control of swallowing.

研究分野：機能系基礎歯科学

キーワード：口腔・顔面・舌感覚 咀嚼 嚥下 中枢神経機構

1. 研究開始当初の背景

咀嚼は、口腔粘膜・歯根膜・舌感覚情報を基に顎・口唇・頬・舌運動が協調して生じる。しかしながら、これらの感覚と運動が協調するために、中枢神経でどのような制御がおこなわれているのかは十分明らかにされていない。

赤核は、大脳皮質顎顔面運動野や大縫線核からの神経線維を受けている (Bernays et al. 1988; Ebrahimi-Gaillard et al. 1993; Ruigrok 2004)。また赤核は、口腔・顔面・舌領域からの感覚入力を受ける三叉神経感覚核群(三叉神経主感覚核、三叉神経脊髄路核吻側亜核、三叉神経脊髄路核中間亜核)と相互に神経連絡があり、外側網様核、小細胞性網様体、外側顔面神経核へ神経線維を送っている (Flumerfelt and Gwyn, 1974; Godefroy et al. 1998; Yasui et al. 2001 など)。

大脳皮質顎顔面運動野は連続電気刺激により、リズム的な顎運動が誘発される部位である (Sasamoto et al. 1990; Satoh et al. 2006a, 2007, 2011, 2012)。大縫線核または外側網様核の刺激は、歯髄刺激により誘発された開口反射を減弱することから、口腔痛覚制御に関与していることが示唆されている (Iriki and Toda, 1982; Sotgiu, 1986)。

三叉神経脊髄路核吻側亜核と三叉神経脊髄路核中間亜核は開口反射の反射中枢である (Sumino, 1971 など)。三叉神経感覚核群や小細胞性網様体は三叉神経運動核、顔面神経核や舌下神経核に神経線維を送っているニューロンが存在することが多数報告されている (Li et al. 1995; Olsson and Westberg, 1991; Westberg et al. 1995 など)。そして外側顔面神経核は口輪筋と頬筋を支配している (Kume et al. 1978 など)。

研究代表者らは、以下のことを論文として発表してきた。

(1) 非侵害刺激誘発性開口反射と咬筋単シナプス反射は、赤核刺激により、ともに促進された (Satoh et al. 2003)。この開口反射の促進は、小細胞性網様体に関与していた (Satoh et al. 2006b)。一方、侵害刺激誘発性開口反射は、赤核刺激により減弱された (Yajima, Satoh et al. 2012)。

(2) 口腔内の機械的刺激により誘発された顎運動中に、または大脳皮質顎顔面運動野の刺激に対し、活動が変調するニューロンが赤核に存在した (Satoh et al. 2004, 2006c)。

(3) 大脳皮質顎顔面運動野の連続電気刺激により誘発された顎運動は、赤核の刺激や破壊により変調した (Satoh et al. 2006a, Satoh et al. 2007)。

(4) 赤核破壊により、摂食量と飲水量に影響が起き、顎・顔面・舌運動障害が生じた可

能性が示唆された (Satoh et al. 2008)。

これらの研究から、赤核は口腔・顔面・舌からの感覚情報を三叉神経感覚核群、大縫線核や外側網様核を介して制御していると考えられる。そして口腔・顔面・舌からの感覚情報と大脳皮質顎顔面運動野からの運動情報が、赤核で統合され、顎反射や顎・顔面・舌運動を制御していると考えられる。

2. 研究の目的

赤核刺激による開口反射の変調に、外側網様核と前庭神経核が、どの様に関与しているか検索する。また大縫線核刺激による開口反射の減弱に、赤核がどの様に関与しているか検索する。そして赤核と外側網様核・前庭神経核・大縫線核との相互関係を検索する。さらに赤核が嚥下の制御に関与しているか検索する。これらの実験から、口腔感覚と咀嚼・嚥下の制御機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) 赤核刺激による開口反射の変調と外側網様核との関係

ウレタン・クロラロースの腹腔内注入によりラットを麻酔し、気管および大腿動静脈へカニューレを挿入する。実験中、動物に苦痛を与えないため、血圧と心電図が一定で、後肢の痛み刺激に対し屈曲反射が生じないレベルの麻酔深度を保つ。

開口反射の記録のため両側の顎二腹筋前腹に筋電図用電極を装着する。また開口反射を誘発させるため、両側下歯槽神経に電極を挿入する。下歯槽神経の電気刺激強度は、開口反射を誘発させる閾値の1.2倍または4倍に設定する。

開口反射を誘発させながら、赤核の電気刺激を行う。

外側網様核の電氣的破壊前後で、赤核刺激を行いながら開口反射を記録する。

外側網様核へムシモル (GABA 作動薬) を注入前後で、赤核刺激を行いながら開口反射を記録する。

実験終了後、脳切片を作製しニッスル染色を行い、組織学的に注入部位と刺激部位を確認する。

(2) 大縫線核刺激による侵害刺激誘発性開口反射の減弱と赤核との関係

ラットをウレタン・クロラロースで麻酔する。

開口反射を誘発させる閾値の4倍の刺激強度で下歯槽神経を刺激する。

開口反射を誘発させながら、大縫線核の電気刺激を行う。

赤核の電氣的破壊または赤核へのムシモル注入を行い、開口反射にどのような変調が見られるか検索する。

実験終了後、組織学的に注入部位と刺激部位を確認する。

(3) 嚥下における赤核の役割

ラットをウレタンで麻酔し、上喉頭神経連続電気刺激により嚥下反射を誘発させる。

甲状舌骨筋と顎舌骨筋から筋電図を記録する。

上喉頭神経連続電気刺激と赤核の電気刺激を同時に行う。

赤核へのグルタミン酸注入前後で、上喉頭神経連続電気刺激を行う。

実験終了後、組織学的に注入部位と刺激部位を確認する。

(4) 赤核刺激による開口反射の促通と前庭神経核との関係

ラットをウレタン・クロラロースで麻酔する。

開口反射を誘発させる閾値の1.2倍の刺激強度で下歯槽神経を刺激する。

開口反射を誘発させながら、赤核の電気刺激を行う。

前庭神経核の電氣的破壊または前庭神経核へのムシモル注入を行い、開口反射にどのような変調が見られるか検索する。

実験終了後、組織学的に注入部位と刺激部位を確認する。

4. 研究成果

(1) 赤核刺激による開口反射の変調と外側網様核との関係

1.2倍の刺激強度により誘発された開口反射(低閾値求心性線維誘発性開口反射)は、赤核電気刺激により促通された。

4倍の刺激強度により誘発された開口反射(高閾値求心性線維誘発性開口反射)は赤核電気刺激により減弱した。

赤核刺激により促通された開口反射は、外側網様核の電氣的破壊やムシモル注入により影響を受けなかった。

赤核刺激により減弱された開口反射は、外側網様核の電氣的破壊やムシモル注入により減弱効果が小さくなった。

これらのことから、赤核刺激誘発性開口反射の減弱は、外側網様核を介して伝達されていることが示唆された。

(2) 大縫線核刺激による侵害刺激誘発性開口反射の減弱と赤核との関係

下歯槽神経の4倍の刺激強度により誘発された開口反射(高閾値求心性線維誘発性開口反射)は大縫線核電気刺激により減弱した。

大縫線核刺激により減弱された開口反射は、赤核の電氣的破壊により減弱効果が小さくなった。

大縫線核刺激により減弱された開口反射は、赤核へのムシモル注入により減弱効果が小さくなった。

これらのことから、大縫線核刺激誘発性開口反射の減弱は、赤核を介して伝達されていることが示唆された。

(3) 嚥下における赤核の役割

上喉頭神経連続電気刺激と赤核の電気刺激を同時に行った場合、赤核刺激前後に比べ、嚥下反射の回数が有意に減少した。

赤核大細胞部の電気刺激とグルタミン酸注入により、嚥下反射の潜時が延長されることも明らかになった。

赤核小細胞部の電気刺激とグルタミン酸注入では、嚥下反射の潜時に変化は見られなかった。

これらのことから、赤核が嚥下の制御に関与していることが示唆された。

(4) 赤核刺激による開口反射の促通と前庭神経核との関係

低閾値求心性線維誘発性開口反射は、赤核電気刺激により促通された。

前庭神経外側核、前庭神経内側核または前庭神経上核の電氣的破壊やムシモル注入は、赤核刺激による低閾値求心性線維誘発性開口反射の促通を減少させた。

前庭神経下核の電氣的破壊やムシモル注入は、赤核刺激による低閾値求心性線維誘発性開口反射の促通を増加させた。

これらのことから、赤核刺激誘発性開口反射の促通は、前庭神経核を介して伝達されていることが示唆された。

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4件)

Satoh Y, Ishizuka K, Takahashi M, Iwasaki S, Role of the vestibular nuclear complex in facilitating the jaw-opening reflex following stimulation of the red nucleus, Neuroscience Research, 査読有, 2016, in press
DOI: 10.1016/j.neures.2016.02.008.

Satoh Y, Tsuji K, Tsujimura T, Ishizuka K, Inoue M, Suppression of the swallowing reflex by stimulation of the red nucleus, Brain Research Bulletin, 査読有, Vol. 116, 2015, pp. 25-33
DOI:10.1016/j.brainresbull.2015.05.007.

Satoh Y, Ishizuka K, Iwasaki S, Role of the red nucleus in suppressing the jaw-opening reflex following stimulation of the raphe magnus nucleus, Neuroscience Research, 査読有, Vol.85, 2014, pp.12-19
DOI: 10.1016/j.neures.2014.05.010.

Satoh Y, Yajima E, Ishizuka K, Iwasaki S, Role of the lateral reticular nucleus in suppressing the jaw-opening reflex

following stimulation of the red nucleus, Neuroscience Research, 査読有, Vol.80, 2014, pp.10-16
DOI:10.1016/j.neures.2013.12.003.

[学会発表](計 1 1 件)

Satoh Y, Ishizuka K, Takahashi M, Iwasaki S, Involvement of the vestibular nuclear complex in the facilitation induced by stimulation of the red nucleus on the jaw-opening reflex, 第 93 回日本生理学会大会, 2016 年 3 月 23 日, 札幌コンベンションセンター (札幌市)

Satoh Y, Ishizuka K, Takahashi M, Iwasaki S, Role of the vestibular nuclear complex in facilitating the following stimulation of the red nucleus, 日本歯科大学歯学会 English 発表会, 2016 年 3 月 3 日, 日本歯科大学新潟生命歯学部 (新潟市)

佐藤義英, 石塚健一, 高橋睦, 岩崎信一, ラット赤核刺激による開口反射の促進における前庭神経核の役割, 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 2015 年 9 月 13 日, 朱鷺メッセ (新潟市)

Satoh Y, Ishizuka K, Iwasaki S, Role of the vestibular nuclear complex in facilitating the jaw-opening reflex following stimulation of the red nucleus, 第 38 回日本神経科学大会, 2015 年 7 月 30 日, 神戸コンベンションセンター (神戸市)

Satoh Y, Tsuji K, Tsujimura T, Ishizuka K, Inoue M, Suppression of the swallowing reflex by stimulation of the red nucleus in rats, 平成 27 年度日本歯科大学歯学会大会・総会, 2015 年 6 月 6 日, 日本歯科大学新潟生命歯学部 (新潟市)

Satoh Y, Tsuji K, Tsujimura T, Inoue M, Effect of the swallowing reflex by stimulation of the red nucleus in rats, 2014 年 11 月 18 日, 第 44 回北米神経科学大会, Washington D.C. (USA)

佐藤義英, 辻光順, 辻村恭憲, 石塚健一, 岩崎信一, 赤核刺激による嚥下反射の抑制, 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 2014 年 9 月 27 日, 福岡国際会議場 (福岡市)

Satoh Y, Ishizuka K, Iwasaki S, Role of the red nucleus in suppressing the jaw-opening reflex following stimulation of the raphe magnus nucleus,

第 37 回日本神経科学大会, 2014 年 9 月 11 日, パシフィコ横浜 (横浜市)

Satoh Y, Ishizuka K, Iwasaki S, Involvement of the red nucleus in the suppression induced by stimulation of the raphe magnus nucleus on the jaw-opening reflex, 第 91 回日本生理学会大会, 2014 年 3 月 16 日, 鹿児島大学郡元キャンパス (鹿児島市)

佐藤義英, 石塚健一, 岩崎信一, 赤核刺激による開口反射の変調における外側網様核の関与, 第 55 回歯科基礎医学会大会, 2013 年 9 月 21 日, 岡山コンベンションセンター (岡山市)

Satoh Y, Yajima E, Ishizuka K, Nagamine Y, Iwasaki S, Involvement of the lateral reticular nucleus in suppression induced by stimulation of the red nucleus on the jaw-opening reflex, 36th International Congress of Physiological Sciences, 2013 年 7 月 25 日, Birmingham (England)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 義英 (SATOH, Yoshihide)
日本歯科大学・新潟生命歯学部・准教授
研究者番号: 20287775

(2) 連携研究者

山村 健介 (YAMAMURA, Kensuke)
新潟大学・歯学部・教授
研究者番号: 90272822

(3) 研究協力者

矢島 絵理子 (YAJIMA, Eriko)
長峯 康博 (NAGAMINE, Yasuhiro)