

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293434

研究課題名(和文)呼吸様式の変化に伴う味覚情報処理機構の破綻と回復に関するメカニズムの解明

研究課題名(英文)The study to clarify the mechanism for the impairment and recovery of taste sensation corresponding with changes in breathing patterns

研究代表者

小野 卓史(ONO, Takashi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：30221857

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：口呼吸患者は、口腔内乾燥とともに味覚の異常をしばしば訴える。口呼吸による睡眠呼吸障害が神経系の発育障害および機能障害を惹起することが知られているが、これまで口呼吸に伴う味覚障害の機序について検討された報告はなく、口呼吸が味覚情報処理機構に及ぼす影響やその経路については未知である。本研究では、口呼吸の味覚障害への関与を明らかにすることを目的に、口呼吸患者を対象とした臨床調査および動物モデルを用いた基礎研究を実施する。臨床調査により、慢性口呼吸者における味覚閾値の上昇が生じ、片側鼻閉ラットでは、舌味覚受容体の退行性変化が認められた。したがって、呼吸障害が味覚機能に影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Habitual mouth breathing often cause impaired taste sensation. Although habitual mouth breathing is recognized to disturb the orofacial functional development, the relationship between habitual mouth breathing and taste disorders has not been investigated sufficiently. In the present study to clarify the link between habitual mouth breathing and taste disorders, we carried out the clinical survey targeting patients with mouth breathing. To clarify the mechanism for the impairment and recovery of taste sensation corresponding with changes in breathing patterns, animal studies were performed using the rodents with unilateral nasal obstruction. Data suggested that habitual mouth breathing poses a risk for taste deterioration with affecting taste receptors on the tongue.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：口呼吸 味覚障害 濾紙ディスク法 Functional MRI 鼻閉モデル動物 舌味覚受容体

1. 研究開始当初の背景

口呼吸は顎顔面の発育異常やう蝕、歯周病など顎顔面領域との関連が考えられる。さらに近年、口呼吸による睡眠呼吸障害が脳の発育障害、機能障害を惹起する可能性についても示唆されている。味覚においては、口呼吸患者は、口腔内乾燥とともに味覚の異常を訴えることが知られているが、国内外を問わず、口呼吸に伴う味覚障害の機序について検討された報告は皆無であり、口呼吸が味覚情報処理機構に及ぼす影響やその経路については未知である。

2. 研究の目的

本研究では、口呼吸の味覚障害への関与を明らかにすることを目的に、口呼吸患者を対象とした臨床調査および動物モデルを用いた基礎研究を実施する。

3. 研究の方法

(1) 口呼吸患者の味覚調査 (臨床調査)

成人の鼻呼吸者、慢性口呼吸者を対象に、ろ紙ディスク法を用いて味覚検査を行った。また、味覚に影響を与える関連因子として、唾液量、唾液曳糸性、口腔水分量、嗅覚検査および生活習慣に関するアンケート調査も同時に行った。

(2) Functional MRI (fMRI) (臨床調査)

口呼吸患者を含む矯正歯科治療予定の患者を対象に、fMRI 検査による中枢機能への影響を調査した。さらに、矯正装置装着時における fMRI 検査へのアーチファクトの影響を検証した。

(3) 鼻閉モデルラット (基礎研究)

9 週齢雄性 Wistar ラット (14 匹) を無作為に実験群と対照群に分類し (各 7 匹)、実験群のラットは生後 8 日目に左側鼻腔粘膜を外科用器具にて焼灼し片側鼻閉モデルを作製した。対照群はシャムオペを行った。各群ラットを 9 週齢にて屠殺し舌を摘出後、舌の形態計測を行い、舌表面を 0.5%メチレンブルーにて染色して茸状乳頭数を計測した。その後、舌の組織切片を作製し、有郭乳頭に関してサイトケラチン 8 (味蕾中の味細胞に特異的に存在) の免疫染色を行った。

4. 研究成果

(1) 口呼吸患者の味覚調査 (臨床調査)

臨床調査において、成人の鼻呼吸者、慢性口呼吸者を対象にした、ろ紙ディスク法を用いた味覚検査、また、味覚に影響を与える関連因子である唾液量、唾液曳糸性、口腔水分量、嗅覚検査および生活習慣に関するアンケート調査を行い、慢性口呼吸者では味覚閾値

の上昇の結果が得られ、味覚関連因子は 2 群間に差は認められず、これらの結果から、慢性口呼吸者では、味覚障害が生じている可能性が示唆された。

(2) Functional MRI (fMRI) (臨床調査)

日本人およびタイ人の発音時における口蓋帆咽頭の運動を、3 テスラの fMRI により動画撮影を行い、民族間における舌運動の違いを明らかにした。また、金属装置によるアーチファクトの影響に研究に協力いただいた矯正用ブラケット装着患者の発音時における舌運動を、3 テスラの fMRI により動画撮影し、金属装置によるアーチファクトの影響について評価した結果、MRI 撮影のために、必ずしも金属製矯正装置を撤去する必要がないとの結果が得られた。

(3) 鼻閉モデルラット (基礎研究)

片側鼻閉モデルラットにおいて、健常ラットと比較して、甘味に対する嗜好率が低下した。

実験群、対照群のラット舌の形態計測の結果、舌の各部分の長さ、重量に有意差はなく、また有郭乳頭の幅や長さにも有意差は確認されなかった。一方、片側鼻閉ラットにおいて茸状乳頭数が有意に減少しており、免疫染色の結果、片側鼻閉ラットでは茸状乳頭および有郭乳頭における味蕾領域 (サイトケラチン 8 で免疫陽性反応となる領域) が有意に減少していた。

さらに、Gustducin および PLCβ2 を指標にした組織学的観察により、有郭乳頭の type 味細胞における構造変化が示唆された。

本研究結果から、鼻呼吸障害に伴う呼吸機能の変調が舌に存在する味覚受容体に退行性変化を及ぼし、味覚機能に影響を与える可能性が示唆された。

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 13 件)

Ozawa E, Honda EI, Parakonthon KN, Ohmori H, Shimazaki K, Kurabayashi T, Ono T, Influence of orthodontic appliance-derived artifacts on 3-T MRI movies, Prog Orthod, 査読有, 19 巻, 2018, 7

doi: 10.1186/s40510-018-0204-6.

Hsu JC, Watari T, Funaki Y, Kokai S, Ono T, Unilateral nasal obstruction induces degeneration of fungiform and circumvallate papillae in rats, J Formos Med Assoc, 査読有, 117 巻, 2018,

220-226
doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.013.
Kimura-Ueda K, Shimazaki K, Sugimoto K, Ono T, Influence of habitual breathing on taste sensation. *Orthod Waves*, 査読有, 77 巻, 2018, 24-30
doi: 10.1016/j.odw.2017.12.003.
Fukushima-Nakayama Y, Ono T, Hayashi M, Inoue M, Wake H, Ono T, Nakashima T. Reduced Mastication Impairs Memory Function, *J Dent Res*, 査読有, 96 巻, 2017, 1058-1066
doi:10.1177/0022034517708771.
Uchima Koecklin KH, Hiranuma M, Kato C, Funaki Y, Kataguchi T, Yabushita T, Kokai S, Ono T, Unilateral Nasal Obstruction during Later Growth Periods Affects Craniofacial Muscles in Rats, *Front Physiol*, 査読有, 7 巻, 2017, 669.
doi:10.3389/fphys.2016.00669.
Abe Y, Kato C, Uchima Koecklin KH, Okihara H, Ishida T, Fujita K, Yabushita T, Kokai S, Ono T, Unilateral nasal obstruction affects motor representation development within the face primary motor cortex in growing rats, *J Appl Physiol*(1985), 査読有, 122 巻, 2017, 1494-1503
doi:10.1152/jappphysiol.01130.2016
.
Sawada A, Usui N, Shimazaki K, Taira M, Ono T, The effects of cognitive behavioral therapy on experimental orthodontic pain, *Orthod Waves*, 査読有, 74 巻, 2015, 10-14
doi: 10.1016/j.odw.2014.12.001
Kita S, Oshima M, Shimazaki K, Iwai T, Omura S, Ono T, Computational Fluid Dynamic Study of Nasal Respiratory Function Before and After Bimaxillary Orthognathic Surgery With Bone Trimming at the Inferior Edge of the Pyriform Aperture, *J Oral Maxillofac Surg*, 査読有, 74 巻, 2016, 2241-2251
doi:10.1016/j.joms.2016.06.171.
Nunthayanon K, Honda E, Shimazaki K, Ohmori H, Inoue-Arai MS, Kurabayashi T, Ono T. Differences in Velopharyngeal Structure during Speech among Asians Revealed by 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging Movie Mode, *Biomed Res Int*, 査読有, 2015, 126264
doi: 10.1155/2015/126264.

Nunthayanon K, Honda E, Shimazaki K, Ohmori H, Inoue-Arai MS, Kurabayashi T, Ono T, Use of an advanced 3-T MRI movie to investigate articulation, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 査読有, 119 巻, 2015, 684-694
doi:10.1016/j.oooo.2015.03.003.
Nunthayanon K, Honda EI, Shimazaki K, Ohmori H, Inoue-Arai MS, Kurabayashi T, Ono T, A pilot study on characterization of articulatory movements during fricative /s/ sound in an anterior open bite subject: a tooth-visualized 3-T MRI movie evaluation, *J World Feder Orthod*, 査読有, 4 巻, 2015, 71-77
doi:10.1016/j.ejwf.2015.03.001
Uchima Koecklin KH, Kato C, Funaki Y, Hiranuma M, Ishida T, Fujita K, Yabushita T, Kokai S, Ono T, Effect of unilateral nasal obstruction on tongue protrusion forces in growing rats, *J Appl Physiol* (1985), 査読有, 118 巻, 1128-1135
doi:10.1152/jappphysiol.01152.2014
.
Hsu JC, Watari I, Ono R, Privatananupunt J, Mizumachi-Kubono M, Honda K, Ishida Y, Ono T. Degeneration of fungiform and circumvallate papillae following molar extraction in rats, *Acta Odontol Scand*, 査読有, 72 巻, 2014, 880-886
doi:10.3109/00016357.2014.920105.

〔学会発表〕(計 12 件)

小澤英里佳, 小澤常德, 大森浩子, 島崎一夫, 倉林亨, 小野卓史, 磁気共鳴脳血管画像診断における矯正歯科装置の影響, 第 76 回日本矯正歯科学会大会, 2017
任尔舒, 渡一平, 許瑞瑾, 井上カタジアンナ, 窪野真理子, 渡部徹郎, 小野卓史, 鼻呼吸障害が味覚に与える影響について, 第 76 回日本矯正歯科学会大会, 2017
木村佳世, 島崎一夫, 杉本久美子, 小野卓史, 習慣的口呼吸が味覚感受性に与える影響について, 第 82 回口腔病学会学術大会, 2017
Ozawa E, Honda E, Ohmori H, Shimazaki K, Kurabayashi T, Ono T, Influence of orthodontic appliance-derived artifacts on 3-T MRI movies, The 94th General Session & Exhibition of the

International Association for Dental Research, 2016
Hsu J, Watari I, Ono R, Mizumachi-Kubono M, Funaki Y, Kokai S, Ono T, Degeneration of fungiform and circumvallate papillae following molar extraction and unilateral nasal obstruction in rats, The 17th International Symposium on Olfaction and Taste, 2016
Ren E, Watari I, Hsu J, Mizumachi-Kubono M, Inoue K, Watabe T, Ono T, Unilateral nasal obstruction effects taste cell in circumvallate papillae in rats, The 17th International Symposium on Olfaction and Taste, 2016
Abe Y, Uchima Koecklin KH, Kato C, Kokai S, Ono T, Effects of nasal obstruction on development of the motor representation within the facial primary motor cortex in growing rats, The 92nd Congress of the European Orthodontic Society, 2016
Kimura K, Shimazaki K, Sugimoto K, Ono T, Influence of Habitual Mouth-breathing on Taste Sensation, The 35th Annual Meeting of the International Association for Dental Research Korean Division, 2016
阿部泰典, 加藤千帆, Uchima Koecklin KH, 沖原秀政, 石田宝義, 藪下忠親, 小海暁, 小野卓史, 成長期における鼻呼吸障害はラット大脳皮質一次運動野顔面領域の発達に影響を与える, 第75回日本矯正歯科学会大会, 2016
Uchima Koecklin KH, Kato C, Kataguchi T, Okihara H, Ishida T, Fujita K, Yabushita T, Kokai S, Ono T, Force changes of the tongue-protruding muscles after nasal obstruction during the growth period in rats, 第75回日本矯正歯科学会大会, 2016
渡壁賢三, 米満郁男, 池田侑平, 宮崎睦, 小野卓史, 成長期ラットの鼻呼吸障害に伴う血中酸素飽和度の低下は下顎骨形態に影響を与える, 第75回日本矯正歯科学会大会, 2016
Uchima Koecklin KH, 平沼摩耶, 加藤千帆, 舟木幸葉, 片口卓, 藪下忠親, 小海暁, 小野卓史, Unilateral nasal obstruction during later growth periods affects craniofacial function in rats, 第81回口腔病学会学術大会, 2016
Tang H, Yonemitsu I, Ikeda Y, Miyazaki

M, Shibata S, Ono T, Effect of unilateral nasal obstruction on morphology of jaw-closing muscles in growing rat, 第75回日本矯正歯科学会大会, 2016

〔図書〕(計 1 件)

監修 小野卓史, 小海暁, 執筆 細道純, 石田雄之, 臼見莉沙, 沖原秀政, 上杉俊輔, 池田侑平, 今村俊博, クインテッセンス出版, 矯正歯科のための重要 16 キーワード ベスト 320 論文 (トムソン・ロイターシリーズ), 2017, 204
ISBN : 978-4-7812-0579-3

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小野 卓史 (ONO, Takashi)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号 : 30221857

(2) 研究分担者

菅田 栄一 (HONDA, Eiichi)
徳島大学・大学院医歯学総合研究部 (歯学系)・教授
研究者番号 : 30192321

細道 純 (HOSOMICHI, Jun)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：00420258

渡 一平 (WATARI, Ippei)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・助教
研究者番号：10431941

(3)連携研究者
なし

(4)研究協力者
なし