

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861795

研究課題名(和文) ボツリヌス毒素誘発性の機能低下モデルを用いた形態成長と機能発達に関する統合的研究

研究課題名(英文) Effect of functional hypofunction following botulinum neurotoxin injections on craniofacial growth and development of masticatory function.

研究代表者

内海 大(UTSUMI, Dai)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員

研究者番号：80622604

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では顎口腔機能の低下が顎顔面領域に及ぼす影響について検討するため、ボツリヌストキシンの咀嚼筋投与にて顎口腔機能低下モデルマウスを構築し、咀嚼時の下顎運動および咀嚼筋活動記録を行った。

機能低下群において筋活動および顎運動軌跡は変化し、咬筋は食物の粉碎臼磨において下顎運動の安定に働くこと、側頭筋は粉碎臼磨距離を増加させるために下顎骨を後方牽引し、結果として咀嚼効率増加に働くことが示唆された。また、これらのことから、咀嚼筋の一部に障害が起こることで咀嚼様式全体に影響を及ぼすことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we use the mice model for evaluating the effect of muscle hypofunction following botulinum neurotoxin injections on the craniofacial morphology and masticatory function. Three-dimensional jaw movements and EMG of the masseter and temporalis muscles were recorded while mice were chewing.

In the hypofunction group, muscle activities and jaw movement trajectoryies were changed. We found that the masseter plays an important role in stabilizing the grinding path, and the temporalis plays a major role in retracting the mandible more posteriorly in the early phase of closing, extending the grinding path. Furthermore, these results suggest that a part of functional disorders affect other coordination of mastication.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯学 マウス ボツリヌストキシン

1. 研究開始当初の背景

食習慣をはじめとする生活様式の変化により、不正咬合をはじめとした顎顔面領域の形態・機能形成障害が急増している。しかしながら、病因、病態が不明確であり、治療方法の策定が困難である。我々は、これまで口腔運動疾患の病態発症機構解明のためのマウスによる動物モデルを確立し、軟食化モデルや不正咬合モデルを構築して、咀嚼・嚥下機能発達と障害のメカニズムを解明し、軟食化や不正咬合が咀嚼中枢(CPG)形成阻害や形態成長不全を引き起こすことを明らかにしてきた。軟食化や不正咬合の研究結果からは病態発症と機能低下との関連が強く示唆され、これより機能・形態形成メカニズムの全容解明には機能低下モデルを用いた病態検証が有効かつ最適な手法と考えられ得る。

2. 研究の目的

マウスに対して、咀嚼筋へのボツリヌストキシン投与を行うことで顎口腔機能低下モデルを構築し、機能低下により各咀嚼器官および咀嚼様式に引き起こされる影響を解明する。

3. 研究の方法

(1)3次元顎運動記録・筋活動計測：15週齢の雄性ICRマウスにおいて3次元運動記録用磁気センサユニットを頭蓋骨、顎運動標点磁石を下顎骨オトガイ下部に、筋活動記録用電極を咬筋、側頭筋、顎二腹筋、顎舌骨筋に装着する。3日間の回復期間後、無麻酔・無拘束下で固形ペレット摂取時の3次元顎運動(開閉、前後、左右)と筋活動の同時計測を行う。

(2)A型ボツリヌストキシン(ボトックス; グラクソ・スミスクライン社)をマウス咀嚼筋(両側咬筋・両側側頭筋)に筋注(0.1U)し、神経筋伝達を遮断、hypofunctionを惹起する。1日間の回復期間後、無麻酔・無拘束下で固形ペレット摂取時の3次元顎運動と筋活動の同時計測を再度行う。

(3)顎口腔機能計測データの解析

ボトックス注入前後の3次元顎運動記録・筋活動計測データを解析、評価を行う。

顎運動解析：咀嚼サイクルの各運動相時間、開口量、咬合滑走量、経路の安定性を算出する。筋活動は、活動期間、活動量積分値、持続時間を求める。

4. 研究成果

両側咬筋にボツリヌストキシンを注入した咬筋機能低下群、両側側頭筋にボツリヌストキシンを注入した側頭筋機能低下群において、3次元顎運動計測および筋活動記録を行った。

当初の予定通り、ボツリヌストキシンを注入した筋では咀嚼運動時の筋活動量および筋活動時間の減少がみられた。一方で機能低下していない方の筋の活動に増加は認められなかったことから、急性実験においては、それぞれの筋機能低下に対する他筋の補償は働かないことが示唆された。

顎運動については、咬筋機能低下群で咬合相における顎運動軌跡の安定性が低下した。(図1) また、側頭筋機能低下群では、マウスにおける食物粉碎臼磨期の下顎移動距離(L-CL excursion)が減少し、同時間も減少する傾向にあった。(図2)

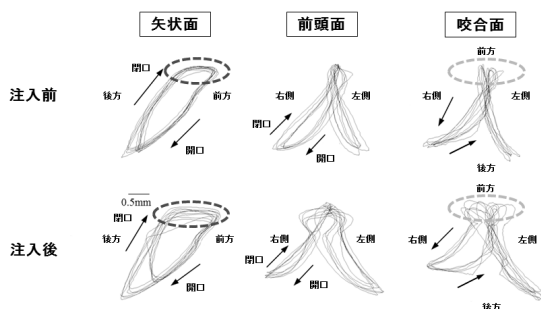


図1 咬筋機能低下群における下顎運動軌跡の比較

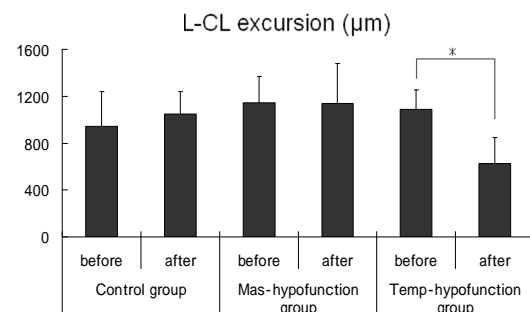


図2 各群における食物粉碎臼磨期の下顎移動距離比較

これらのことから、咬筋は食物の粉碎臼磨において下顎骨を安定させ咀嚼運動を最適化していること、側頭筋は粉碎臼磨距離を増加させるために下顎骨を後方牽引し、結果として咀嚼効率を増加させていることが示唆された。本研究結果から、咀嚼筋の一部に障害がおこることで咀嚼様式全体に影響を及ぼすことがわかった。また、障害が咀嚼機能形成過程もしくはそれ以前の時期に起こることで、機能・形態も含めた顎口腔器官全体に大きく影響す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1件)

Fujishita A, Koga Y, Utsumi D, Nakamura A, Yoshimi T, Yoshida N. Effects of feeding a soft diet and subsequent rehabilitation on the development of the masticatory function. J Oral Rehabil. 2015 Apr;42(4):266-74. doi:10.1111/joor.12248. Epub 2014 Oct 30. 査読 [有]

[学会発表](計3件)

吉見知子, 森内絵美, 藤下あゆみ, 中村文, 内海大, 吉見圭子, 古賀義之, 蔡吉陽, 吉田教明
マウスにおける閉口相での咬筋および側頭筋の協調運動のメカニズムについて. 第74回日本矯正歯科学会.(2015年11月18日~20日). 福岡県福岡市, 福岡国際会議場・マリンメッセ

吉見知子, 森内絵美, 藤下あゆみ, 中村文, 内海大, 吉見圭子, 古賀義之, 蔡吉陽, 吉田教明
ボツリヌス毒素注入後の咀嚼筋機能低下によるマウス咀嚼運動の変化. 第54回日本顎口腔機能学会学術大会.(2015年4月18日~19日). 鹿児島県鹿児島市, 鹿児島大学群元キャンパス学習交流プラザ

内海大, 濱中僚, 森内絵美, 吉見知子, 藤下あゆみ, 中村文, 古賀義之, 吉田教明
高精度ハイスピードカメラと動物実験用3DマイクロX線を用いたマウス下顎運動包括的解析システムの構築. 第73回日本矯正歯科学会.(2014年10月20日~

22日). 千葉県千葉市, 幕張メッセ

[図書](計0件)

[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

内海大 (UTSUMI, Dai)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学)・
客員研究員
研究者番号: 80622604

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし

(4)研究協力者
なし