

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05050

研究課題名(和文) 脳内神経伝達物質をターゲットとした摂食機能障害の病因・病態の解明とその治療戦略

研究課題名(英文) Investigation into etiology and pathology of eating disorder caused by neurotransmitter disorders and its treatment strategy

研究代表者

吉田 教明(YOSHIDA, Noriaki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：40230750

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：神経伝達物質を投与した際の顎運動制御メカニズムの解明に関して、GABAアンタゴニストのピククリンを投与すると、顎運動に関しては、開口量や側方移動量、咬合相における前方滑走距離などすべての運動パラメータが増加し、筋活動については、咬筋、顎二腹筋ともに増強された。一方、GABAアゴニストのムシモールを投与すると、顎運動、筋活動ともに逆の結果が得られた。以上より、神経伝達物質を介した情報伝達機序が咀嚼・顎口腔領域の運動調節に重要な役割を果たすことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The control mechanism of oral motor behavior associated with implication of neurotransmitters during mastication was investigated. When bicuculline - GABAA receptor antagonist was administered, jaw movement parameters such as gape size, lateral excursion and late-closing excursion during the occlusal phase were increased. Activities of the masseter and digastric muscles were enhanced. On the other hand, When muscimol - GABAA receptor agonist was administered, all the jaw movement parameters were decreased, and activities of the masseter and digastric muscles were also decreased. In the present study, It was suggested that The ordinary control mechanism of neurotransmitter plays an important role in regulating the motor coordination between opening and closing and muscles.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：咀嚼 摂食障害 神経伝達物質 顎運動 筋活動

1. 研究開始当初の背景

現代において、摂食機能に障害を有する児童が増加傾向にあるとの報告があり、発育期における咀嚼・嚥下機能の発達や障害発症のメカニズムについての研究が注目されている。一方、加齢や脳神経疾患に付随する摂食・嚥下障害が急増していることも周知の事実である。これまでも、咀嚼・嚥下機能の評価や診断法の開発が進められてきたが、顎口腔領域の運動を司る神経筋機構の複雑さゆえに、摂食機能障害に対しての決定的な治療法が確立されていないのが現状である。一生涯にわたり「口から食べる楽しみ」「生きる喜び」を維持することが、高齢化社会を迎え喫緊の課題であり、咀嚼・嚥下障害の病態発症機構を解明し、診断・治療へ応用する取組が求められている。

摂食機能障害の病因・病態を解明するためには、生きた実験動物を対象に、無麻酔・無拘束下での詳細な運動記録を継続的に観察する新たな実験系の構築が不可欠である。われわれは、世界に先駆けて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、遺伝子改変マウスや液状飼料で飼育した軟食化マウスを用いて、咀嚼・嚥下機能発達と障害のメカニズムの解明を試みてきた。口腔領域の感覚受容器からの情報は三叉神経中脳路核にインプットされるが、このニューロンには、GABA_A 受容体が多く発現しており、咀嚼機能の調節に何らかの役割を果たしていると考えられている。これまで構築したシステムを用いて、脳内神経伝達物質が咀嚼・嚥下運動制御に果たす役割を解明し、咀嚼・嚥下障害の診断・治療へ応用するという着想に至った。

2. 研究の目的

中枢神経系への GABA 入力が咀嚼・嚥下運動制御に重要な役割を果たすか？すなわち、咀嚼・嚥下運動の神経機構への GABA シグナリングの変調が運動機能障害をもたらすという仮説を検証すること、薬物療法が摂食機能障害の治療ストラテジーとして有効か？について検証することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 本研究に先立ち、顎運動ならびに舌運動、筋活動などの生体情報を同時計測する多元的機能解析システムを構築することとした。まず、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 CT を組み合わせた 6 自由度顎運動解析システムを開発した。本システムにより、従来の光学式運動計測装置では計測できなかった、下顎頭などの生体内部の解剖学的解析点における三次元顎運動計測が可能となった。

(2) 中枢神経系への GABA 入力摂食機能にどのような影響を及ぼすかについて検討した。

4. 研究成果

(1) モーション・キャプチャー法により記録

した顎運動データとマウス顎骨のマイクロ X 線 CT 画像より構築した形態データを統合する、すなわちマウス下顎骨各解析点と 4 標点との解剖学的位置関係を記録した。マイクロ CT より構築した 3 次画像座標系からモーションキャプチャーシステム座標系へマーカー座標を座標変換することで、下顎骨上の任意の点における運動経路を視覚化した(図 1、2)。

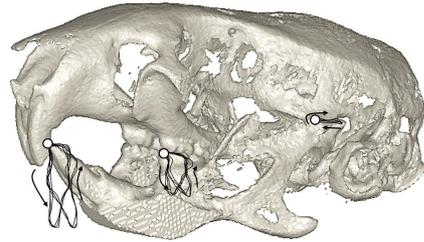


図 1 三次元構築した顎運動軌跡

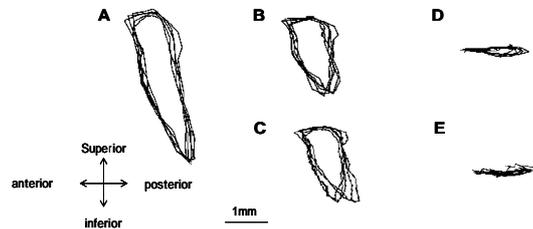


図 2 切歯、臼歯、下顎頭における三次元顎運動軌跡 (矢状面投影映像)

A; 切歯点、B,C: 臼歯咬頭点、D,E: 顎頭点

(2) 神経伝達物質を投与した際の顎運動制御メカニズムの解明に関して、GABA アンタゴニストのピククリンを投与すると、顎運動に関しては、開口量や側方移動量、咬合相における前方滑走距離などすべての運動パラメータが増加し(図 3)、筋活動については、咬筋、顎二腹筋ともに増強された(表 1)。

ピククリン投与前



ピククリン投与後



図 3 ピククリン投与前後の顎運動軌跡の変化

表1 ビックリン投与前後の筋活動量の変化

右側顎二腹筋 EMG area (AD/units)		右側咬筋 EMG area (AD/units)		左側咬筋 EMG area (AD/units)	
投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
0.0045	0.0063	0.0024	0.0036	0.0019	0.0041

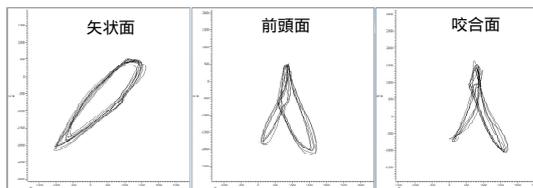
咀嚼周期に関しては、ビックリン投与前後の Total cycle duration 全周期時間、開口相時間、閉口相時間、顎開口量を調べた(表1)。ビックリン投与後には、全周期時間の延長がみられ、咀嚼リズムに変調を受けることが示された。全周期時間の延長の要因としては、閉口相時間の延長が考えられた。逆に、顎開口量が増加したにもかかわらず、開口相時間の延長はみられなかった。

表2 ビックリン投与前後の咀嚼周期時間の変化

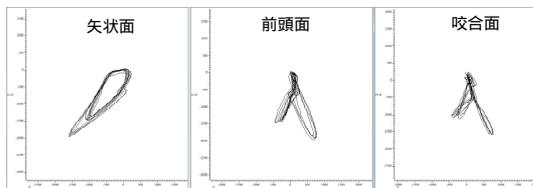
Cycle duration (m)		開口相 (ms)		閉口相 (ms)		開口量 (μm)	
投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
231.6	299.1	98.5	100.3	133.0	198.8	2469	2956

一方、GABA アゴニストのムシモールを投与すると、顎運動、筋活動ともに逆の結果が得られた。すなわち、顎運動に関しては、開口量や側方移動量、咬合相における前方滑走距離などすべての運動パラメータが減少し、筋活動については、咬筋、顎二腹筋ともに低下した(図4)。

ムシモール投与前



ムシモール投与後



以上より、神経伝達物質を介した情報伝達機序が咀嚼・顎口腔領域の運動調節に重要な役割を果たすこと、GABA 神経伝達系の異常が咀嚼運動制御に障害を引き起こすことから、脳内神経伝達物質をターゲットとした薬物療法が摂食機能障害に対して有効であ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23件)

1. Yoshimi T, Koga Y, Nakamura A, Fujishita A, Kohara H, Moriuchi E, Yoshimi K, Tsai CY, Yoshida N. Mechanism of motor coordination of masseter and temporalis muscles for increased masticatory efficiency in mice. J Oral Rehabil. 44(5): 363-374, 2017. 査読有
2. Kondo T, Hotokezaka H, Hamanaka R, Hashimoto M, Nakano-Tajima T, Arita K, Kurohama T, Ino A, Tominaga J, Yoshida N: Types of tooth movement, bodily or tipping, do not affect the displacement of the tooth's center of resistance but do affect the alveolar bone resorption. Angle Orthod. 87(4):563-569, 2017. 査読有
3. Kurohama T, Hotokezaka H, Hashimoto M, Tajima T, Arita K, Kondo T, Ino A, Yoshida N: Increasing the amount of corticotomy does not affect orthodontic tooth movement or root resorption, but accelerates alveolar bone resorption in rats. Eur J Orthod. 39(3): 277-286, 2017. 査読有
4. Nagoya K, Nakamura S, Ikeda K, Onimaru H, Yoshida A, Nakayama K, Mochizuki A, Kiyomoto M, Satoh F, Kawakami H, Takahashi K, Inoue T. Distinctive features of Phox2b-expressing neurons in the reticular formation dorsal to the trigeminal motor nucleus. Neuroscience. 358: 211-226, 2017. 査読有
5. Hamanaka R, Yamaoka S, Nguyen Anh T, Tominaga J, Koga Y, Yoshida N: Numeric simulation model for long-term orthodontic tooth movement with contact boundary conditions using the finite element method. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 152(5):601-612, 2017. 査読有
6. Matsuda K, Nakamura S, Nonaka M, Mochizuki A, Nakayama K, Iijima T, Yokoyama A, Funahashi M, Inoue T. Premotoneuronal inputs to early developing trigeminal motoneurons. J Oral Biosci. 59 (2):96-103, 2017. 査読有
7. Yoneshima E, Okamoto K, Sakai E, Nishishita K, Yoshida N, Tsukuba T: The Transcription factor EB (TFEB) regulates osteoblast differentiation through ATF4/CHOP-dependent pathway. J Cell Physiol. 231(6): 1321-33, 2016. 査読有
8. Sumi M, Koga Y, Tominaga J, Hamanaka R,

- Ozaki H, Chiang PC, Yoshida N: Innovative design of closing loops producing an optimal force system applicable in the 0.022-in bracket slot system. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 150 (4): 968-978, 2016. 査読有
9. Ohba S1, Kawasaki T, Hashimoto M, Yoshida N, Ashina I : A case of aspiration pneumonia after mandibular osteotomy with genioplasty. *J Craniofac Surg* 27:e356-e358, 2016. 査読有
 10. Arita K, Hotokezaka H, Hashimoto M, Nakano-Tajima T, Kurohama T, Kondo T, Darendeliler MA, Yoshida N: Effects of diabetes on tooth movement and root resorption after orthodontic force application in rats. *Orthod Craniofac Res.* 19(2):83-92, 2016. 査読有
 11. Tachikawa S, Nakayama K, Nakamura S, Mochizuki A, Iijima T, Inoue T. Coordinated Respiratory Motor Activity in Nerves Innervating the Upper Airway Muscles in Rats. *PLoS One.* 11(11):e0166436, 2016. 査読有
 12. Nagata S, Nakamura S, Nakayama K, Mochizuki A, Yamamoto M, Inoue T. Postnatal changes in glutamatergic inputs of jaw-closing motoneuron dendrites. *Brain Res Bull.* 127: 47-55, 2016. 査読有
 13. Ikawa Y, Mochizuki A, Katayama K, Kato T, Ikeda M, Abe Y, Nakamura S, Nakayama K, Wakabayashi N, Baba K, Inoue T. Effects of citalopram on jaw-closing muscle activity during sleep and wakefulness in mice. *Neurosci Res.* 13:48-55, 2016. 査読有
 14. 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.* 42 (4) :266-74, 2015. 査読有
 15. Shimada-Sugawara M, Sakai E, Okamoto K, Fukuda M, Izumi T, Yoshida N, Tsukuba T: Rab27A regulates transport of cell surface receptors modulating multinucleation and lysosome-related organelles in osteoclasts. *Sci Rep.* 2015 Apr 16; 5: 9620. doi: 10.1038/srep09620. 査読有
 16. Yoshimatsu M, Kitaura H, Fujimura Y, Kohara H, Morita Y, Yoshida N: IL-12 inhibits lipopolysaccharide stimulated osteoclastogenesis in mice. *J Immunol Res.* 2015;2015:214878. doi: 10.1155/2015/214878. 査読有
 17. Matsunaga J, Watanabe I, Nakao N, Watanabe E, Elshahawy W, Yoshida N: Joining characteristics of titanium-based orthodontic wires connected by laser and electrical welding methods. *J Mater Sci Mater Med.* 2015 Jan; 26 (1) :5391. doi: 10.1007/s10856-015-5391-9. 査読有
 18. Chiang PC, Koga Y, Tominaga J, Ozaki H, Hamanaka R, Sumi M, Yoshida N: Effect of gable bend incorporated into loop mechanics on anterior tooth movement: Comparative study between en masse retraction and two-step retraction. *Orthod Waves.* 74(3) : 55-61, 2015. 査読有
 19. Yanagida H, Koga Y, Rokutanda H, Tominaga J, Yoshida N: Qualitative and quantitative evaluation of central incisor movement by integration of three-dimensional images of dental cast and cephalogram. *Orthod Waves.* 74(3) : 62-68, 2015. 査読有
 20. Rokutanda H, Koga Y, Yanagida H, Tominaga J, Fujimura Y, Yoshida N: Effect of power arm on anterior tooth movement in sliding mechanics analyzed using a three-dimensional digital model. *Orthod Waves.* 74(4) :93-98, 2015. 査読有
 21. Katayama K, Mochizuki A, Kato T, Ikeda M, Nogawa Y, Nakamura S, Nakayama K, Wakabayashi N, Baba K, Inoue T. Dark/light transition and vigilance states modulate jaw-closing muscle activity level in mice. *Neurosci Res,* 101:24-31, 2015. 査読有
 22. Gemba C, Nakayama K, Nakamura S, Mochizuki A, Inoue M, Inoue T. Involvement of histaminergic inputs in the jaw-closing reflex arc. *J Neurophysiol,* 113(10):3720-35, 2015. 査読有
 23. Maruyama N, Shibata Y, Mochizuki A, Yamada A, Maki K, Inoue T, Kamijo R, Miyazaki T. Bone micro-fragility caused by the mimetic aging processes in -klotho deficient mice: In situ nanoindentation assessment of dilatational bands. *Biomaterials,* 47:62-71, 2015. 査読有
- [学会発表](計 16 件)
1. Yoshimi T, Yasuda G, Moriuchi E, Fujishita A, Kohara H, Hamanaka R, Koga Y, Yoshida Y: Coordination of masticatory muscles and jaw movement in six-degrees of freedom depending on food texture during mastication in mice. The 11th Asian Pacific Orthodontic Conference, Boracay, Philippine, March 5-7, 2018.

2. Shimono S, Teshima R, Nakamura S, Nakayama K, Mochizuki A, Ikeda M, Inoue T. Postnatal change of glutamatergic synaptic transmission in the jaw-closing and jaw-opening motoneurons. 第 95 回日本生理学会大会, 2018 年 3 月 29 日, 高松.
 3. Yoshimi T, Koga Y, Yoshida N: Biomechanical strategy for uprighting of impacted mandibular molar using temporary anchorage devices. 30h Taiwan Association of Orthodontists (TAO) Resident Meeting, Kaohsiung, Taiwan, December 8, 2017.
 4. Mochizuki A, Ikawa Y, Kato T, Ikeda M, Nakamura S, Nakayama K, Baba K, Inoue T. The effects of Citalopram on the masseter muscle activity during non-REM sleep in mice. The 6th Annual International Institute for Integrative Sleep Medicine (IIIS) Symposium, Tokyo, December 14, 2017.
 5. Dantsuji M, Nakamura S, Mochizuki A, Nakayama K, Kiyomoto M, Ozeki Masahiko, Inoue T. Activation of serotonin 2A receptor modulates NMDA receptor-mediated glutamate responses via Src in dendrites of rat jaw-closing motoneurons. 第 94 回日本生理学会大会, 2017 年 3 月 28 日, 浜松.
 6. Mochizuki A, Ikeda M, Nakamura S, Nakayama K, Inoue T. The effect of citalopram administration on the occurrence of vigilance states in the mouse model of depression. The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (JADR), Tokyo, November 18, 2017.
 7. 森内絵美, 吉見知子, 藤下あゆみ, 中村文, 小原悠, 濱中僚, 古賀義之, 吉田教明: モーションキャプチャーを応用した 6 自由度顎運動計測システムを用いた多点同時解析, 第 75 回日本矯正歯科学会大会, 2016 年 11 月 7-9 日, 徳島.
 8. 森内 絵美, 吉見 知子, 藤下 あゆみ, 中村 文, 濱中 僚, 古賀 義之, 吉田 教明: モーションキャプチャーを用いた小動物 6 自由度顎運動解析システムの開発. 日本顎口腔機能学会第 56 回学術大会, 2016 年 4 月 23-24 日, 川越.
 9. Mochizuki A, Katayama K, Kato T, Ikawa Y, Ikeda M, Nakamura S, Nakayama K, Baba K, Inoue T. The effects of dark/light transition and sleep-wake cycles on jaw-closing masseter muscle activity level in mice. 5th Annual International Institute for Integrative Sleep Medicine (IIIS) Symposium, Shinagawa, December 12, 2016.
 10. Dantsuji M, Nakamura S, Mochizuki A, Nakayama K, Kiyomoto M, S. K. Park, Y. J. Bae, Ozeki M, Inoue T. Serotonin modulates NMDA receptor-mediated glutamate responses through 5-HT2A receptors in dendrites of rat jaw-closing motoneurons. 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A. November 15, 2016.
 11. 安田豪, 森内絵美, 吉見知子, 藤下あゆみ, 小原悠, 濱中僚, 古賀義之, 吉田教明: モーションキャプチャーを用いた 6 自由度顎運動計測システムの改良と測定精度, 第 76 回日本矯正歯科学会学術大会, 2015 年 10 月 18-20 日, 札幌.
 12. 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学術大会, 2015 年 11 月 18-20 日, 福岡.
 13. 森内絵美, 吉見知子, 藤下あゆみ, 中村文, 内海 大, 古賀義之, 吉田教明: ハイスピードカメラと 3D マイクロ X 線 CT を用いた小動物 6 自由度顎運動解析システムの構築. 第 74 回日本矯正歯科学会学術大会, 2015 年 11 月 18-20 日, 福岡.
 14. 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: ポツリヌストキシン注入後の咀嚼筋機能低下によるマウス咀嚼運動の変化. 日本顎口腔機能学会第 54 回学術大会, 2015 年 4 月 18-19 日, 鹿児島.
 15. Nakayama K, Gemba C, Nakamura S, Mochizuki A, Inoue M, Inoue T. Presynaptic histaminergic inhibition of synaptic transmission from mesencephalic trigeminal afferents to masseter motoneurons in juvenile rats. Society for Neuroscience 45th annual meeting, Chicago October 20, 2015.
 16. Nakamura S, Nagata S, Nakayama K, Mochizuki A, Kiyomoto M, Yamamoto M, Inoue T. Developmental changes of dendritic properties in rat jaw-closing motoneurons. NANOSYMPOSIUM; Oral motor and speech, Society for Neuroscience 45th annual meeting, Chicago, October 17, 2015.
- 〔図書〕(計 2 件)
1. 吉田教明: 歯の動揺度の機能診断, 新よくわかる顎口腔機能, 日本顎口腔機能学会編 55-56, 医歯薬出版, 東京, 2017.
 2. 古賀義之, 吉田教明: 歯の変位測定, 新よくわかる顎口腔機能, 日本顎口腔機能学会編 209-210, 医歯薬出版, 東京,

2017.
〔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

吉田 教明 (YOSHIDA, Noriaki)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・
教授
研究者番号：40230750

(2) 研究分担者

古賀 義之 (KOGA, Yoshiyuki)
長崎大学・病院(歯学系)・講師
研究者番号：50175329

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

中村 文 (NAKAMURA, Aya)
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：50711959

藤下 あゆみ (FUJISHITA, Ayumi)
長崎大学・病院(歯学系)・医員
研究者番号：30755723

吉見 知子 (YOSHIMI, Tomoko)
長崎大学・病院(歯学系)・医員
研究者番号：20805973

井上 富雄 (INOUE, Tomio)
昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：70184760

(3) 連携研究者

伊藤公成 (ITOU, Kousei)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・
教授
研究者番号：00332726