

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04373

研究課題名(和文) 光操作技術を用いた咀嚼筋活動制御におけるセロトニン神経系の役割の解明

研究課題名(英文) Investigation of role of serotonergic neurons in regulation of masseter muscle activity using optogenetics

研究代表者

井上 富雄 (Inoue, Tomio)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：70184760

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：セロトニン(5-HT)は様々な運動機能を調節する。三叉神経運動核や三叉神経中脳路核(MesV)も5-HTの入力を受けるが、5-HTが顎運動にどのように影響するかは不明である。そこで、パッチクラップ記録を用いて咬筋運動ニューロン(MMN)に対する5-HTの効果を解析した。5-HTはMMNの樹状突起上の5-HT_{2A}受容体を活性化し、NMDA受容体の機能を亢進した。また、シナプス前細胞の5-HT_{1B}受容体は、MesVからMMNへの興奮性シナプス入力を抑制することが明らかになった。さらに、チャネルロドプシン2を5-HT神経に発現させたマウスを用いて、咀嚼時に5-HT神経を刺激すると咀嚼運動が促進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特色は、セロトニンが神経細胞に対してどのような役割があるのかを解析したうえで、セロトニン神経特異的に活動を制御することができる光操作技術を、私たちが開発した独自の実験モデルに適用することで、セロトニンの役割を細胞レベルから個体レベルまで解析する点にある。本研究結果から、セロトニン神経系による咀嚼筋活動調節の詳細が明らかになり、さらには、セロトニン神経系の活動を特異的に操作することで、咀嚼の機能低下の治療やブラキシズムの治療につながれば、社会的意義は非常に大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Various motor behaviors are modulated by serotonin (5-HT). While it is known that both the trigeminal motor nucleus and mesencephalic trigeminal nucleus (MesV) receive serotonergic inputs, it remains unclear how 5-HT affects jaw movement. We examined the effects of 5-HT on masseter (jaw-closing) motoneurons (MMNs) in Wistar rat brainstem slice preparations using a whole-cell recording technique. Activation of 5-HT_{2A} receptors enhanced the function of NMDARs in MMN dendrites and presynaptic 5-HT_{1B} receptors were shown to be involved in inhibition of excitatory synaptic inputs from MesV afferents to MMNs. Our results indicate that optogenetic activation of serotonergic neurons during mastication may promote masticatory movements.

研究分野：神経科学

キーワード：セロトニン 咀嚼 光遺伝学 三叉神経運動ニューロン 樹状突起 5-HT_{2A}受容体 GluN2Aサブユニット 5-HT_{1B}受容体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会のわが国では、高齢者が住み慣れた地域で、自分らしい暮らしを人生の最期まで続けることができる社会システムの構築が進められている(厚生労働省 地域包括ケアシステム)。高齢者が自宅で暮らし続けるには、健全な咀嚼機能を保つことが極めて重要な意味を持つ。しかし、咀嚼を制御する神経メカニズムはほとんど明らかでない。咀嚼の制御機構を解明し、高齢者の咀嚼機能を維持する方法および機能低下時の治療法の開発が求められている。

セロトニン神経は脳幹の縫線核に存在し、その出力を中枢神経系全体に送る。セロトニン神経系は摂食行動や睡眠・覚醒リズムを含む、多様な中枢神経機能の調節に関わるとされている (Perrier et al. *Curr Pharm Des*, 2013)。咀嚼などのリズムカルなパターン運動が起こると縫線核ニューロンの活動が上昇し (Jacobs et al. *Brain Res Rev*, 2002) 縫線核を電気刺激すると咀嚼筋運動ニューロンにセロトニン性の興奮性シナプス後電位が誘発される (Nagase et al. *J Comp Neurol*, 1997)。これらのことから咀嚼時にはセロトニン神経系が働いて閉口筋活動を増大させると推察される。このことは、セロトニン神経系をうまく機能させれば、咀嚼の機能低下を補える可能性を示している。しかし、セロトニン神経がどのように活動して咀嚼を調節するのか、これまでの研究手法では調べることができなかった。

2. 研究の目的

(1) 三叉神経運動ニューロン樹状突起へのグルタミン酸入力に対するセロトニンの効果を検討
閉口筋は咀嚼、吸啜、嚥下、発話など様々な口腔機能に関与するため、その収縮力は広い範囲で調節される。これらの運動を遂行するための運動指令は、主として興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸によって閉口筋運動ニューロンに伝えられる。

縫線核に存在するセロトニン (5-HT) ニューロンは、さまざまな運動機能を調節する (Perrier J and Cotel F, 2015)。閉口筋運動ニューロンも 5-HT ニューロンからの入力を受け (Kolta A, et al. 1993)、咀嚼などの顎運動制御に関与する可能性が報告されているが (Fornal CA, et al. 1996)、その詳細なメカニズムは不明である。

そこで本研究では、ラット脳幹スライス標本を用い、咬筋運動ニューロンの樹状突起にレーザー光を利用したグルタミン酸の微量投与を行い、誘発された脱分極応答に対する 5-HT の効果を解析した。

(2) 三叉神経運動ニューロンへの感覚情報の入力にセロトニンがどのように関与するかを明らかにする。

咀嚼時には、食物の硬さ、大きさ、食感に応じて咀嚼筋の活動を微調整する必要がある。口腔顎顔面組織からの感覚信号は、この筋収縮の微細な調節に不可欠である。閉口筋を支配する三叉神経運動ニューロンには、筋の長さや歯根膜への圧力の情報を伝える一次感覚神経線維からの信号が、直接に、または介在ニューロンを介して入力することが知られている。大脳皮質の電気刺激によって誘発した咀嚼では、これらの求心性入力の増加により咬筋の活動が亢進し (Morimoto et al. 1989; Hidaka et al. 1999)、両側の歯根膜求心性線維の切断と一次求心性線維の細胞体が存在する三叉神経中脳路核の破壊をすると、咬筋活動の亢進がほぼ完全に消失する (Morimoto et al. 1989)。また、食物を咀嚼する際には、両側の歯根膜求心性線維からの入力を阻害することで咬筋活動は低下するが、顔面の皮膚感覚を遮断しても咬筋活動は低下しない (Inoue et al. 1989) ことから、咀嚼力の調節には固有感覚が重要であることが示唆される。

多くの組織学的研究により、セロトニン神経の軸索が三叉神経運動核のみならず三叉神経中脳路核を密に投射していることが示されている。脳スライス標本を用いたいくつかの研究では、運動ニューロンの活動電位発生後の過分極を抑制することで静止膜電位を脱分極させ、ニューロンの興奮性を高めることが報告されている (Hsiao et al. 1997; Inoue et al. 1999)。さらに、麻酔下のモルモットでは、セロトニンを投与すると、咬筋運動ニューロンと顎二腹筋運動ニューロンの両方において、グルタミン酸により誘発される活動電位が促進された (Kurasawa et al. 1990)。このように、三叉神経運動ニューロンへのセロトニン作動性入力は主に興奮作用を示す可能性が高い。しかし、セロトニンが三叉神経中脳路核ニューロンから咬筋運動ニューロンへのシナプス入力をどのように制御しているかは不明である。そこで本研究では、ラット脳幹スライス標本を用いて、三叉神経中脳路核ニューロンから咬筋運動ニューロンへの固有感覚入力にセロトニンによりどのような影響を受けるか検討した。

(3) 自由行動下での咀嚼運動に対するセロトニン神経の影響を検討

上記のようにセロトニンは顎運動制御に関与する可能性は高いと考えられるが、セロトニン神経系が実際の咀嚼に影響しているのか、しているとすれば、どのように咀嚼パターンを変化させているのかについては、依然不明である。そこで近年開発されたオプトジェネティクス (光遺伝学) を利用しセロトニン神経のみを任意のタイミングで刺激することで自由行動下マウスの咀嚼運動に対するセロトニン神経の影響を解析した。

3. 研究の方法

(1) 実験 1

生後 2~5 日齢の Wistar 系ラットを用いた。イソフルラン麻酔下で蛍光トレーサーである dextran tetramethylrhodamine lysine (DRL) を咬筋に注入し、咬筋を支配する運動ニューロンを逆行性軸索輸送により標識した。DRL を注入してから 2~3 日後、イソフルラン深麻酔下で脳幹を摘出し、三叉神経運動核を含む前頭断脳幹スライス標本 (厚さ 400 μM) を作製した。蛍光顕微鏡を用いて同定した咬筋運動ニューロンからホールセルパッチクランプ記録を行った。あらかじめスライス標本に灌流投与した MNI-caged L-glutamate (300 μM or 1 mM) に波長 365 nm の窒素パルスレーザーまたは、730 nm の 2 光子励起レーザーを咬筋運動ニューロンの樹状突起に照射して局所的にグルタミン酸を解離させた。解離したグルタミン酸によって誘発された脱分極応答に対して、セロトニンの灌流液への投与あるいは樹状突起への微量投与を行いその影響を解析した。

(2) 実験 2

実験は生後 8-12 日齢の Wistar 系ラットを用いて行った。実験 1 と同様に咬筋運動ニューロンを同定し、厚さ 500 μm の前頭断脳幹スライス標本を作製して、人工脳脊髄液灌流下に保持した。蛍光装置付き微分干渉顕微鏡観察下にて、蛍光標識された咬筋運動ニューロンの細胞体からホールセルパッチクランプ法を用いて神経活動を記録した。三叉神経中脳路核ニューロンの軸索が通る三叉神経線維を同心円微小電極を用いて電気刺激し、三叉神経中脳路核ニューロンから咬筋運動ニューロンへのシナプス入力による応答であるシナプス後電位を咬筋運動ニューロンにおいて記録した。シナプス後電位のうち興奮性の成分のみを記録するために、グリシン受容体拮抗薬であるストリキニン (10 μM) と GABA_A 受容体拮抗薬である SR-95531 を灌流液に加えられた状態で実験を行った。セロトニン (0.1-1000 μM) を灌流投与し、興奮性シナプス後電位に与える影響を調べた。また、関与するセロトニン受容体を明らかにするために、セロトニン受容体作動薬および拮抗薬の効果も調べた。さらに受容体の存在部位を調べるために、テトロドトキシン (0.5 μM) 存在下で微小興奮性シナプス後電流を記録し、セロトニン受容体作動薬の効果も調べた。

(3) 実験 3

チャンネルロドプシン 2 (ChR2) をセロトニン神経特異的に発現させた Tph2-ChR2 トランスジェニックマウスを作製し、背側縫線核の部位に光ファイバーを設置し、動物が自由に咀嚼運動を行っているときの閉口筋 (咬筋) の筋電図記録を行った。24 時間の絶食後、0.2 g の固形飼料を与え、咀嚼開始時から 1 mW の強度で 1 秒間の光照射を 1 分間隔で行い、咀嚼運動時の咀嚼筋活動パターンの変化を解析した。

4. 研究成果

(1) 実験 1

記録ニューロンを囲うように凹型に設定した 39 個の格子の中心点にレーザーを照射した。樹状突起上でのグルタミン酸解離によって、短潜時の脱分極応答 (グルタミン酸応答) が誘発された。5-HT (10 μM) を灌流投与すると、膜電位は上昇し、レーザー照射によるグルタミン酸応答の振幅は増大、または活動電位が誘発された。電位依存性 Na⁺チャンネル拮抗薬のテトロドトキシン (1 μM) 存在下で 5-HT を投与すると活動電位は抑制されたが、グルタミン酸応答は増大した。

関与する 5-HT 受容体を調べるために、5-HT_{2A} 受容体刺激薬 (TCB-2, 10 μM) を投与したところ、グルタミン酸応答は増大した。一方、5-HT_{2B} 受容体刺激薬 (BW723C86, 10 μM) または、5-HT_{2C} 受容体刺激薬 (MK212, 10 μM) 投与では、グルタミン酸応答に変化は認められなかった。さらに、5-HT_{2A/2C} 受容体拮抗薬 (ketanserin, 2 μM) 存在下では 5-HT によるグルタミン酸応答の増強効果は抑制された。

5-HT によるグルタミン酸応答増大に関与するグルタミン酸受容体について解析した。グルタミン酸受容体の 1 種である NMDA 受容体に対する拮抗薬 (APV, 20 μM) をあらかじめ投与しておく、5-HT を投与してもグルタミン酸応答は増大しなかった。一方、別のグルタミン酸受容体の AMPA 受容体に対する拮抗薬 (NBQX, 10 μM) の存在下では 5-HT 投与によるグルタミン酸応答の増大に変化はなかった。

5-HT 受容体の細胞内シグナルの一つである Src の関与について解析した。Src 抑制剤 (PP2, 4 μM) 存在下では 5-HT 投与によるグルタミン酸応答の増大効果は抑制された。さらに、ウエスタンブロット解析の結果から、5-HT 投与によって三叉神経運動核の Src の活性化レベルが増加し、セロトニンは Src を介して NMDA 受容体のサブユニット GluN2A をリン酸化レベルが増加することが明らかになった。

高度な空間分解能を有する 2 光子励起レーザー顕微鏡を用いて閉口筋運動ニューロンの樹状突起を可視化し、樹状突起の限局した領域に 2 光子励起によってグルタミン酸応答を誘発し、微小ガラス電極から微量投与した TCB-2 の効果を解析した。グルタミン酸応答を誘発した樹状突

起上から 60 μm 以上離れた樹状突起や細胞体に TCB-2 を局所投与してもグルタミン酸応答に変化はみられず、セロトニンによるグルタミン酸応答の増強には、グルタミン酸受容体とその近傍の 5-HT_{2A} 受容体の両方の活性化が必要であることを明らかになった。電子顕微鏡を用いて、NMDA 受容体と 5-HT_{2A} 受容体の分布を観察したところ、三叉神経運動ニューロン樹状突起上に両者が近接し存在することが明らかとなった。

これらの結果からセロトニン入力の有無で閉口筋運動ニューロンの出力が大きく変化することが示され、セロトニン入力閉口筋に発生する張力の調節メカニズムの一端を担うと考えられる。

(2) 実験 2

三叉神経線維の電気刺激により咬筋運動ニューロンに誘発された興奮性シナプス後電位の振幅は、セロトニンの灌流投与により減少した。その減少率はセロトニンの濃度に依存していた。これにより、セロトニンは三叉神経中脳路核から咬筋運動ニューロンへの興奮性のシナプス入力を抑制することが明らかとなった。セロトニンは三叉神経運動ニューロン自体には興奮性の効果を示すことが報告されてきたが、それとは反対に三叉神経運動ニューロンへの固有感覚の入力には抑制性の効果を示すことが初めて明らかとなった。

セロトニン受容体の中では、5-HT₁ サブファミリーが抑制性の効果をもたらすことが知られている。そこで、そのサブタイプである 5-HT_{1A} と 5-HT_{1B} 受容体が、三叉神経中脳路核から咬筋運動ニューロンへのシナプス入力の抑制に関与しているかを調べた。その結果、5-HT_{1A} 受容体作動薬である 8-OH-DPAT (1 μM) は興奮性シナプス後電位に影響を与えず、5-HT_{1A} 受容体拮抗薬である WAY-100635 (1 μM) もセロトニンによる興奮性シナプス後電位の抑制に影響を与えなかった。一方で、5-HT_{1B} 受容体作動薬である CP-93129 (0.1 μM) の投与では、セロトニンの投与時と同様に、興奮性シナプス後電位の振幅が減少した。また、セロトニンによる興奮性シナプス後電位の抑制は、5-HT_{1B} 受容体拮抗薬である SB-224289 (10 μM) の投与によって消失した。これにより、三叉神経中脳路核から咬筋運動ニューロンへのシナプス入力のセロトニンによる抑制には 5-HT_{1B} 受容体に関与していることが明らかとなった。

40 ms の刺激間隔で 2 回の連続刺激を三叉神経線維に対して行ったところ、2 回の連続刺激で誘発される 2 つの興奮性シナプス後電位の振幅の比である paired pulse ratio は、5-HT_{1B} 受容体作動薬である CP-93129 の投与で有意に増加した。また、微小シナプス後電流に対する CP-93129 の作用を調べたところ、振幅には変化がなかったが、発生頻度が減少した。これらの結果から、三叉神経中脳路核ニューロンのシナプス終末に存在する 5-HT_{1B} 受容体に対してセロトニンが作用し、中脳路核ニューロンからのグルタミン酸の放出を抑えることによって、三叉神経中脳路核から咬筋運動ニューロンへのシナプス入力の抑制が起こることが明らかとなった。このような、セロトニンによる三叉神経中脳路核から咬筋運動ニューロンへのシナプス入力の抑制は、咀嚼中の開口相での閉口反射の抑制に関与するなど、咀嚼運動の調節に寄与すると考えられる。

(3) 実験 3

1 回目の光照射から 1 分間は 8 Hz 前後の咬筋活動を観察し、光照射を行わない control 群と比較し、リズムカルな咬筋活動の周波数は増大した。2 回目以降の光照射では咬筋活動は 5 Hz 前後となり、control 群と比較し変化はなかった。今後はセロトニン神経にアーキロドプシン TP009 (ArchT) を発現させたマウスを用いて、咀嚼時にセロトニン神経を抑制した場合の、咀嚼筋活動に対する影響を解析する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hotta H, Suzuki H, Inoue T, Stewart M.	4. 巻 271678X19895244
2. 論文標題 Involvement of the basal nucleus of Meynert on regional cerebral cortical vasodilation associated with masticatory muscle activity in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab	6. 最初と最後の頁 271678X19895244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X19895244	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Dantsuji M, Nakamura S, Nakayama K, Mochizuki A, Park SK, Bae YC, Ozeki M, and Inoue T.	4. 巻 597(9)
2. 論文標題 5-HT2A receptor activation enhances NMDA receptor-mediated glutamate responses through Src kinase in the dendrites of rat jaw-closing motoneurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol	6. 最初と最後の頁 2565-2589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP275440	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Nagata A, Nakayama K, Nakamura S, Mochizuki A, Gemba C, Aoki R, Dantsuji M, Maki K, Inoue T.	4. 巻 149
2. 論文標題 Serotonin1B receptor-mediated presynaptic inhibition of proprioceptive sensory inputs to jaw-closing motoneurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Res Bull	6. 最初と最後の頁 260-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2019.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yasumoto T, Takamura Y, Tsuji M, Watanabe-Nakayama T, Imamura K, Inoue H, Nakamura S, Inoue T, Kimura A, Yano S, Nishijo H, Kiuchi Y, Teplow D, Ono K.	4. 巻 fj201900604R
2. 論文標題 High-molecular-weight amyloid 1-42 oligomers induce neurotoxicity via plasma membrane damage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 fj201900604R
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900604R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Moriya T, Nakayama K, Nakamura S, Mochizuki A, Ofuji T, Shirota T, Inoue T.	4. 巻 861
2. 論文標題 Enhancement of swallowing motor activity by the ACE inhibitor imidapril in an arterially perfused rat preparation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 172601
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.172601	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mochizuki A, Nakayama K, Nakamura S, Dantsuji M, Kamijo R, Shioda S, Sakurai T, Ozeki M, Inoue T	4. 巻 60(3)
2. 論文標題 Involvement of orexin in lipid accumulation in the liver	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 76-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kiyomoto M, Shirota T, Moriya T, Sato H, Nakamura S, Inoue T	4. 巻 76(10)
2. 論文標題 Experimental study on involvement of the central nervous system in inferior alveolar nerve damage-associated hyperalgesia of the mental region	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 2089.e1-2089.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joms.2018.06.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka J, Ogawa M, Hojo H, Kawashima Y, Mabuchi Y, Hata K, Nakamura S, Yasuhara R, Takamatsu K, Irie T, Fukada T, Sakai T, Inoue T, Nishimura R, Ohara O, Saito I, Ohba S, Tsuji T and Mishima K	4. 巻 9
2. 論文標題 Generation of orthotopically functional salivary gland from embryonic stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 4216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06469-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tobe T, Shibata Y, Mochizuki A, Shimomura N, Zhou J, Wurihan, Tanaka R, Ikeda S, Zhang Z, Li Q, Inoue T, Miyazaki T	4. 巻 90
2. 論文標題 Nanomechanical characterization of time-dependent deformation/recovery on human dentin caused by radiation-induced glycation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Mech Behav Biomed Mater	6. 最初と最後の頁 248-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 井上富雄	4. 巻 28(2)
2. 論文標題 咀嚼制御の神経メカニズム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本咀嚼学会誌	6. 最初と最後の頁 64-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda K, Nakamura S, Nonaka M, Mochizuki A, Nakayama K, Iijima T, Yokoyama A, Funahashi M, Inoue T	4. 巻 59(2)
2. 論文標題 Premotoneuronal inputs to early developing trigeminal motoneurons	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 96-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2017.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagoya K, Nakamura S, Ikeda K, Onimaru H, Yoshida A, Nakayama K, Mochizuki, A, Kiyomoto M, Satoh F, Kawakami H, Takahashi K, Inoue T.	4. 巻 358
2. 論文標題 Distinctive features of Phox2b-expressing neurons in the rat reticular formation dorsal to the trigeminal motor nucleus.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 211-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2017.06.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Onimaru H, Nakamura S, Ikeda K, Kawakami K, Inoue T.	4. 巻 139
2. 論文標題 Confocal calcium imaging analysis of respiratory-related burst activity in the parafacial region	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Res Bull	6. 最初と最後の頁 16-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2018.01.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井上富雄, 中山希世美, 中村史朗	4. 巻 35(6)
2. 論文標題 咀嚼の運動制御機構; 網様体 古くて新しいシステム	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 689-691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue T, Nakayama K, Ihara Y, Tachikawa S, Nakamura S, Mochizuki A, Takahashi K, Iijima T	4. 巻 59(2)
2. 論文標題 Coordinated control of the tongue during suckling-like activity and respiration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Oral Science	6. 最初と最後の頁 183-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.16-0850.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura S, Nagata S, Nonaka M, Nishimura A, Nagoya K, Dantsuji M, Nakayama K, Mochizuki A, Iijima T, Ozeki M, Yamamoto M, Inoue T	4. 巻 29(3)
2. 論文標題 Central neural mechanisms involved in the control of jaw movement during postnatal development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Showa Univ J Med Sci	6. 最初と最後の頁 221-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計43件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 17件）

1. 発表者名 大藤拓生, 中山希世美, 中村史朗, 望月文子, 壇辻昌典, 井上富雄.
2. 発表標題 除脳ラット動脈灌流標本を用いた咀嚼様リズム神経活動の誘発.
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第63回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakayama K, Nagata A, Nakamura S, Mochizuki A, Dantsuji M, Maki K, Inoue T.
2. 発表標題 Serotonin1b receptor mediated presynaptic inhibition of jaw closing motoneurons.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 49th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagoya K, Nakamura S, Tsujimura T, Inoue M, Inoue T.
2. 発表標題 Orexin modulates electrophysiological properties of Phox2b neurons located around trigeminal motor nucleus.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 49th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagoya K, Nakamura S, Tsujimura T, Inoue M, Inoue T.
2. 発表標題 Phox2b-expressing neurons located around trigeminal motor nucleus have specific properties for jaw-movements.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 49th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 望月文子, 池田美菜子, 中村史朗, 中山希世美, 壇辻昌典, 加藤隆史, 馬場一美, 井上富雄.
2. 発表標題 マウス咬筋の筋活動に対するSSRIの影響.
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 守谷崇, 中山希世美, 中村史朗, 望月文子, 壇辻昌典, 井上富雄.
2. 発表標題 嚙下関連筋支配神経の活動に対するイミダプリルの効果.
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue T, Nagata A, Nakayama K, Dantsuji M, Nakamura S, Mochizuki A, Maki K.
2. 発表標題 Serotonin1B receptors are involved in presynaptic inhibition of proprioceptive afferent transmission to jaw-closing motoneurons.
3. 学会等名 IBRO2019 (The 10th IBRO World Congress of Neuroscience) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue T, Nagata A, Nakayama K, Dantsuji M, Nakamura S, Mochizuki A, Maki K.
2. 発表標題 Presynaptic Activation of 5-HT1B Receptors Inhibits Proprioceptive Sensory Inputs to Jaw-Closing Motoneurons.
3. 学会等名 FENS Regional Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakai K, Shiga T, Abe Y, Hoashi Y, Nakamura S, Yasuhara R, Matsumoto T, Avijite KS, Kotani K, Mishima K, Inoue T, Akamatsu W, Baba K.
2. 発表標題 Electrophysiological recordings of neurons derived from sleep bruxism patient-specific iPSCs.
3. 学会等名 ISSCR Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakai K, Hoashi Y, Abe Y, Nakamura S, Siga T, Avijite KS, Yasuhara R, Matsumoto T, Kotani K, Inoue T, Mishima K, Akamatsu W, Baba K.
2. 発表標題 Patch-clamp recordings of neurons induced from sleep bruxism patient specific iPSCs.
3. 学会等名 97th general session & exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中井健人, 小溪啓介, 帆足有理恵, 松本貴志, 安部友佳, 安原理佳, 美島健二, 中村史朗, 井上富雄, 志賀孝宏, 赤松和士, 馬場一美
2. 発表標題 睡眠時ブラキシズム特異的iPS細胞由来GABA作動性神経細胞の電気生理学的評価
3. 学会等名 日本補綴歯科学会128回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 守谷崇, 中山希世美, 中村史朗, 望月文子, 壇辻昌典, 代田達夫, 井上富雄
2. 発表標題 嚙下関連筋支配神経への嚙下改善薬の効果.
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第62回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanamaru M, Tsukada M, Yoshikawa A, Onimaru H, Mochizuki A, Sunagawa M, Inoue T, Izumizaki M.
2. 発表標題 Effects of optogenetic inhibition of 5-HT neurons in the dorsal raphe nucleus on respiratory control.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura S, Nagoya K, Ikeda K, Onimaru H, Kawakami K, Nakayama K, Mochizuki A, Dantsuji M, Inoue T.
2. 発表標題 Phox2b-expressing neurons in the rat reticular formation dorsal to the trigeminal motor nucleus.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inoue T.
2. 発表標題 Properties of Phox2b-expressing premotor neurons targeting jaw-muscle motoneurons.
3. 学会等名 The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress in conjunction with the 96th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 守谷崇, 中山希世美, 望月文子, 中村史朗, 代田達夫, 井上富雄.
2. 発表標題 嚔下改善薬の投与による嚔下への影響.
3. 学会等名 第65回昭和大学学士会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dantsuji M, Nakamura S, Mochizuki A, Nakayama K, Kiyomoto M, S. K. Park, Y. J. Bae, Ozeki M, Inoue T.
2. 発表標題 Activation of 5-HT _{2A} receptor enhances function of GluN2A-containing NMDA receptor via Src kinase in dendrites of rat jaw-closing motoneurons.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 48th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Moriya T, Nakayama K, Nakamura S, Mochizuki A, Shirota T, Inoue T
2. 発表標題 Effects of pharmacological agents administered for swallowing disorders on swallowing motor activity in nerves innervating infrahyoid and laryngeal muscles.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 48th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村史朗, 中山希世美, 望月文子, 壇辻昌典, 井上富雄
2. 発表標題 閉口筋および開口筋運動ニューロンへの興奮性シナプス伝達の生後発達様式の比較
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第 61 回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 望月文子, 中村史朗, 中山希世美, 壇辻昌典, 井上富雄
2. 発表標題 マウスの脂質代謝におけるオレキシンの影響
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村史朗, 中山希世美, 望月文子, 壇辻昌典, 井上富雄
2. 発表標題 発達期における閉口筋および開口筋運動ニューロンのグルタミン酸入力比較
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田美菜子, 望月文子, 中村史朗, 中山希世美, 馬場一美, 井上富雄
2. 発表標題 マウスの睡眠覚醒ステージにおける咬筋活動に対するSSRIの影響
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 壇辻昌典, 中村史朗, 望月文子, 中山希世美, 尾関雅彦, 井上富雄
2. 発表標題 咬筋運動ニューロン樹状突起のグルタミン酸応答に対するセロトニンの効果
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dantsuji M, Nakamura S, Mochizuki A, Nakayama K, Kiyomoto M, S. K. Park, Y. J. Bae, Ozeki M, Inoue T
2. 発表標題 5-HT2A receptor mediates enhancement of NMDA receptor function via Src pathway in dendrites of jaw-closing motoneurons in rats
3. 学会等名 11th Forum of Neuroscience Berlin (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田美菜子, 望月文子, 中村史朗, 中山希世美, 馬場一美, 井上富雄
2. 発表標題 マウスの睡眠覚醒ステージにおける咬筋活動に対するSSRIの影響
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第60回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 那小屋公太, 中村史朗, 中山希世美, 望月文子, 吉田 篤, 井上 誠, 井上富雄
2. 発表標題 転写因子Phox2bを発現する三叉神経運動核背側網様体ニューロンの生理学のおよび形態学的解析
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第58回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 那小屋公太, 中村史朗, 中山希世美, 望月文子, 佐藤文彦, 吉田 篤, 井上 誠, 井上富雄
2. 発表標題 ラット三叉神経運動核の背側網様体に存在するPhox2b陽性ニューロンの電気生理学のおよび形態学的特性は Phox2b陰性ニューロンと異なる
3. 学会等名 第59回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上富雄
2. 発表標題 三叉神経運動核背側網様体 Phox2b ニューロンの生理学・形態学的解析
3. 学会等名 日本咀嚼学会第28回学術大会
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Nakamura S, Nakayama K, Mochizuki A, Inoue T
2 . 発表標題 Glutamatergic synaptic currents of rat jaw-closing motoneurons during transition period from sucking to chewing
3 . 学会等名 Society for Neuroscience 47th annual meeting (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Nagoya K, Nakamura S, Ikeda K, Onimaru H, Nakayama K, Mochizuki A, Sato F, Yoshida A, Kawakami K, Inoue M, Inoue T.
2 . 発表標題 Distinctive properties of Phox2b neurons located in the rat reticular formation dorsal to the trigeminal motor nucleus
3 . 学会等名 Society for Neuroscience 47th annual meeting (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Teshima R, Shimono S, Nakamura S, Nakayama K, Mochizuki A, Ikeda M, Inoue T.
2 . 発表標題 Postnatal changes of glutamatergic inputs to rat jaw-closing and jaw-opening motoneurons
3 . 学会等名 The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (JADR)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Mochizuki A, Ikeda M, Nakamura S, Nakayama K, Inoue T
2 . 発表標題 The effect of citalopram administration on the occurrence of vigilance states in the mouse model of depression
3 . 学会等名 The 65th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (JADR)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 壇辻昌典, 中村史朗, 望月文子, 中山希世美, 尾関雅彦, 井上富雄
2. 発表標題 咬筋運動ニューロン樹状突起における興奮性シナプス入力ของセロトニンによる増幅機構
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第59回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中準一, 中村史朗, 安原理佳, 井上富雄, 美島健二
2. 発表標題 自己組織化技術を用いたマウスES細胞由来3次元唾液腺組織の誘導
3. 学会等名 第62回日本唾液腺学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永田愛, 中山希世美, 中村史朗, 望月文子, 横宏太郎, 井上富雄
2. 発表標題 咬筋運動ニューロンへのシナプス入力に対するセロトニンの影響
3. 学会等名 第64回昭和大学学士会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 望月文子, 池田美菜子, 中村史朗, 中山希世美, 井上富雄
2. 発表標題 マウス咬筋に対するシタロプラムの影響
3. 学会等名 第11回三叉神経領域の感覚 運動統合機構研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mochizuki A, Ikawa Y, Kato T, Ikeda M, Nakamura S, Nakayama K, Baba K, Inoue T
2. 発表標題 The effects of Citalopram on the masseter muscle activity during non-REM sleep in mice
3. 学会等名 The 6th Annual International Institute for Integrative Sleep Medicine (IIIS) Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中準一, 小川美帆, 北條宏徳, 中村史朗, 波多賢二, 馬淵洋, 安原理佳, 西村理行, 井上富雄, 大庭伸介, 斎藤一郎, 辻孝, 美島健二
2. 発表標題 マウスES細胞を用いた3次元唾液腺組織の分化誘導
3. 学会等名 第17回再生医療学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakayama K, Tachikawa S, Ihara Y, Nakamura S, Mochizuki A, Iijima T, Takahashi K, Inoue T.
2. 発表標題 Coordinated movement of the tongue in oral motor functions.
3. 学会等名 Oral Neuroscience 2017 in Osaka Univ, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上富雄
2. 発表標題 咀嚼機能 その制御機構
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会 第10回 顎口腔機能セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上富雄
2. 発表標題 咀嚼の神経メカニズム
3. 学会等名 日本咀嚼学会第28回大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimono S, Teshima R, Nakamura S, Nakayama K, Mochizuki A, Ikeda M, Inoue T
2. 発表標題 Postnatal change of glutamatergic synaptic transmission in the jaw-closing and jaw-opening motoneurons
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Moriya T, Nakayama K, Nakamura S, Mochizuki A, Shirota T, Inoue T.
2. 発表標題 Effects of Imidapril on swallowing activity in in situ rat preparations
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 井上富雄	4. 発行年 2018年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 197
3. 書名 顎口腔系の機能；新編 顎関節症 改訂版（日本顎関節学会編）	

1. 著者名 井上富雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 297
3. 書名 歯周組織の生理学；ザ・ペリオドントロジー 第3版（沼部幸博、梅田誠、齋藤淳、山本松男編）	

1. 著者名 一般社団法人日本顎関節学会	4. 発行年 2017年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 日本顎関節学会学術用語集	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>昭和大学歯学部 口腔生理学講座 研究業績 http://www10.showa-u.ac.jp/~oralphys/gyoseki.html</p>

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	中山 希世美 (Nakayama Kiyomi) (00433798)	昭和大学・歯学部・講師 (32622)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	望月 文子 (Mochizuki Ayako) (10453648)	昭和大学・歯学部・講師 (32622)	
研究 分担者	田中 謙二 (Tanaka Kenji) (30329700)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授 (32612)	
研究 分担者	中村 史朗 (Nakamura Shiro) (60384187)	昭和大学・歯学部・准教授 (32622)	