

機関番号：33602

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592191

研究課題名 (和文)

大脳皮質による複合的な咀嚼運動制御に関わる皮質-皮質間連絡の解明

研究課題名 (英文)

Cortico-cortical connection involved in complex regulation of mastication

研究代表者

増田 裕次 (MASUDA YUJI)

松本歯科大学・大学院歯学独立研究科・教授

研究者番号：20190366

研究成果の概要 (和文)：大脳皮質の一部の領域である大脳皮質咀嚼野からの神経連絡の役割を調べることで、咀嚼運動制御における大脳皮質の意義を知ることが目的とする。モルモットでは連続刺激によりリズムカルな臼磨様顎運動が誘発され、この領域は顎顔面に単収縮を誘発する領域よりも、尾外側に位置していた。組織学的・電気生理学的な検索により、臼磨様顎運動を誘発する領域から単収縮を誘発する領域への投射が認められ、さらに、臼磨様顎運動を誘発する領域への刺激効果にこの神経連絡が関与することがわかった。

研究成果の概要 (英文)：The aim of this study was to clarify the role of cortico-cortical connection from the cortical masticatory area, to which repetitive electrical stimulation evoked the rhythmical jaw movements, on control of masticatory movements. In guinea pigs, the area inducing the rhythmical chewing-like movements (C-area) located posterolateral to the face primary motor cortex (face-MI). The cortico-cortical connection from the C-area to the face-MI was found electrophysiologically and histologically. Furthermore, it was found that this connection played an important role on evoking the rhythmical jaw movement by stimulation to the C-area.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：大脳皮質、顎運動、咀嚼、神経連絡、皮質刺激、モルモット

1. 研究開始当初の背景

(1) 咀嚼運動中のリズムカルな顎運動は脳幹部に存在する神経ネットワークであるパターンジェネレータにより形成されることや、咀嚼は中脳より高次の脳を切断した除脳動物においても起こることから、高次中枢が咀嚼運動発現に不可欠な領域ではないと言

われている。しかし、ヒトにおける非侵襲的な脳活動の記録から、高次中枢である大脳皮質、大脳基底核や扁桃体などの広い領野が咀嚼中に活動していることが示され、高次中枢の役割が論じられているが、未だ不明である。(2) 大脳皮質には、顎顔面の運動に関与する領域として、連続電気刺激によりリズムカル

な顎運動を誘発する領域（大脳皮質咀嚼野）と short train 刺激により、顎顔面領域に単収縮を誘発領域（大脳皮質一次運動野顔面領域）の存在が種々の動物で知られている。さらにウサギでは大脳皮質咀嚼野のうち、自然な咀嚼で見られるような臼磨様運動を誘発する領域が認められている。

2. 研究の目的

(1) モルモットの大脳皮質に電気刺激を与えて、顎顔面領域に認められる反応性により、顎顔面運動に関する大脳皮質領域を区分することを目的とする。

(2) 電気刺激に対する反応性により区分された皮質領域間の神経連絡を明らかにする。

(3) 顎顔面運動に関する大脳皮質領域間の神経連絡の機能的な役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) Hartley 系雄性モルモットを用いた。顎運動ならびに咬筋・顎二腹筋筋電図を記録し、大脳皮質に電気刺激を与えたときに認められる反応を検討した。用いた電気刺激は筋の単収縮を誘発するための Short train 刺激 (500 Hz, 持続時間 300 μ s, 強度 \leq 20 μ A, 8 発) およびリズムカルな顎運動を誘発するための連続電気刺激 (30 Hz, 持続時間 200 μ s, 強度 \leq 100 μ A, 180 発)である。

(2) 同定されたリズムカルな臼磨様運動を誘発する領域からの皮質-皮質間連絡を調べるために、電気生理学的方法と組織学的方法を用いた。皮質-皮質間連絡を網羅的に調べるために、前頭部の頭蓋骨を大きく開窓し、膜電位感受性色素 (RH1691) で脳表面から浸透させて、リズムカルな臼磨様運動誘発部位への電気刺激に対する興奮伝播を色素の傾向変化から光学的に計測した。また、リズムカルな臼磨様運動誘発部位に、逆行性 (Fruorogold) あるいは順行性神経標識物質 (BDA) を注入し、1 週間の生存ののち、深麻酔下でかん流固定を行い。脳を摘出した。脳を薄切後、通法に従い標識物質を発色させ、皮質-皮質間の神経連絡を組織学的に検索した。

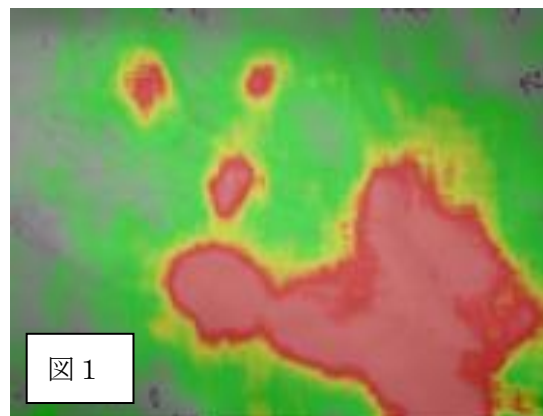
(3) リズムカルな臼磨様運動誘発部位への刺激効果が、一次運動野顔面領域の不活性化による変化を調べた。同定されたリズムカルな臼磨様運動誘発部位に刺激電極を固定し、一次運動野顔面領域に Muscimol 注入用のシリンジを固定した。電気刺激により誘発される顎運動を記録し、Muscimol 注入後の変化を調べた。運動発現の潜時、臼磨様運動のリ

ズム、軌跡の垂直的、水平的最大振幅を検討した。

4. 研究成果

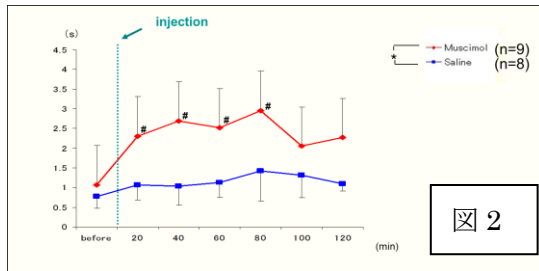
(1) モルモットの大脳皮質への連続刺激によりリズムカルな臼磨様顎運動が誘発され、Short train 刺激により顎顔面に単収縮を誘発する領域（大脳皮質一次運動野顔面領域）よりも、尾外側に位置していた。

(2) 膜電位感受性色素を用いた光学的な計測によって、臼磨様顎運動誘発部位への電気刺激に対する皮質内興奮伝播の様子を図 1 に示す。図は左側皮質を上からみたもので、左が前方を示す。図の右下が臼磨運動誘発部位で刺激電極を固定してある。刺激開始後 56ms の興奮性を表しており、赤で示された興奮領域は、吻側および吻内側に広がるのが明らかとなった。つまり、単収縮誘発部位に広がっていることが示唆された。

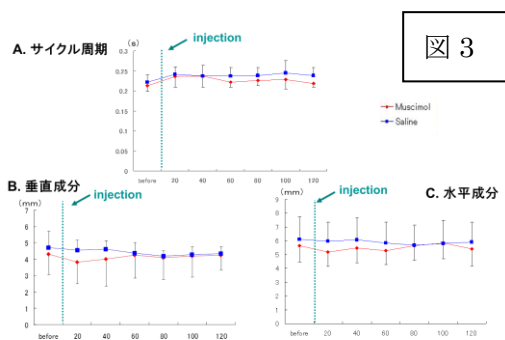


また、順行性トレーサーを臼磨様顎運動を誘発する領域に注入すると、単収縮を誘発する領域に標識された神経終末が存在した。さらに、単収縮誘発部位に逆行性トレーサーを注入すると、臼磨様運動誘発部位に標識された神経細胞体を認めたが、順行性トレーサーの注入で標識終末は認められなかった。これらの結果から、臼磨様運動誘発部位から単収縮誘発部位への投射が存在し、この連絡は一方方向性であることがわかった。

(3) 臼磨様顎運動誘発部位への刺激によって両側性の臼磨様顎運動が誘発されるが、Muscimol 注入後 20 分では、同じ刺激を与えても、臼磨様顎運動が誘発されるまでの潜時が延長した。Muscimol 注入後の変化を、コントロール群と比較すると注入後 20 分から 80 分の間に潜時の有意な延長が認められた。つまり、単収縮誘発部位の不活性化 (Muscimol 注入) により、刺激開始から臼磨様顎運動が誘発されるまでの潜時が延長することが明らかとなった (図 2)。



Muscimol 注入群において誘発顎運動の前頭面での軌跡のサイクル周期、顎運動の垂直成分と水平成分の最大振幅はいずれも Muscimol 注入により変化せず、コントロール群と比較しても有意な変化は認められなかった (図 3)。



単収縮を誘発する領域に Muscimol を注入して不活化すると、外側部の臼磨様顎運動を誘発する領域への刺激効果は弱められることがわかった。このように、臼磨運動の誘発に単収縮を誘発する領域も関与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 14 件)

- ① Kanayama H, Masuda Y ②/5, Kato T. (2011) Alteration of masticatory muscle EMG activities during chewing after a reversible bite-raising in guinea pigs. *Arch Oral Biol*. 査読あり 2011 Feb 14. [Epub ahead of print]
- ② Nakatsuka K, Adachi T, Masuda Y ⑦/7. (2010) Reliability of Novel Multidirectional Lip-closing Force Measurement System. *J Oral Rehabil*. 査読あり 38(1):18-26.
- ③ Haque T, Yamamoto S, Masuda Y ③/12, Yoshida A. (2010) Thalamic afferent and efferent connectivity to cerebral cortical areas with direct projections to identified subgroups of trigeminal premotoneurons in

the rat. *Brain Res*. 査読あり 30;1346:69-82.

- ④ Kanayama H, Masuda Y ②/6, Kato T. (2010) Temporal alteration of chewing jaw movements after a reversible bite-raising in guinea pigs. *Arch Oral Biol*. 査読あり 55: 89-94.
- ⑤ Kato T, Masuda Y, Kanayama H ②/6. (2010) Heterogeneous activity level of jaw-closing and -opening muscles and its association with arousal levels during sleep in the guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 査読あり 298(1):R34-42.
- ⑥ Yoshida A, Masuda Y ⑨/11. (2009) Corticofugal projections to trigeminal motoneurons innervating antagonistic jaw muscles in rats as demonstrated by anterograde and retrograde tract tracing. *J Comp Neurol*. 査読あり 514(4): 368-386.
- ⑦ Katase-Akiyama S, Kato T, Masuda Y ④/5. (2009) Specific increase in non-functional masseter bursts in subjects aware of tooth-clenching during wakefulness. *J Oral Rehabil*. 査読あり 36(2): 93-101.
- ⑧ Shoda E, Kitagawa J, Masuda Y ⑨/11. (2009) Increased phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in trigeminal nociceptive neurons following propofol administration in rats. *J Pain*. 査読あり 10(6):573-585.
- ⑨ Saito K, Masuda Y ④/8, Iwata K (2008) Modulation of trigeminal spinal subnucleus caudalis neuronal activity following regeneration of transected inferior alveolar nerve in rats. *J Neurophysiol*, 査読あり 99(5): 2251-2263.
- ⑩ Kamo H, Masuda Y ⑨/11, Iwata K. (2008) Topical capsaicin application causes cold hypersensitivity in awake monkeys. *J Oral Sci*, 査読あり 50(2): 175-179.

[学会発表] (計 18 件)

- ① 戸井尚子 他, 皮質誘発性臼磨様顎運動の発生に対する皮質運動野の関与, 日本顎口腔機能学会学術大会, 2010年4月24日, 広島市, 広島大学
- ② Ishihara I et al. Modulation of jaw position by cortical stimulation. Neuroscience 2009 日本神経科学会, 2009年9月17日, 名古屋市, 名古屋国際会議場
- ③ 中村典正 他, 安静時におけるモルモット閉口筋筋感覚ニューロン活動の変化, 歯科基礎医学会学術大会, 2009年9月10日, 新潟市, 朱鷺メッセ

- ④ 金山隼人 他, モルモットを用いた実験的咬合高径低下, 歯科基礎医学会学術大会, 2009年9月10日, 新潟市, 朱鷺メッセ
- ⑤ 藤本正一郎 他, モルモット大脳皮質において顎顔面領域に単収縮を誘発する領域, 歯科基礎医学会, 2008年9月24日, 東京都, 江東区 有明コンベンションホール

[図書] (計5件)

- ① 増田裕次 他 (分担執筆)、八木印刷、顎口腔機能の評価 (編: 日本学口腔機能学会)、2010、86 (59-65: 分担)
- ② 増田裕次 (分担執筆)、八木印刷、顎運動および筋電図検査法 (編: 日本学口腔機能学会)、2009、111 (60-66: 分担)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増田 裕次 (MASUDA YUJI)
松本歯科大学・大学院歯学独立研究科・教授
研究者番号: 20190366

(2) 研究分担者

吉田 篤 (YOSHIDA ATSUSI)
大阪大学・歯学研究科 (研究院)・教授
研究者番号: 90201855

(3) 連携研究者

(H20)

加藤 隆史 (KATO TAKAFUMI)
大阪大学・歯学研究科 (研究院)・講師
研究者番号: 50367526