

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463107

研究課題名(和文) ヒト乳幼児モデルの真猿類マーモセットにおける成長発育と摂餌、咀嚼、嚥下機能の発達

研究課題名(英文) The common marmoset, a new-world monkey as a human-alternative model for studies on pediatric dentistry

研究代表者

ゼレド ジョージ (Zeredo, Jorge)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：10363459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：小型霊長類コモンマーモセットの分娩出産時から性成熟期に至るまで、X線動画撮影装置およびビデオカメラで観察記録した。無歯期～乳歯列期～永久歯列期の全過程を通して、特に顎顔面の成長発育と咀嚼・嚥下機能の発達を詳細に解析した。顎顔面の解剖学的発育とは関係なく、咀嚼周期は一定であることが判明した。これらの成果は、ヒトを対象とすることでは不可能であり、また従来のラットやマウスなどのげっ歯類では技術的に困難である。今後、咀嚼周期の安定に関するメカニズム、特に咀嚼と脳機能の発達のしくみなどの小児歯科のみならず歯科全般の研究において、ヒトに近い実験モデルとしてコモンマーモセットの有用性が高いことが証明された。

研究成果の概要(英文)：We examined the craniofacial growth and development of oral functions in the common marmoset from birth until adulthood. Systematic recordings were made with advanced cineradiography as well as conventional video imaging on 10 baby marmosets (5 males and 5 females) once a week for 6 months in 8 animals and once at 12 months in 2 animals. Craniofacial measurements were made during the chewing of different foodstuffs (soft Castella and chewy marshmallow). Marmosets showed preference for soft food. They most often bit off pieces to chew with posterior teeth by manipulating food with their hands. Chewing of soft or chewy food did not change the masticatory cycle. Larger jaw movements were observed at the later stage of craniofacial growth. Neural mechanisms of mastication might stabilize the duration of masticatory cycle regardless of physical growth of the jaw. This study provided an excellent model for studies on physical growth and development of brain functions in pediatric dentistry.

研究分野：小児矯正歯科学

キーワード：小児歯科学 霊長類モデル コモンマーモセット 成長・発育 X線動画 咀嚼 嚥下 食物嗜好性

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) コモンマーモセットを使用した小児歯科モデル研究の必要性和利便性

人で観察される臨床所見を検証し、結果をヒトに反映するには、時には個体レベルの動物実験が有用性を発揮する。これまではマウスやラット等のげっ歯類が、生命科学の進展に大きく貢献してきた。しかし、ヒトとげっ歯類では構造・機能において異なる点も多く、新しい研究基盤の形成には、ヒト疾患のモデルとなり得る霊長類を対象とした実験動物の開発が不可欠である。従来は、アカゲザルやカニクイザルなどのマカカ属サル類が主に使われていたが、産出国の輸出規制など諸問題があり、またマカカやニホンザルは年1産1仔のため、実験動物としての供給数に限界があった。そこで、繁殖性が抜群に高くヒトと同じ真猿類に属するマーモセット類が実験動物として1970年代から注目され、最近10年間で広く普及するようになった。マーモセットに関しては、遺伝子改変等による疾患モデルが知られているが、平成24年度の文部科学省の告示で、特に脳科学研究への使用が強く奨励されて以来、医学全般での需要が急速に拡大している。しかし、顎口腔領域では、マーモセットを使った歯科研究はまだ稀少であり、マーモセットの乳幼児期の成長発育と口腔機能の発達に関する報告はほとんど無い。ヒト実験モデルとして近年開発されたマーモセットは、ヒトと同じ歯列I2C1P2M3（計32歯）をもつ。ヒトでは無歯期から第2大臼歯萌出まで15年かかる永久歯列の完成が、マーモセットではわずか1年で終了するので、小児歯科研究のヒト乳幼児モデルとして有用性も高く、今後急速に普及すると思われる。

### (2) マーモセット飼育と研究の実績

通常は、霊長類マーモセットの飼育および実験使用には熟練と経験を要するが、本研究代表者は、英国ケンブリッジ大学の霊長類研究室でマーモセット取り扱いと研究手法に関する経験を積み、本研究で使用するコモンマーモセットの扱いに習熟している。通常では難しい霊長類の実験体制が、すでに整っている点が本研究の強みである。

## 2. 研究の目的

マーモセットの乳幼児期～成熟期を通して、

一連の顎顔面領域の成長発育と摂食、咀嚼、嚥下などの口腔機能の発達について、詳細に明らかにする。最終的に小児歯科研究におけるコモンマーモセットの有用性を評価する。

## 3. 研究の方法

マーモセットの乳幼児期～成熟期を通して、乳児期においては日単位で、幼児期では週単位で、さらに成熟期にかけては月単位で、歯の発生・萌出、歯の生え変わり、歯列形成など一連の顎顔面および口腔領域の成長発育と摂食、咀嚼、嚥下などの口腔機能の発達について、我々が独自に開発した X 線 3D 動画撮影装置（平成 24～26 年度科研費基盤研究 B）および通常のビデオカメラを同時に使用し、X 線動画上で解析した。特に、マーモセットの顎顔面骨格等の成長発育と口腔機能の発達過程を 1 年間にわたり、詳細に調べた。

## 4. 研究成果

### (1) 食餌摂取から咀嚼（X 線動画）

食物（X 線撮像用にバリウム粉末塗布したカステラおよびマシュマロ）を摂取させ、咀嚼・嚥下のダイナミックプロセスを X 線動画で記録した。咀嚼時には、餌を置いた状態で、切歯による咬断および臼歯による臼磨の咀嚼運動が観察された。通常は食餌を床に置いた状態から（図 1 左）、少量の餌を手にとって齧る gnawing 運動（図 1 右）が観察された。

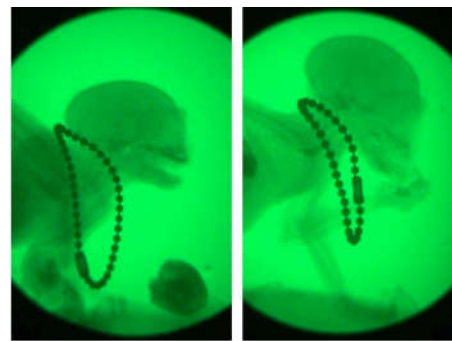


図 1. コモンマーモセット（3ヶ月齢、雌）の食物摂取と咀嚼

### (2) 嚥下（X 線動画）

咀嚼から嚥下（X 線動画）咀嚼した餌（カステラ）はバリウム塗布されているので、X 線動画で嚥下運動が観察記録され、咽頭部通過時の連続静止画像フレームを編集し、嚥下速度などの嚥下機能を計測した（図 2）。

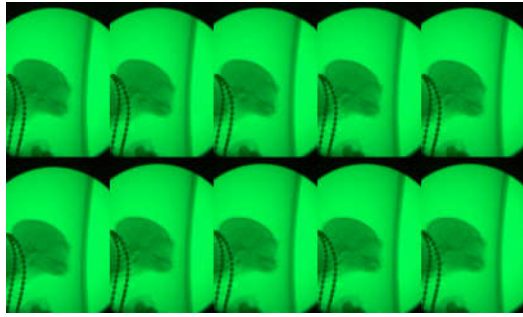


図2. コモンマーモセット（4ヶ月齢、雌）の食物嚙下（咽頭相）の連続X線静止画像

(3) 咀嚼周期 (mastication cycle)

食餌摂取後の咀嚼運動は開口相、閉口相、咬合相の三相に分けられる。開口相から次の開口相までの三相総和時間、すなわち咀嚼周期は、3～5ヶ月齢の成長期において、軟いカステラ（図3 赤色）あるいは粘性のマシュマロ（図3 青色）の両餌に対する咀嚼周期は変わらなかった（図3）。

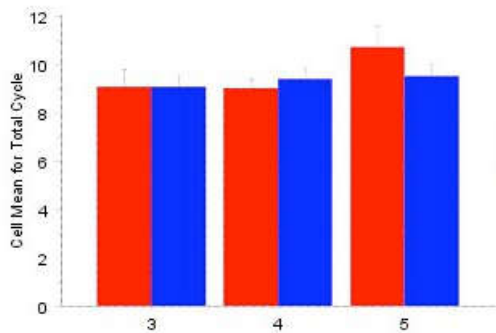


図3. マーモセットの咀嚼周期

横軸：月齢、縦軸：周期 (x0.033 sec)

(赤：カステラ咀嚼、青：マシュマロ咀嚼)

(4) 成長に伴う咀嚼機能の解剖学的計測

マーモセットの摂食時の最大開口時において、特に重要な指標である最大切歯間距離（図4）と下顎開口角度 FMA (Frankfort Mandibular Angle)（図5）をX線画像上で計測した。3～5ヶ月の成長期において、マーモセット軟い餌（カステラ）の咀嚼時よりも粘性の餌（マシュマロ）の咀嚼時の方が、最大切歯間距離および開口角度FMAが大きくなる傾向が見られた。また、成長にともなって下顎開口角度が増大するのも観察された。

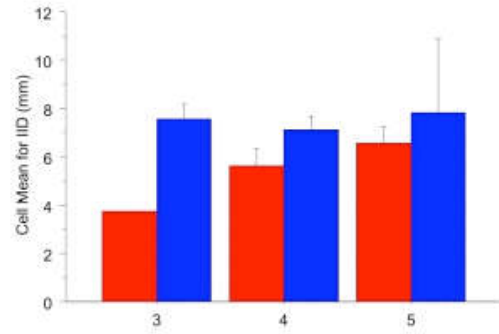


図4. マーモセット成長と開口機能：その1  
横軸：月齢、縦軸：最大切歯間距離 (mm)

(赤：カステラ咀嚼、青：マシュマロ咀嚼)

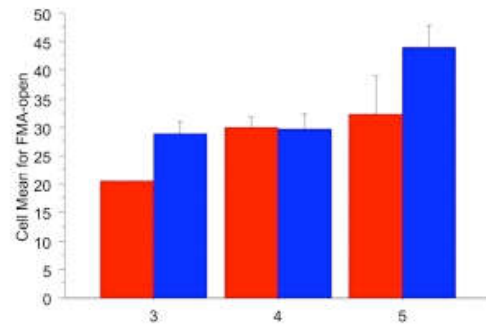


図5. マーモセット成長と開口機能：その2  
横軸：月齢、縦軸：開口角度FMA (度)

(赤：カステラ咀嚼、青：マシュマロ咀嚼)

(5) 成果のまとめ

小型霊長類コモンマーモセットの誕生から生後1年（性成熟期）までの成長期を通して、顎顔面成長と咀嚼嚙下機能の変化についてビデオカメラやX線動画撮影装置により詳細に観察記録した。これにより、顎顔面の解剖学的発育とは関係なく、咀嚼周期はほぼ一定であることが初めて明らかにされた。これら一連の研究は、ヒトを対象とすることは倫理上不可能であり、また従来ラットやマウスなどのげっ歯類では技術的に困難である。今後、咀嚼周期の安定に関するメカニズム、特に咀嚼と脳機能の発達のしくみなどの研究において、ヒトに限りなく近い実験モデルとして、コモンマーモセットの有用性が高いことが証明された。

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 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

Rezende LO, Borges LS, Kumei Y, Zeredo JL.  
Craniofacial morphometry of infant marmosets.  
23rd Scientific Initiation Congress at the  
University of Brasilia, in Brasilia, Brazil,  
October 2017.

[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]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

ゼレド ジョージ (Zeredo Jorge)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科  
非常勤講師  
研究者番号：10363459

(2) 研究分担者

桑井 康宏 (Kumei Yasuhiro)  
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：30161714

長谷川 克也 (Hasegawa Katsuya)  
宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究所  
開発員  
研究者番号：30425780

馬場 麻人 (Baba Otto)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部  
教授  
研究者番号：90251545

(3) 連携研究者  
なし

(4) 研究協力者  
なし