

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11650

研究課題名（和文）咀嚼時の副交感性脳血流増加による大脳皮質機能維持と脳虚血疾患の病態改善機構の解明

研究課題名（英文）Regulation in the maintenance of cerebral functions and improvement of cerebral ischemic diseases mediated by parasympathetic vasodilation during mastication

研究代表者

石井 久淑（ISHII, Hisayoshi）

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：00275489

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、咀嚼時の副交感性血流増加と脳機能維持或いは脳虚血疾患の病態との関連性を明確化することを目指して遂行され、本研究結果は、咀嚼時の顎・顔面・頭部領域における副交感性血流増加は1) 脳の活動状態に密接に関連すること、2) 同領域の局所温度維持に重要であること及び3) 加齢とともに減弱することを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般に、脳循環の維持には代謝及び内皮性調節系を介する自動調節能（オートレギュレーション）が重要であると考えられている。しかしながら、本研究は、咀嚼に伴う副交感性血流増加の脳血流維持における重要性を明らかにし、口腔摂食機能と密接に関連する新たな脳血流維持機構の可能性を示した点に関して学術的意義は高く、今後のトランスレーショナルな展開は日本の高齢社会で急増する脳虚血疾患の治療や予防の新たなアプローチを築くための礎として重要な社会的意義を有していると考えられる。

研究成果の概要（英文）： In the present study, we explored the relationship parasympathetic vasodilation evoked by trigeminal afferent input and cerebral functions, and our results suggest that parasympathetic vasodilations in the cranio-orofacial region 1) would be involved in activity of the brain, 2) affect to the local temperature and 3) are inhibited by aging.

研究分野：口腔生理学

キーワード：副交感神経 血流調節 脳機能 局所温度 加齢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

脳虚血疾患（脳梗塞など）は最も頻度の高い致死的な脳疾患であるとともに、それらの後遺症は重篤な機能障害（摂食機能障害を含む）をもたらすことから、これら疾患の病態解明並びに予防・治療法を確立することは歯科を含めた医療機関及び社会全体において早急に解決すべき重要課題であると考えられる。脳虚血は脳を栄養する動脈の閉塞または狭窄によって生じ、これらの多くは慢性的な血流障害に起因する。近年、咀嚼と脳血流動態との関係が次第に明らかにされており、咀嚼の脳機能の発達・維持或いは脳虚血疾患の病態改善に対する有効性が示唆されている。

これまでに我々は咀嚼時に伴う三叉神経の感覚入力がか口腔・顔面・頭部（脳）領域の諸器官に急峻かつ、広範囲な副交感性血流増加を誘発することを明らかにしている。また、副交感性血流増加の修飾作用は、同領域の血流及び機能の良否に密接に関わることが示唆されている。これらから、副交感性血流増加とその機能修飾機構は、脳血流動態においても重要であることが推測されるが、咀嚼時の脳血流動態と自律神経性血流調節の関連性については十分な検討がなされていない。したがって、本研究は自律神経性血流調節、特に副交感性血流増加と脳血流動態及び脳機能との結びつきを明確化するために立案された。

## 2. 研究の目的

本研究は咀嚼時の副交感神経を介する脳血流動態の脳機能における役割と脳虚血疾患との関連性を明確化することを目指しており、今回は三叉-副交感性血流増加の 1) 脳血流動態及び脳機能に与える影響、2) 機能修飾機構及び 3) 脳虚血疾患の病態に与える影響を生理学、薬理学、生化学及び組織学的手法を用いて明らかにすることが目的である。

## 3. 研究の方法

### (1) 実験動物及び実験準備

実験には Wistar 系雄性ラット(10-15 週齢)を用いた。ラットはウレタン(1 g/kg)を用いて麻酔して筋弛緩剤で非動化した後、人工呼吸器を用いて管理した。体幹血圧は大腿動脈から記録し、諸種の薬物は大腿静脈に挿入したカテーテルから投与した。

### (2) 血流と血圧測定

口腔・顔面・頭部領域の血流量は、2 次元血流計及びレーザードップラー血流計を用いて測定した。また、同領域の各部位の血流動態に関連する局所温度は、非接触型のサーモメーター (PT-3S, OPTEX, Shiga, Japan) を用いて計測した。体幹血圧は大腿動脈に挿入したカテーテルから圧トランスデューサーを用いて測定した。これらのパラメーターはデータ解析ソフト (LabScribe2) を用いて集積・分析した。

### (3) 末梢神経の電気刺激

三叉神経の第 3 枝の側枝である舌神経は中枢性に諸種の刺激強度 (1-30 V) 及び刺激頻度 (1-30 Hz) で電気刺激した。頸部交感神経の電気刺激は、10 V, 0.5-5 Hz, 2 min で行った。腹部内臓諸臓器を支配する迷走神経や口腔・顔面・頭部領域に分布する交感神経線維の作用を除外するために、すべての実験に先立って両側の頸部交感神経幹

と迷走神経は頸部で切断した。

#### (4) 使用薬物

舌神経刺激による口腔・顔面・頭部領域の血流変化の末梢性神経機構を明らかにするために、これら血流反応に対する諸種の自律神経遮断薬(自律神経節遮断薬-ヘキサメソニウムやムスカリン受容体遮断薬-アトロピン)の静脈内投与の影響について検討した。また、副交感性血流増加の中枢性機能修飾機構を明らかにするために、ペンチレンテトラゾール(GABA<sub>A</sub>受容体遮断薬)の静脈内投与の影響について検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 咀嚼時の三叉神経の感覚入力で生じる口唇及び脳における副交感性血流増加は中枢のGABA入力によって制御されている

舌神経の電気刺激は刺激強度(1-30 V)と刺激頻度(1-30 Hz)に依存した口唇の血流増加を誘発し、この血流増加は20 V及び20 Hzで最大値に達した。一方、脳血流は舌刺激刺激のみでは影響を受けなかったが、ペンチレンテトラゾールと舌神経の同時刺激により顕著に増加した。また、この脳血流増加はヘキサメソニウム及びアトロピンの静脈内投与で可逆的に有意に抑制された。したがって、咀嚼時の三叉神経の感覚入力で生じる副交感性血流増加は脳血流の促進作用を有しており、中枢性のGABA入力によって制御されていることが示唆される。

#### (2) 副交感性血流増加は口腔・顔面・頭部領域の局所温度の維持に与える影響

舌神経刺激は刺激頻度に依存した顔面皮膚(口唇部等)の血流増加を誘発するとともに、同部位の局所温度を有意に上昇させた(図1)。また、これらの血流と局所温度の増加はヘキサメソニウムの静脈内投与で有意に抑制されたが、アトロピンの投与では影響を受けなかった。さらに、これまでの報告により、非コリン作動性副交感神経の伝達物質として注目されている vasoactive intestinal polypeptide (VIP)の投与は、同様の血流と局所温度の増加を誘発した。したがって、非コリン作動性副交感性血流増加(VIP等)は口腔・顔面・頭部領域の血流と局所温度の維持に重要であることが示唆される。

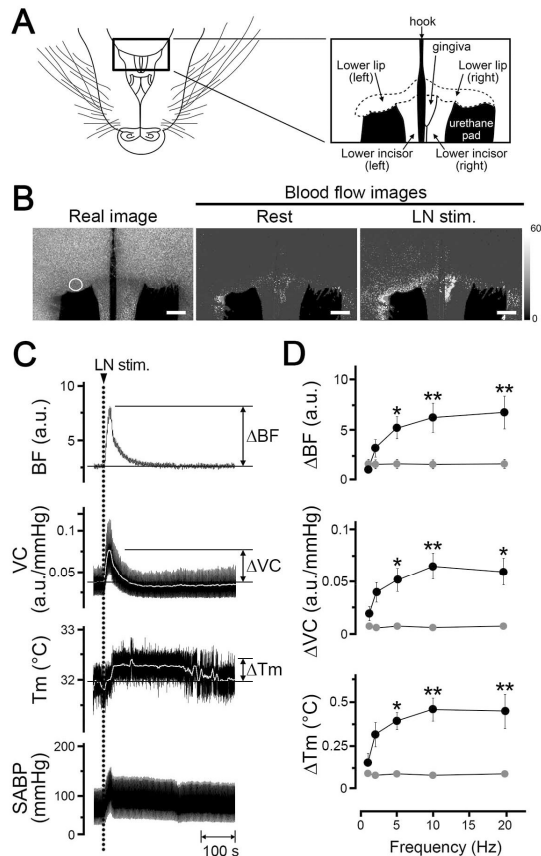


図1 副交感性血流増加が口腔・顔面・頭部領域の局所温度に与える影響

舌神経刺激(LN stim.)が口唇の血流量(BF)、血管コンダクタンス(VC)、局所温度(Tm)及び体幹血圧(SABP)に与える影響(A:測定部位、B:血流変化のイメージ)

グ画像、C:各パラメーターの反応の典型例、D:各変化量の平均値-黒、口唇とグレー、足背部)。

### (3) 加齢は副交感性血流増加を抑制する

口腔・顔面・頭部領域(口唇と咬筋)の副交感性血流増加は、加齢とともに有意に抑制されることが明らかになった。また、この抑制作用は口唇(主に非コリン作動性)の血流増加よりも、咬筋(コリン作動性)の血流増加に対して顕著であった。さらに、咬筋のムスカリン受容体(M3)の発現量は、若齢ラットに比べて老齢ラットで有意に減少していた。したがって、加齢は副交感性血流増加を抑制することが明らかになった。また、この抑制作用はコリン作動性血流増加で顕著であり、加齢に伴うM3の発現低下に起因することが示唆される。

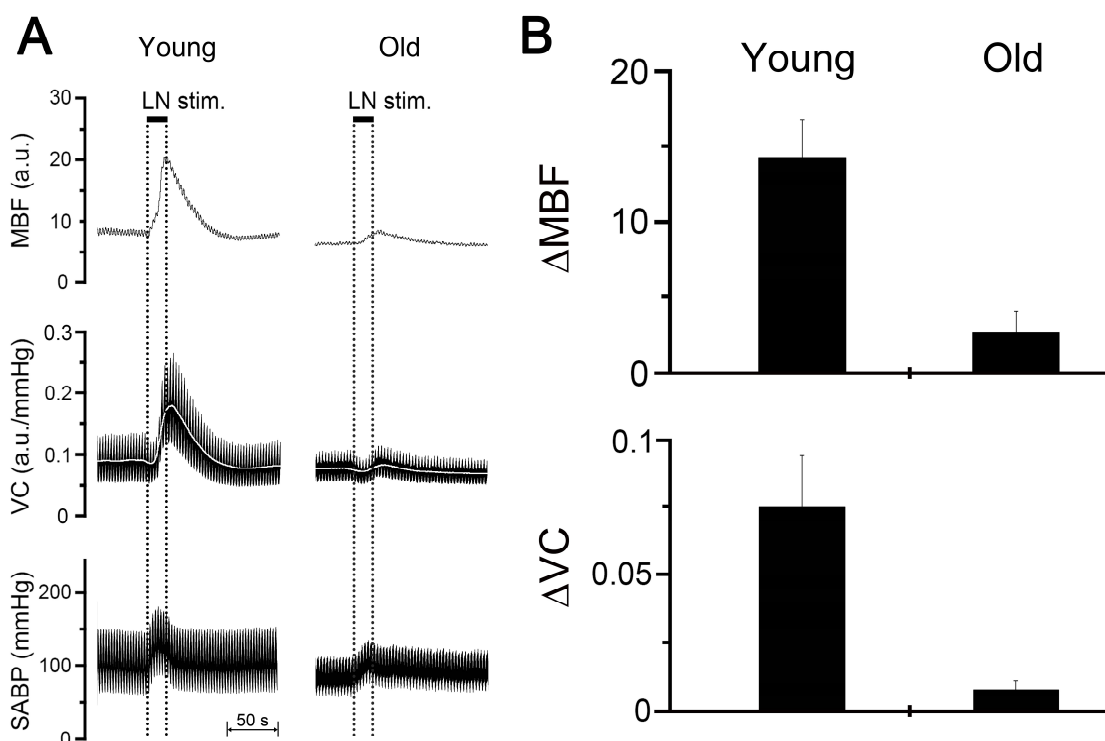


図2 加齢が口腔・顔面・頭部領域の副交感性血流増加に与える影響

舌神経刺激(LN stim.)が若齢(Young)と老齢ラット(Old)の咬筋の血流量(MBF)、血管コンダクタンス(VC)及び体幹血圧(SABP)に与える影響(A:各パラメーターの反応の典型例、B:各変化量の平均値)。

### <引用文献>

Ono T, Hasegawa Y, Hori K, Nokubi T, Hamasaki T. Task-induced Activation and Hemispheric Dominance in Cerebral Circulation During Gum Chewing. *J Neurol* 254: 1427-1432, 2007.

Kawanishi K, Koshino H, Toyoshita Y, Tanaka M, Hirai T. Effect of Mastication on Functional Recoveries After Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 19: 398-403, 2010.

Ishii H, Niioka T, Sudo E and Izumi H. Evidence for parasympathetic vasodilator fibres in the rat masseter muscle. *J Physiol (Lond)* 569: 617-629, 2005.

Ishii H, Niioka T and Izumi H. Vagal visceral inputs to the nucleus of the solitary tract: involvement in a parasympathetic reflex vasodilator pathway in the rat masseter muscle. *Brain Res* 1312: 41-53, 2010.

Ishii H, Niioka T and Izumi H. Parasympathetic reflex vasodilatation in the masseter muscle compensates for carotid hypoperfusion during the vagus-mediated depressor response. *Brain Res* 1370: 145-153, 2011.

Ishii H and Izumi H. GABA<sub>B</sub> receptors in the NTS mediate the inhibitory effect of trigeminal nociceptive inputs on parasympathetic reflex vasodilation in the rat masseter muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302: R776-R784, 2012.

Ishii H, Sato T and Izumi H. Parasympathetic reflex vasodilation in the cerebral hemodynamics of rats. *J Comp Physiol [B]* 184: 385-399, 2014.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ishii H and Sato T	4. 巻 67
2. 論文標題 Interactions between $\alpha$ -adrenergic vasodilation and cervical sympathetic nerves is mediated by $\alpha$ 2-adrenoceptors in the rat masseter muscle	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 699-709
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12576-016-0499-3	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 -

1. 著者名 Ohke H, Sato T, Mito K, Terumitsu M and Ishii H	4. 巻 70
2. 論文標題 Effect of the parasympathetic vasodilation on temperature regulation via trigeminal afferents in the orofacial area	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1186/s12576-020-00749-y	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 -

1. 著者名 Sato T, Mito K and Ishii H	4. 巻 318
2. 論文標題 Relationship between impaired parasympathetic vasodilation and hyposalivation in parotid glands associated with type 2 diabetes mellitus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	6. 最初と最後の頁 R940-R949
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1152/ajpregu.00016.2019	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20件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 三戸浩平、佐藤寿哉、Ramadhani Ratna、石井久淑
2. 発表標題 咀嚼筋の三叉 自律神経反射を介する血流動態の加齢による変調とそのメカニズム
3. 学会等名 第99回北海道医学大会生理系分科会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三戸浩平、佐藤寿哉、Ramadhani Ratna、石井久淑
2. 発表標題 咀嚼筋の三叉 自律神経反射を介する血流動態の加齢による変調とそのメカニズム
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 佐藤寿哉、Ramadhani Ratna、三戸浩平、石井久淑
2. 発表標題 ラット三大唾液腺の血流動態に与える体性感覚と味覚入力の効果の違い
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 Ratna Ramadahani, Kohei Mito, Toshiya Sato, Hisayoshi Ishii
2. 発表標題 Different effects between trigeminal sensory and vagal visceral input on salivary glands blood flow
3. 学会等名 Proceedings of the 97th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshiya Sato, Ratna Ramadahani, Kohei Mito, Hisayoshi Ishii
2. 発表標題 Difference between somatosensory and gustatory input on parasympathetic increase in blood flow in rat three major salivary glands
3. 学会等名 Proceedings of the 97th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三戸浩平、佐藤寿哉、Ramadhani Ratna、石井久淑
2. 発表標題 咀嚼筋の三叉 自律神経反射を介する血流動態の加齢による変調とそのメカニズム
3. 学会等名 第99回北海道医学大会生理系分科会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三戸浩平、佐藤寿哉、Ramadhani Ratna、石井久淑
2. 発表標題 咀嚼筋の三叉 自律神経反射を介する血流動態の加齢による変調とそのメカニズム
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 佐藤寿哉、Ramadhani Ratna、三戸浩平、石井久淑
2. 発表標題 ラット三大唾液腺の血流動態に与える体性感覚と味覚入力の効果の違い
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 Ratna Ramadahani, Kohei Mito, Toshiya Sato, Hisayoshi Ishii
2. 発表標題 Different effects between trigeminal sensory and vagal visceral input on salivary glands blood flow
3. 学会等名 Proceedings of the 97th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Toshiya Sato, Ratna Ramadahani, Kohei Mito, Hisayoshi Ishii
2. 発表標題 Difference between somatosensory and gustatory input on parasympathetic increase in blood flow in rat three major salivary glands
3. 学会等名 Proceedings of the 97th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤寿哉、三戸浩平、石井久淑
2. 発表標題 ラット唾液腺の反射性唾液分泌における副交感神経性血流増加反応の関与
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 三戸浩平、佐藤寿哉、石井久淑
2. 発表標題 老化に伴う顎顔面領域の血流動態の変調とそのメカニズム
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 三戸浩平、佐藤寿哉、石井久淑
2. 発表標題 老化に伴う顎顔面領域の血流動態の変調とそのメカニズム
3. 学会等名 第98回北海道医学大会生理系分科会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato T, Mito K and Ishii H
2. 発表標題 Hyposalivation and impaired parasympathetic vasodilation in parotid glands with type 2 diabetes mellitus
3. 学会等名 Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies 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 Mito K, Sato T and Ishii H
2. 発表標題 Age-related changes in hemodynamics in orofacial area and their mechanisms
3. 学会等名 Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies 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 佐藤寿哉、石井久淑
2. 発表標題 2型糖尿病が唾液腺における副交感神経性血管拡張反応に与える影響
3. 学会等名 第97回北海道医学大会生理系分科会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤寿哉、石井久淑
2. 発表標題 2型糖尿病が唾液腺における副交感神経性血管拡張反応に与える影響
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 石井久淑、佐藤寿哉
2. 発表標題 三叉神経入力で生じる口腔内及び口腔外組織の血流動態とサーモレギュレーションにおける相違点
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 Hirohata Y, Saito T, Sato T and Ishii H
2. 発表標題 Age-related attenuation of parasympathetic nerve-evoked blood flow response in the orofacial area of rats
3. 学会等名 Proceedings of the 95th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ishii H and Sato T
2. 発表標題 Interactions between $\alpha$ -adrenergic vasodilation and cervical sympathetic nerves are mediated by $\alpha_2$ -adrenoceptors in the rat masseter muscle
3. 学会等名 Proceedings of the 95th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野  
<http://www.hoku-iryu-u.ac.jp/~physiol/>

## 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	佐藤 寿哉  (SATO Toshiya)  (30709241)	北海道医療大学・歯学部・講師    (30110)	
研究分担者	新潟 丈治  (NIIOKA Takeharu)  (10382491)	北海道医療大学・薬学部・准教授    (30110)	