

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19286

研究課題名（和文）肥満によるアディポサイトカイン系代謝異常が成長期の矯正学的歯の移動に与える影響

研究課題名（英文）Effects of obesity-induced adipocytokine system metabolic abnormalities on orthodontic tooth movement during growth.

研究代表者

加藤 千帆 (Kato, Chiho)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：80706987

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、大脳皮質咀嚼野に対する電気刺激により誘発される顎運動活動に対する肥満影響について検討を行った。実験群として肥満のObese Zucker rat (OZR)、対照群として非肥満のLean Zucker rat (LZR)を使用した。大脳皮質咀嚼野(A-areaおよびP-area)を微小電気刺激し、下顎運動経路ならびに顎二腹筋の筋活動を記録した。P-area刺激誘発性の下顎運動では、OZRはLZRと比較し、垂直的開口時間と垂直的開口速度は有意に大きくなった。以上の結果から、肥満が大脳皮質咀嚼野刺激誘発性の神経筋反応を変化させ、咀嚼運動に影響を与えることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1975年以来、世界的な肥満の有病率は急激に増加している。矯正歯科臨床においても、肥満患者が多く見受けられるようになってきた。顎顔面領域に関して、肥満は舌への脂肪浸潤の増加、上部気道径の縮小、上部気道軟組織体積の増大など、口腔構造の変化に関連していることは数多く報告されているが、肥満による顎顔面領域への中枢神経系への影響については未だ明らかでなかった。今回の研究により大脳皮質咀嚼野への影響が報告され、矯正治療だけでなく、咀嚼運動に対する肥満の影響が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：This study investigated rhythmic jaw movement (RJM) patterns and masticatory muscle activities during electrical stimulation in obese male Zucker rats (OZR), compared to lean male Zucker rats (LZR). At the age of 10 weeks, electromyographic (EMG) activity of the right anterior digastric muscle (RAD) and masseter muscles, and RJMs were recorded during repetitive intracortical micro-stimulation in the left anterior and posterior parts of the cortical masticatory area (A-area and P-area, respectively). During P-area stimulation, the jaw-opening duration was significantly shorter ($p<0.01$) in OZR than LZR, the jaw-opening speed was significantly faster in OZR than LZR, and the RAD EMG duration was significantly shorter ($p<0.01$) in OZR than LZR. This study shows that obesity affects the coordinated movement of masticatory components during cortical stimulation. While other factors may be involved, functional change in digastric muscle is partly involved in the mechanism.

研究分野：矯正歯科

キーワード：肥満 矯正 咀嚼運動

1. 研究開始当初の背景

肥満人口の増加と矯正治療の一般化に伴い、肥満を有する患者に対して矯正歯科治療を行うケースが増加している。肥満患者に対する矯正歯科治療は歯の移動に際し、過度に歯根吸引を引き起こすことが症例報告されており、矯正歯科治療の障壁となりうるが、肥満患者に対する矯正歯科治療に関するエビデンスは乏しい。

肥満はメタボリックシンドロームなどに代表される様々な経路を通じ、糖尿病や冠動脈疾患など全身の様々な臓器の疾患に関与していることが広く知られている。さらに、**肥満と歯周病**の程度を検討した研究では、歯周病に罹患した肥満患者において、慢性歯周炎のリスク増加が認められた。また、**肥満と骨代謝**に関する研究では、高脂肪食摂取による成長期肥満ラットでは、断面積（幅）の成長遅延が起こり、骨強度が低下することで骨粗鬆症が発症すると報告されている。これらの先行研究は、肥満が**口腔領域の疾患においても重要な役割**を担っていることを示唆している。

咀嚼の基礎となる運動パターンは、皮質咀嚼野(CMA)からの求心性入力を受ける中枢パターンジェネレーター(CPG)によってプログラムされる。CMAの前方領域(A領域)と後方領域(P領域)で反復的な皮質内微小電極刺激(ICMS)を与えると、咀嚼筋の筋電図(EMG)活動とともにリズムカルな顎運動(RJM)が誘発される。臨床研究では、咀嚼行動を評価するために随意的な咀嚼運動を記録しているが、随意的咀嚼運動は食欲、食形態、風味などに影響される。

2. 研究の目的

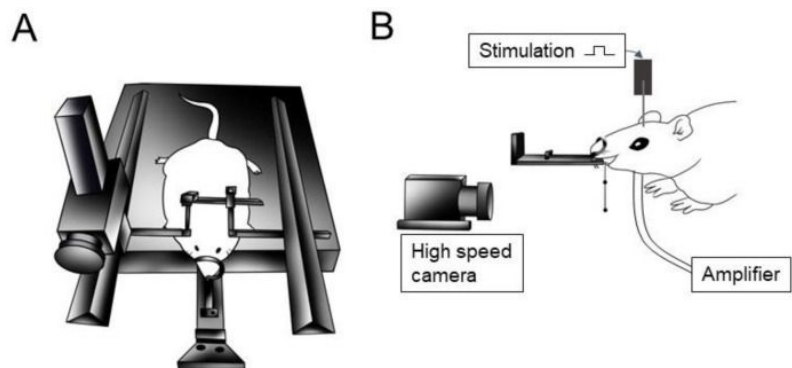
肥満による中枢神経系への影響については未だ明らかでない。そこで我々は、肥満は大脳皮質咀嚼野より引き起こされる下顎運動経路と咀嚼筋の神経筋活動に影響を与えるという仮説を立て、電気生理学的手法を用いてその仮説を検討した。

3. 研究の方法

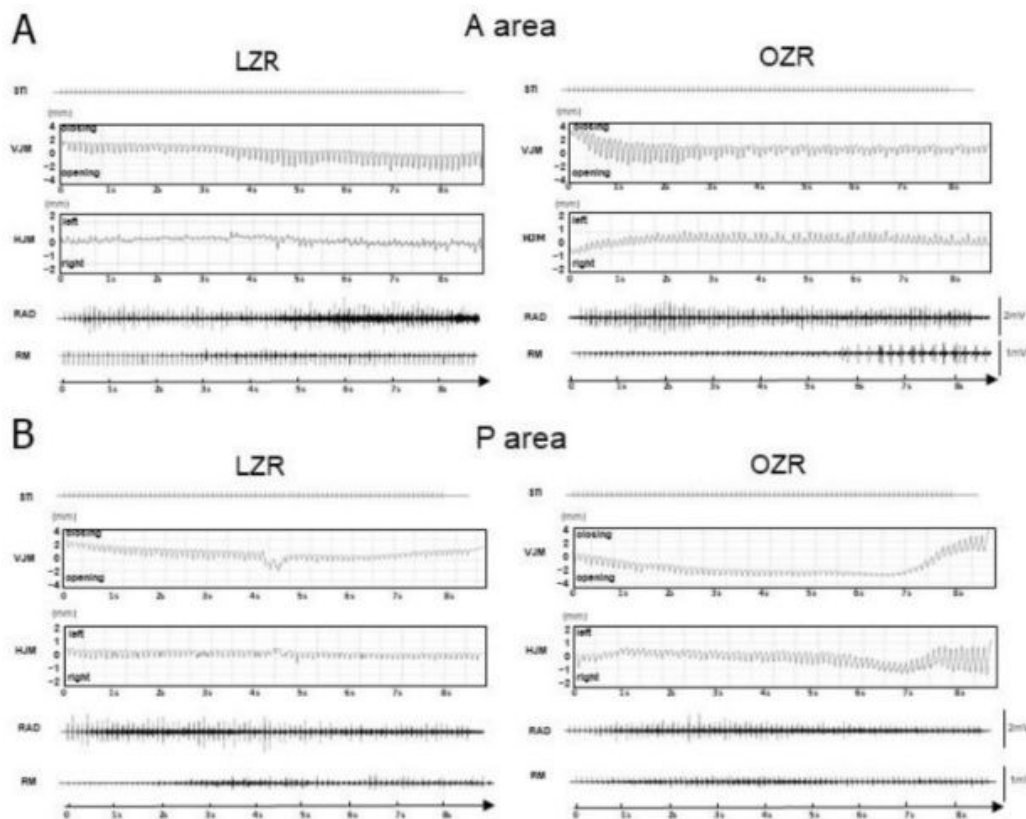
実験群として雄性 OZR (fa/fa)、対照群としてその同腹子である LZR (Fa/Fa) を SLC (株式会社エスエルシー、東京、日本) より 7 頭ずつ購入した。10 週齢で、左側 A 領域に 0.5ms、20Hz、120 μ A、8 秒の電気刺激を、左側 P 領域に 0.5ms、20Hz、180 μ A、8 秒の電気刺激を加えた (図 1)。

電気刺激中、右側顎二腹筋 (RAD) と咬筋の筋電図 (EMG) 活動と RJM を記録した。実験後、ラットを灌流し、ラットの脳を採取した。脳冠状切片 (厚さ 6 μ m) を切り出し、ヘマトキシリン・エオジン染色で対比染色して電極先端の位置を確認した。

顎運動パターンを測定し、開口量、側方偏位、垂直方向の顎開口速度、顎開口持続時間、顎閉口持続時間、持続時間をパラメータとして解析した。RAD 筋の EMG 活動は、潜時、振幅、持続時間、パワースペクトルの中央周波数、パワースペクトルの平均周波数について分析した。

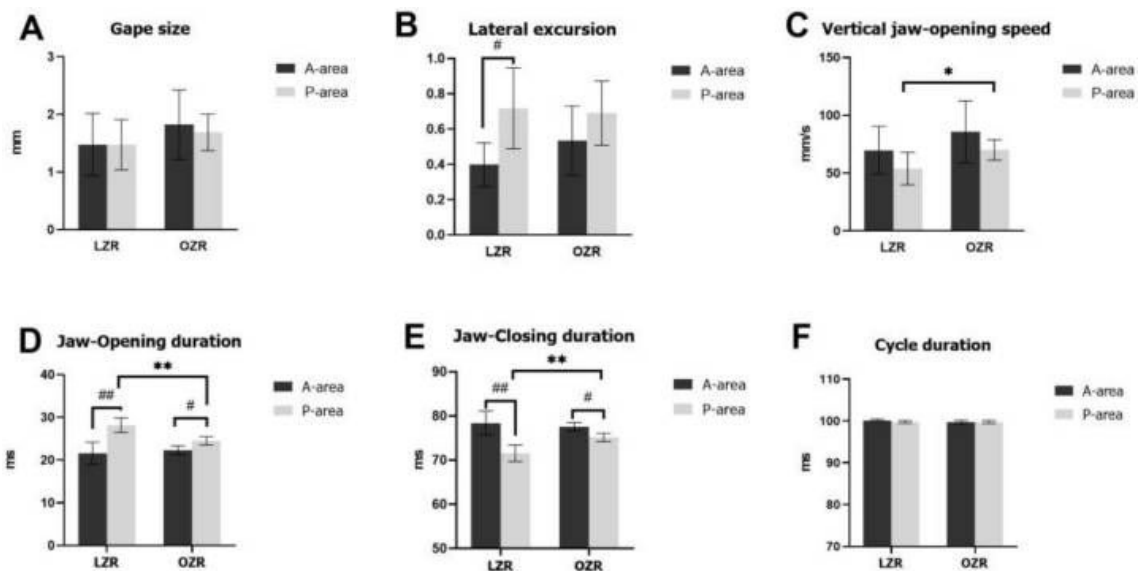


4. 研究成果



RJM のパターンについては、両群とも A 領域と P 領域の両方の刺激で、顎の開閉運動を伴う垂直方向の RJM パターンが観察された。筋電図活動では、A 領域と P 領域の低周波長刺激時に RAD 筋と RM 筋の活動が交互に変化する RJM が観察された。RAD 筋の EMG 活動は刺激中の各刺激パルスにタイムロックしていた。一方、咬筋の EMG 活動は初期ではなく、顎が完全に開く刺激中期にバーストを示し始めた。

(図 2)



P 領域では A 領域よりも横方向へのシフトが大きく、開口速度の遅い RJM パターンが誘発された。OZR は LZR よりも P 領域刺激時に速く開く RJM パターンを示した。

LZR と比較して、OZR では A 領域刺激時、P 領域刺激時ともに RAD 潜時が有意に短く、P-area 刺激時の RAD EMG 持続時間も有意に短かった。しかし、EMG データの振幅および周波数パラメータは、グループ間およびグループ内では差がなかった。(図 3)

以上より、肥満が脳皮質咀嚼野刺激誘発性の神経筋反応を変化させ、咀嚼運動に影響を与えることが示唆された。

本研究は、咀嚼運動制御に重要な役割を果たす中枢性制御機構に着目し、肥満ラットにおいて脳皮質咀嚼野刺激による神経筋活動パターンを変化させ、咀嚼運動に影響を与えることを明らかにした初めての研究であり、今後の歯学の基礎および臨床の各分野における発展に寄与することが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6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 Koecklin Karin Harumi Uchima, Kato Chiho, Abe Yasunori, Yabushita Tadachika, Kokai Satoshi, Ono Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Histological and contractile changes in the genioglossus muscle after nasal obstruction in growing rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-32921-w	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 Fujita Akiyo, Kato Chiho, Abe Yasunori, Ishidori Hideyuki, Li Ruixin, Thura Aung Phy, Ogawa Takuya, Okihara Hidemasa, Kokai Satoshi, Ono Takashi	4. 巻 783
2. 論文標題 Unilateral nasal obstruction affects development of cortical orofacial motor representation in the cortical masticatory area of growing rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136700 ~ 136700
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2022.136700	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 Arai Shuko, Kato Chiho, Watari Ippei, Ono Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Does Orthodontic Treatment Change the Preferred Chewing Side of Patients with Malocclusion?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 6343 ~ 6343
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm11216343	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 Ishidori Hideyuki, Okihara Hidemasa, Ogawa Takuya, Abe Yasunori, Kato Chiho, Aung Phy Thura, Fujita Akiyo, Kokai Satoshi, Ono Takashi	4. 巻 55
2. 論文標題 Nasal obstruction during the growth period modulates the Wnt/ catenin pathway and brain derived neurotrophic factor production in association with tyrosine kinase receptor B mRNA reduction in mouse hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5 ~ 17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejn.15547	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 Aung Phyo Thura, Kato Chiho, Abe Yasunori, Ogawa Takuya, Ishidori Hideyuki, Fujita Akiyo, Okihara Hidemasa, Kokai Satoshi, Ono Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Functional Analysis of Rhythmic Jaw Movements Evoked by Electrical Stimulation of the Cortical Masticatory Area During Low Occlusal Loading in Growing Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.00034	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 Aung Phyo Thura, Kato Chiho, Abe Yasunori, Ogawa Takuya, Ishidori Hideyuki, Fujita Akiyo, Okihara Hidemasa, Kokai Satoshi, Ono Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Functional Analysis of Rhythmic Jaw Movements Evoked by Electrical Stimulation of the Cortical Masticatory Area During Low Occlusal Loading in Growing Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.00034	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 -

[学会発表] 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Moe Tanigawa, Chiho Kato, Takashi Ono, Naofumi Uesaka
2. 発表標題 Effects of unilateral nasal obstruction during the growth period on cerebellar neural circuit and function
3. 学会等名 The 1100th Anniversary Annual Meeting of The Physiological Society of Japan,
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Li Ruixin, Kato Chiho, Abe Yasunori, Fujita Akiyo, Ogawa Takuya, Ishidori Hideyuki, Misawa Eri, Okihara Hidemasa, Kokai Satoshi, Ono Takashi
2. 発表標題 Altered neuromuscular behavior during cortically-elicited rhythmic jaw movement in obese Zucker rat)
3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sun Wenqian, Ogawa Takuya, Okihara Hidemasa, Ishidori Hideyuki, Misawa Eri, Kato Chiho, Ono Takashi
2. 発表標題 Impact of change in food properties on learning/memory function in the growing mice
3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三澤 英里, 沖原 秀政, 小川 卓也, 小海 暁, 阿部 泰典, 加藤 千帆, 石通 秀行, 藤田 秋世, 高野 力磨, 谷川 萌, 孫 文倩, 小野 卓史
2. 発表標題 成長期咀嚼刺激低下はWnt signaling pathwayおよびARHGAP33の分子伝達を変調する
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akiyo Fujita, Chiho Kato, Yasunori Abe, Takuya Ogawa, Phyo Thura Aung, Hideyuki Ishidori, Ruixin Li, Hidemasa Okihara, Satoshi Kokai, Takashi Ono
2. 発表標題 Unilateral nasal obstruction affects development of motor representation in the cortical masticatory area in growing rats
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Phyo Thura Aung, Chiho Kato, Yasunori Abe, Takuya Ogawa, Hideyuki Ishidori, Akiyo Fujita, Ruixin Li, Hidemasa Okihara, Satoshi Kokai, Takashi Ono
2. 発表標題 Low occlusal loading affects the neuromuscular control of jaw movements induced by anterior part of cortical masticatory area in growing rats
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chiho Kato, Ippei Watari, Shuko Arai, Takashi Ono
2. 発表標題 Factors associated with eruption periods of impacted third molars showing complete root formation after second molar extraction
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石通 秀行, 沖原 秀政, 小川 卓也, 小海 暁, 阿部 泰典, 加藤 千帆, ピョースラ・アン, 藤田 秋世, 小野 卓史
2. 発表標題 マウス成長期鼻呼吸障害は海馬におけるWnt signaling pathwayに変調をもたらす
3. 学会等名 第78回 日本矯正歯科学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------