

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月10日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22792127

研究課題名（和文）摂食嚥下障害の機能回復に向けたオーラルジスキネジアの
発症メカニズムの解明研究課題名（英文）Apomorphine-induced modulation of neural activities
in the ventrolateral striatum of rat

研究代表者

溝口 尚子 (MIZOGUCHI NAOKO)

日本大学・歯学部・ポスト・ドクトラル・フェロー

研究者番号：00548919

研究成果の概要（和文）：口腔内の不随意運動発症機構解明のため、大脳基底核線条体腹外側部に存在する細胞群を記録し、ドパミン受容体作動薬（アポモルヒネ）に対する応答性を検討した。PA (phasically active) 細胞と TA (tonically active) 細胞に分類できたが、アポモルヒネは PA 細胞の活動を促進するものと抑制するものがあった。一方 TA 細胞はアポモルヒネにより抑制された。TA 細胞の発火減少を伴う同期性の減少は局所的にアセチルコリンの放出を減少させ、アポモルヒネ誘発性顎運動の調節に関与している可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：The dopaminergic system in the ventrolateral portion of striatum (Svl), a part of basal ganglia, plays an important role in the regulation of orofacial movements: bilateral co-stimulation of both dopamine D1-like and D2-like receptors elicits repetitive jaw movements in rats. However, it is still unknown how activities of Svl neurons are modulated by activation of dopaminergic receptors. In the present study, we systematically injected apomorphine (2 mg/kg i.v.), a non-selective dopamine receptor agonist, that induced jaw movements under urethane anesthesia, and performed multi-channel unit recording from Svl neurons. According to the spike firing patterns, the Svl neurons were classified into two subtypes: phasically active (PA) and tonically active (TA) neurons. The divergent effects of apomorphine on PA neurons in the Svl might reflect differential expression of D1-like and D2-like receptors in the middle spiny neurons. Apomorphine-induced suppression of TA neuron activities with decreased synchronized outputs is likely to reduce locally released acetylcholine, which may modulate apomorphine-induced jaw movements.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：摂食嚥下障害・パーキンソン病・オーラルジスキネジア・大脳基底核・ドパミン神経系

1. 研究の背景

オーラルジスキネジアはパーキンソン病などにみられる典型的な神経疾患の症状のひとつであり、不随意の下顎運動と、舌の突出や口唇の動きを伴う常同的不随意運動が発現する。これらの症状は歯科診療時の大きな妨げとなるだけでなく、義歯等の補綴物の装着不能などによる摂食機能の低下により大きく **Quality of life (QOL)** を低下させる。

現在、オーラルジスキネジアの主な原因として考えられているのは、大脳基底核におけるドパミン性神経の異常である。実際、オーラルジスキネジアは抗精神病薬や抗パーキンソン病薬といったドパミン神経系に作用する薬物の長期投与によって発症し (Karson et al., 1983), 代償性ドパミン性神経機能の亢進や脳内ドパミン量の増加が大脳基底核による運動制御機構を破綻させると考えられている (Chouinard and Jones, 1980)。

このような背景から申請者らは、大脳皮質咀嚼野、あるいは顎顔面領域に関連する大脳皮質運動野から入力を受ける線条体腹外側部や側坐核 shell のドパミン受容体が不随意の顎運動発現に重要な役割を果たすと考え、これらの領域における主要な神経伝達物質であるドパミン、グルタミン酸、GABA の果たす役割について検討を重ねてきた。

その結果、黒質網様部に GABA_A 受容体のアゴニストである muscimol を投与すると、顎運動が誘発されることから、線条体の投射細胞である GABA 作動性の中型有棘神経細胞が活性化することが明らかとなった。一方で、黒質網様部に muscimol または GABA_A 受容体アンタゴニストである bicuculline, NMDA 受容体のアゴニスト、アンタゴニストである NMDA, MK-801 のいずれかを前処置するといずれも線条体腹外側部のドパミン受容体を刺激して誘発される顎運動が抑制された (Adachi et al., 2002; Uchida et al., 2005; Fujita et al., 2006)。

以上のようにドパミン機構を調節している因子は一部明らかになってきている。また、電気生理学的検討からは、線条体スライス標本にホールセルパッチクランプ法を用いた研究から D1 様受容体は中型有棘神経細胞を活性化させることが報告されている (Umemiya and Raymond, 1997)。しかし、生体内での、中型有棘神経細胞の活動性は低く、これまでの単一ニューロン記録法では、その活動性を効率的に把握することは極めて困難であった。そこで、多連電極による複数の細胞からの同時記録によるドパミン受容体の作用機序の解明を提案した。

2. 研究の目的

本研究は、これまでの基礎研究の成果をも

とに、大脳基底核群である線条体腹外側部、側坐核 shell を構成する細胞活動をマルチ・チャンネル・ユニット法で記録し、ドパミン系各種薬物に対する反応性を解析することによって、オーラルジスキネジアに対するドパミン系の果たす役割を明らかにした。

3. 研究の方法

実験には SD ラットを用い、ウレタン麻醉下で 32 チャンネルの電極を基底核に挿入し、神経活動 (ユニット記録) を行った。

ドパミン D1/D2 受容体アゴニストである apomorphine が線条体腹外側部または側坐核 shell に存在する神経活動に与える影響について解析した。

4. 研究成果

記録した細胞は、神経活動の規則性と発火パターンによって、中型有棘細胞と推定される PA (phasically active) ニューロンとコリン作動性介在神経細胞と推定される TA (tonically active) ニューロンの 2 つのサブタイプに分類できた (図 1, 2)。

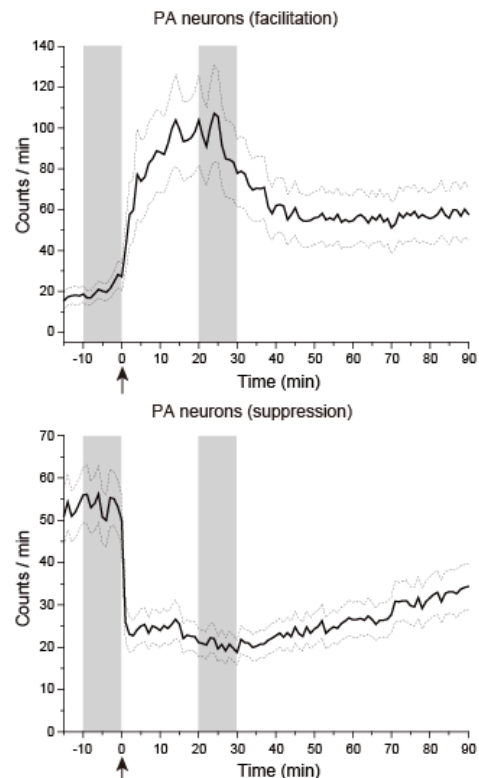


図 1 PA (phasically active) 細胞における発火頻度の経時的変化
上段に発火頻度増加例、下段に発火頻度減少例を示す。

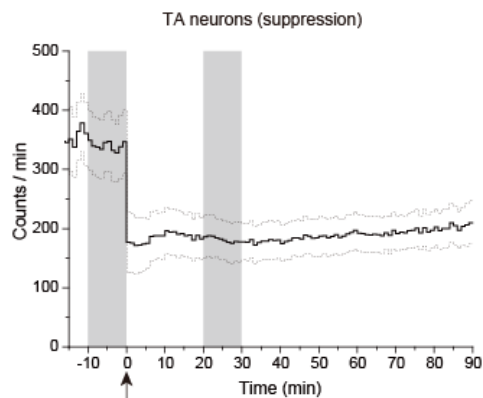


図2 TA (tonically active) 細胞における発火頻度の経時的変化 (発火頻度減少例)

Apomorphine を投与することで、全 162 個の PA ニューロン中、33.3%の細胞で発火頻度が有意に増加し、38.3%で有意に減少した。TA ニューロン (n = 38) では 71.1%の細胞で発火頻度の減少を認めた。同時性の発火を認めた全 39 組のニューロンペアについて解析したところ、PA ニューロン-PA ニューロン (22 組) の同期性発火は apomorphine を投与することによって、50%のペアで増加が認められ、40.9%のペアで減少が認められた。TA ニューロンを含むペアでは、殆どのペアで同期性の発火減少が認められた。(図 3)

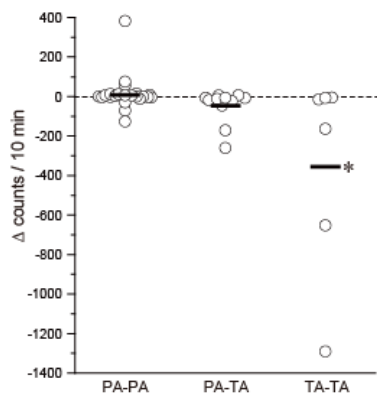


図3 PA 細胞および TA 細胞の同期性発火頻度

本研究で PA ニューロンに対して apomorphine は発火の亢進と抑制の両方に作用し、中型有棘細胞における D1 様および D2 様受容体の発現による違いを反映していることが推測された。さらに、同期性の発火減少を伴う TA ニューロンの活動抑制は、局所的な acetylcholine の放出を減少させ、apomorphine 誘発性顎運動の調節に関与している可能性が考えられた。

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 2 件)

- ① Fujita S, Kitayama T, Mizoguchi N, Oi Y, Koshikawa N, Kobayashi M. Spatiotemporal profiles of transcallosal connections in rat insular cortex revealed by in vivo optical imaging. *Neuroscience*. 査読有 2012 206, 201-211.
- ② Mizoguchi N, Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M. Spatiotemporal dynamics of long-term potentiation in rat insular cortex revealed by optical imaging. *Neurobiol Learn Mem*. 査読有 2011 96, 468-478.

[学会発表] (計 4 件)

- ① Mizoguchi N, Fujita S, Koshikawa N, Kobayashi M. Spatiotemporal profiles of long-term potentiation in rat insular cortex: an optical imaging study. Society for Neuroscience, 2011 November 13, Washington, DC, U.S.A.
- ② 納谷 はるな、藤田 智史、溝口 尚子、越川 憲明、小林 真之、Apomorphine の線条体腹外側部ニューロンの活動に対する修飾作用、第 53 回歯科基礎医学会学術大会・総会、2011 年 10 月 1 日、長良川国際会議場 (岐阜)
- ③ Fujita S, Chen S, Mizoguchi N, Koshikawa N, Kobayashi M. Pilocarpine-induced status epilepticus causes hyper-excitatory propagation and interneuron loss in rat agranular insular cortex. Society for Neuroscience, 2010 November 15, San Diego, U.S.A.
- ④ 阿部仁子、溝口尚子、田尻陽子、飯田貴俊、戸原玄、植田耕一郎、市村志乃、斉藤朋子、米山佳代子、社会福祉施設での摂食・嚥下障害に対する 2 年間の取り組み、第 16 回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会、2010 年 9 月 3 日、朱鷺メッセ (新潟)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.dent.nihon-u.ac.jp/pharm/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

溝口 尚子 (MIZOGUCHI NAKO)

日本大学・歯学部・ポスト・ドクトラル・フェロー

研究者番号：00548919