

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 6 月 8 日現在

機関番号：30110

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22890168

研究課題名（和文）新規脳イメージング法により誘発される脳神経活動の検討

研究課題名（英文）Novel imaging analytical method for measuring the stimulus-induced activity of the cranial nerves

研究代表者 河野 舞 (KONO MAI)

北海道医療大学・歯学部・助教

研究者番号：90586926

研究成果の概要(和文):本研究では、「咀嚼刺激や咬合不全の誘発によって脳内での Manganese Enhanced MRI (MEMRI) 信号が検出できるかどうか」との仮説のもとに、ラットにおける咀嚼刺激や抜歯による咬合不全の誘発によってマンガンイオンが脳内に入るか否かを MEMRI にて検討し、仮説を立証することを目標とした。塩化マンガン投与後における脳内分布の経時的变化をみた結果、マンガンイオンは投与後 1 時間で側脳室や海馬において信号強度が得られ、投与後 6 時間まで信号強度は顕著に見られた。しかし、咀嚼による MEMRI 信号の検出のために、マンガン投与直後より飼育飼料を与えたが、マンガン毒性による副作用によりほとんど飼料摂取が行えないことや、自発行動が低下することから、自発的な咀嚼行為を行うことができず、MEMRI 信号の検出を行うことができなかった。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the hypothesis that manganese-enhanced MRI (MEMRI) can detect the effect of physiological and unphysiological occlusal force on the behavior of magnesium ion in the brain. As a first step, we investigated the time-dependent change in brain distribution of injected magnesium ion. The high signal intensity was observed in lateral cerebral ventricle and hippocampus at 1 hour post-injection. The signal of magnesium ion was consistently until 6 hours after administration. Next, rats forget for food immediately after administration to examine the effect of chewing on the signal intensity. However, MEMRI can not detect the change in the signal intensity due to the restricted voluntary chewing. It seemed that the toxic side-effect of magnesium reduced food intake and spontaneous activity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	1180000	354000	1534000
平成 23 年度	970000	291000	1261000
年度			
年度			
年度			
総計	2150000	645000	2795000

研究分野：歯学

科研費の分科・細目：補綴系歯学系

キーワード：脳神経活動・咀嚼機能・MRI・MEMRI

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢者に伴う歯の喪失は三叉神経系からの感覚情報を減少させ、ラットにおいては、学習記憶機能に関連する高次脳機能が障害されることが報告されており、咀嚼機能と脳機能との関連性が徐々に解明されてきている。脳の活動を可視化する手法としては様々な方法があり、MRIは非侵襲的なイメージング手法のひとつとして臨床で用いられているが、咀嚼時の脳機能イメージングとしては、脳内血流変化によるBOLD効果を利用したFunctional MRI (fMRI)の研究も発展してきている。一方、動物を用いた脳機能イメージング研究では、マンガンイオンを用いたマンガン増感磁気共鳴画像法(Manganese Enhanced MRI :以下 MEMRI)の手法がある。MEMRIはカルシウムイオンチャンネルを通過するマンガンイオンを用いて脳内の神経活動依存的な変化を直接検出できる手法であり、新たな脳機能イメージングとして期待できるものである。

MEMRIはMRIが非侵襲的であるのに対し、マンガンの投与濃度は人体への影響が示唆されることや、安全なキレート剤の開発が遅れていることから、臨床応用が難しいのが現状である。しかし、マウスやラットなどのげっ歯類はマンガン毒性に体して比較的抵抗性が高いと報告されており、動物実験特有の手法として、現在のところ基礎的な医学研究への応用に限定されている。本研究ではラットを用いるため、人体と同様の結果が得られるとは限らないが、本研究によって、ラットにおける咀嚼刺激や咬合不全の誘発によってMEMRIの信号検出が可能となれば、脳機能と咀嚼機能とを関連づける重要なものとなり、咬合・咀嚼に限らず、それ以外のリハビリテーションにおいても脳刺激部位検出の手法となり、fMRIの検出方法とは異なった新たな脳機能イメージングとして利用できると考えられる。

また、咀嚼運動と脳を関連づける連絡機構の仮説として、咀嚼における歯根膜や咀嚼筋などの感覚受容器からの情報は三叉神経を介して、上位中枢の大脳皮質や海馬へ連絡されることが考えられる。そのため、咀嚼刺激によってMEMRI信号が検出される領域としては、脳においてもおもに大脳皮質や海馬が予想される。

2. 研究の目的

本研究では、『咀嚼刺激や咬合不全の誘発によって脳内でのMEMRI信号が検出でき

る』との仮説のもとに、動物実験モデル(ラット)における咀嚼刺激や抜歯による咬合不全誘発によってマンガンの脳内に入るか否かをMEMRIにて検討し、仮説を立証することである。そのため、咀嚼刺激や咬合不全を誘発する実験群と無刺激の対照群の2群を設定し、脳組織内でのMEMRI信号を検出したのち、その減衰速度について比較検討を行う。

3. 研究の方法

〈実験材料〉

実験動物には200g前後のWistar系雄性ラットを用いた。ラットは単独飼育とし、飼料および水は自由摂取とした。また、MEMRIにおいて咀嚼や咬合不全以外の刺激が影響しないよう遮光、遮音の環境下にて飼育した。MRI撮影装置には小動物用MRI撮影装置(MRmini)を用い、MRIのシーケンスにはT1強調画像およびFLASH撮影などを用いて脳組織内の信号の観察を行った。

〈実験方法〉

(1) 塩化マンガン投与後における脳内分布
脳組織内のMEMRI信号を検出するため、塩化マンガン腹腔内投与し経時的な変化を観察した。観察時間は、塩化マンガン投与直後から、24時間とした。なお、T1強調画像においてMEMRIの信号強度が増加している部位は白色で検出されるため、塩化マンガン投与前後における画像間解析により、MEMRI信号を抽出することにした。特に、側脳室や海馬での経時的なMEMRI信号を観察した。

(2) 咀嚼刺激による脳内のMEMRI信号強度の観察

咀嚼刺激や咬合不全の誘発によって脳内でのMEMRI信号が検出できるかどうかを確認するため、塩化マンガン腹腔内投与後に実験群として固形飼育飼料を摂取する群と対照群として固形飼育飼料を摂取させない群を設定した。塩化マンガン投与後、遮光、遮音の環境下にて、12時間ラットに咀嚼刺激を行わせた。その後24時間以内における、側脳室や海馬での経時的なMEMRI信号の検出を観察した。

4. 研究成果

(1) 塩化マンガン投与後における脳内分布
塩化マンガン投与後30分が経過した時点で、側脳室および顎顔面の血管系に微量な

MEMRI 信号の検出が認められ、投与後 1 時間経過した時点で、明瞭な MEMRI 信号が検出された。さらに投与後約 3 時間～6 時間経過後においては、海馬や嗅球に顕著な MEMRI 信号の検出が得られたが、24 時間後には MEMRI 信号は各部位に拡散し、特定部位による検出が困難となった(図 2)。

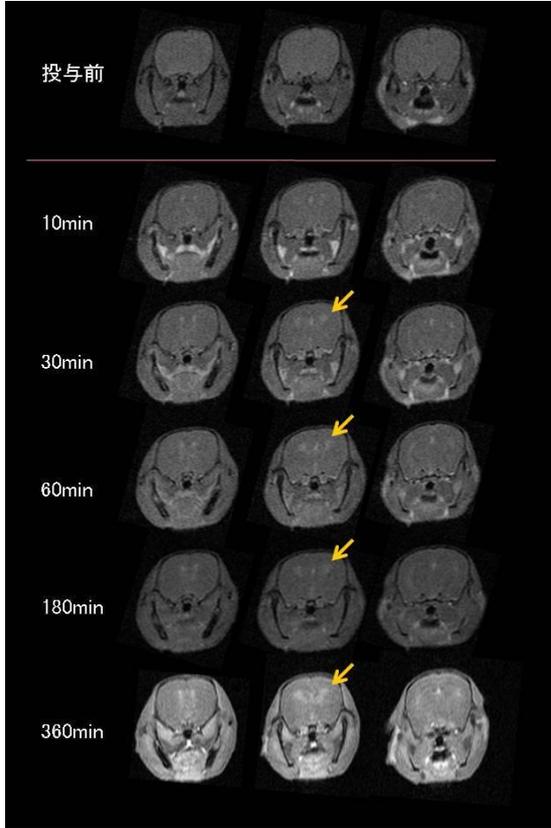


図 2 経時変化 (撮影条件: SpinEcho T1W1, TR 450ms TE10ms, NEX 4, Slice Thickness 2mm)

(2) 咀嚼刺激による脳内の MEMRI 信号強度の観察

咀嚼刺激や咬合不全の誘発によって、脳内での MEMRI 信号が検出できるかどうかを確認するため、塩化マンガンを投与し、MEMRI 信号の検出を試みたが、塩化マンガン投与後すぐに行動異常が発現し、自発的な咀嚼行為を行うことができなくなり、死にいたるラットが多く見られた。これはマンガン毒性による副作用が原因と示唆された。

そのため、信号検出を試みるべく、麻酔の深度を下げ、さらに塩化マンガンの濃度および使用量を減少させて観察したものの、信号強度が変化し、鮮明な画像が得られなかった。また、咀嚼筋に関与する神経に電気刺激を与えて MEMRI 信号の検出を試みたが、MEMRI 信号の検出を得ることはできなかった。

今回、塩化マンガンの神経毒性の影響につ

いて解明するには至らず、咀嚼刺激における経時的な脳内神経活動部位を特定することが困難であり、咀嚼刺激と脳機能との関連性を明確にすることができなかった。

今後の展開として、咬合と脳機能との関連性について解明すべく、ケフラルによる全身麻酔下において、片側の臼歯部を抜歯もしくは臼歯切除を行い、咬合不全を誘発することで、脳内神経活動部位および神経回路を観察する。臼歯切除および抜歯に伴う疼痛や炎症反応を回避するため、抜歯後数週間経過した段階で行う。また、咬合干渉のモデルとして、歯科のレジ系充填材料を臼歯部歯列に築盛し、咬合接触を人工的に与える。これは、咬合または咬合治療の客観的評価につながる方法論のひとつとなる可能性が示唆される。

また、今後の研究課題として、塩化マンガンの神経毒性への対策として、急性投与によるマンガン毒性を軽減するため、慢性持続的に投与できる装置を体内に埋め込み、MEMRI 信号の検出を試みるなど、更なる検討が必要と思われる。さらに、今回の研究では血液脳関門を破壊させずに脳の微細構造を確認する神経構造マンガン造影 MRI 法を用いて脳内神経活動部位の評価を行うことにしたが、この手法は全身性に大量の塩化マンガン投与する必要がある。よって、神経回路を確認することを目的とした神経トレーサー・マンガン造影 MRI の手法を取り入れ、塩化マンガンの神経毒性への対策とともに、MEMRI 信号の検出を試みる必要があるものと考えられる。

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)

①河野舞、川西克弥、會田英紀、豊下祥史、越野 寿：咀嚼刺激による脳内活動部位検出のための脳機能イメージング法の検討、北海道医療大学歯学会 第 30 回学術大会、2012/3/3, 札幌 (北海道医療大学サテライトキャンパス)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

〔その他〕ホームページ等 特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河野 舞 (KONO MAI)

北海道医療大学・歯学部・助教
研究者番号：90586926