

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593081

研究課題名(和文)呼吸障害に伴う口腔領域体性感覚系神経回路の再編成

研究課題名(英文) Reorganization of the neural circuits of oral somatosensory system with respiratory disturbance.

研究代表者

小海 暁 (KOKAI, SATOSHI)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：50431937

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：呼吸機能の評価としてラットの酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)に着目し、8日齢から11週齢まで酸素飽和度を計測した。そのデータを参考に、生後8日齢にて片側鼻閉を行い、5,7,9週齢にて舌突出筋の収縮特性および開口反射の応答特性について電気生理学的に計測、成長期初期における鼻閉が顎口腔領域の末梢器官に与える影響について検討した。結果として、開口反射は潜時が延長し、振幅が減少、舌突出筋収縮特性は単収縮力の最大力と筋収縮の持続時間、強縮力(60Hz、80Hz)の最大値が増加することが明らかとなった。以上より、成長期初期における片側鼻閉による呼吸障害は、顎顔面領域の機能成熟に影響を与えることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Focusing on the SpO<sub>2</sub> of the rat as an evaluation of the respiratory function, we have measured the SpO<sub>2</sub> from 8 days of age to 11 weeks of age. In reference to the data of the SpO<sub>2</sub>, we investigate the effects of unilateral nasal obstruction in early growth stage (8 days-old) on the maturation of the jaw-opening reflex and on the contractile properties of the tongue-protruding muscles using electrophysiological methods. In the jaw-opening reflex, the latency was significantly longer and the peak-to-peak amplitude was significantly smaller in the experimental group than in the control group at each age. In the contractile properties of the tongue-protruding muscles, twitch contraction force, half-decay time and tetanic forces at 60 and 80 Hz were significantly increased in the experimental group at all ages. These results suggest that the respiratory disturbance by unilateral nasal obstruction in early growth stage may have significant effects on maturation of craniofacial function.

研究分野：医歯薬学

キーワード：鼻閉 開口反射 舌機能 酸素飽和度

### 1. 研究開始当初の背景

鼻呼吸障害・口呼吸は、鼻咽腔疾患や鼻閉などによる鼻気道内の何らかの問題によって呼吸障害、発音障害、嚥下障害などの生体にとって重要な機能に障害を生じさせる鼻気道障害の一つである。鼻閉は、頻度の高い上部気道疾患であるが、鼻閉による症状は、高次脳機能への影響、顎顔面の成長に影響などを引き起こすことが知られている。先行研究では、歯周疾患、う蝕、不正咬合など口腔内の環境に大きく影響を与えることが報告されているが、鼻閉に伴う口腔感覚の可塑的变化およびそれに伴う運動制御メカニズムに関する報告がないことが判明した。そこで、口呼吸における末梢器官の変性および大脳皮質一次体性感覚野、一次運動野の可塑性を解明し、末梢器官と中枢神経活動の関連性を検討していくことにより、呼吸障害に伴う口腔領域体性感覚系神経回路の再編成の過程を解明することを目的とし、研究開始に至った。

### 2. 研究の目的

片側鼻閉を行った鼻閉ラットを実験動物とし、成長期における鼻閉が顎口腔領域の末梢器官および大脳皮質一次運動野に与える影響を明らかにすることを目的として行った。

### 3. 研究の方法

(1) 8日齢 Wistar 系雄性ラットを用い、覚醒下で頸部よりパルスオキシメーターを用いて、経時変化を知るために8日齢、3-11週齢の2週毎に酸素飽和度を記録した(対照群)。酸素飽和度のデータを参考に5週齢で鼻閉した群(実験群)では7,9,11週齢で記録を行った。鼻閉は、片側外鼻孔を低温麻酔下にて焼灼する完全閉鎖術にて行った。

(2) 開口反射について検討するために、6日齢 Wistar 系雄性ラット (n=60) を用いた。8日齢で、片側鼻腔の完全閉鎖術を行う実験群 (n=30) と、偽手術を行う対照群 (n=30) に分けた。両群ともに5、7、9週齢において、ステンレスワイヤー双極電極を下歯槽神経に刺入し、電気刺激 (1 pulse、持続時間 0.2ms) により開口反射を誘発した際の両側顎二腹筋の筋電図を記録した。分析項目は潜時、持続時間、振幅とし、各週齢において両群間と同一群間の比較検討を行った。

(3) 舌突出筋の収縮特性を検討するために、6日齢 Wistar 系雄性ラット (n=60) を用いた。8日齢で、片側鼻腔の完全閉鎖術を行う実験群 (n=30) と、偽手術を行う対照群 (n=30) に分けた。両群ともに5、7、9週齢において、舌機能評価のパラメータである単収縮力の最大力、収縮時間、半減期、強縮力の最大力 (60Hz、80Hz) 疲労度について測定を行った。

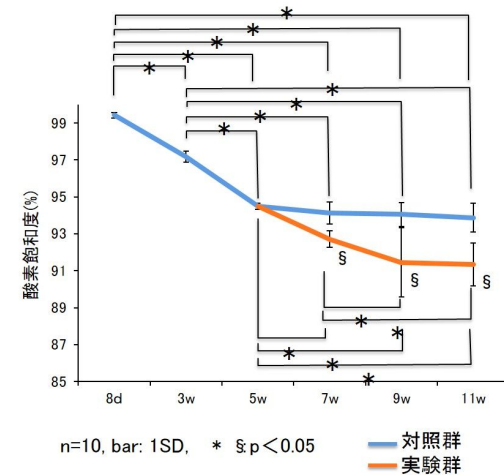
(4) 鼻閉における一次運動野の可塑的变化について検討する目的で、まず成長期における一次運動野顎顔面領域の機能局在の変化について検討し、その後鼻閉したモデルにより検討を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) 酸素飽和度 (図1)

対照群において8日齢で最大値を示し、5週齢にかけて低下、5週齢以後は有意な変化は示さなかった。実験群は対照群と比較して、有意に小さな値を示した(図1)。

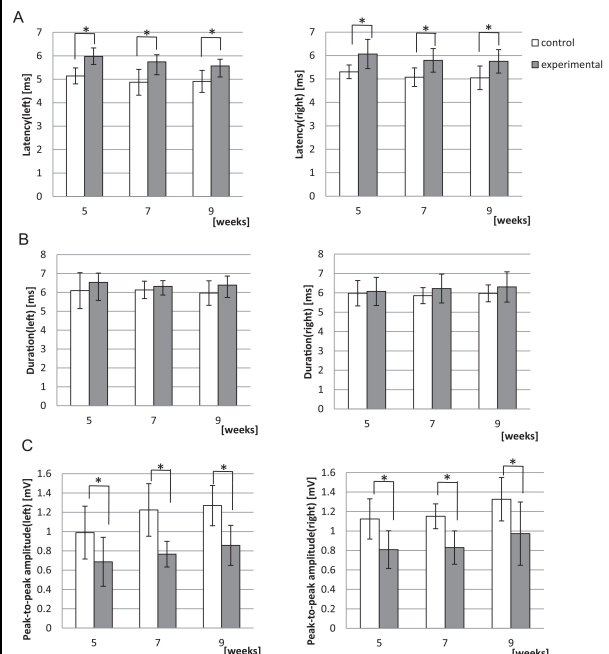
(図1) 酸素飽和度の経時的変化



#### (2) 開口反射 (図2)

実験群は対照群と比較して、潜時は有意に延長し、振幅は有意に小さな値を示した (\*p<0.05)。両群間の持続時間に有意差は認められなかった (p>0.05)。すべての分析項目において、同一群内における週齢間に有意差は認められなかった (p>0.05)。

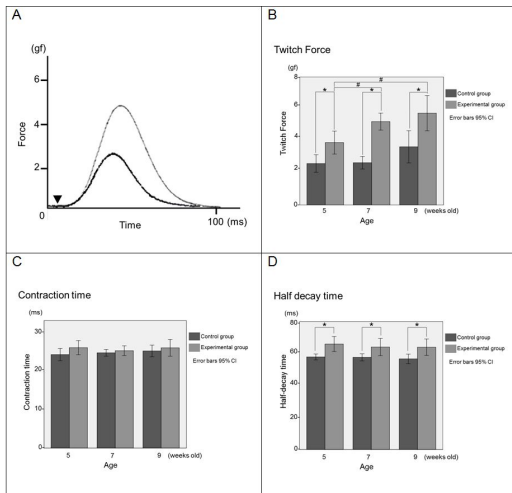
(図2) 開口反射の変化



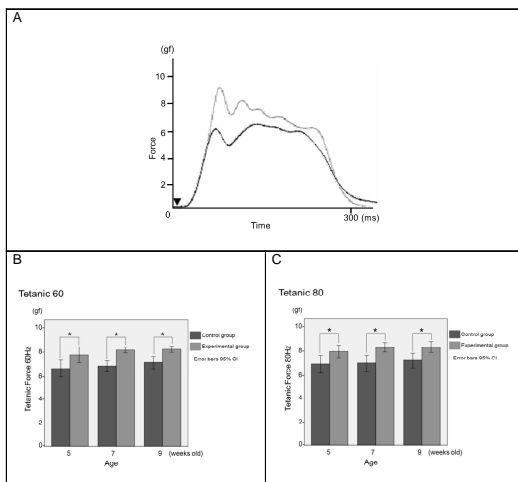
(3) 舌突出筋収縮特性 (図 3-5)

実験群は対照群と比較して、単収縮力の最大力、半減期が有意に増加していた (\*p<0.05) (図 3BD)。強縮力の最大力 (60Hz、80Hz) は有意に増加していた (\*p<0.05) (図 4BC)。疲労度は 5 週齢で有意に減少していた (\*p<0.05) (図 5C)。

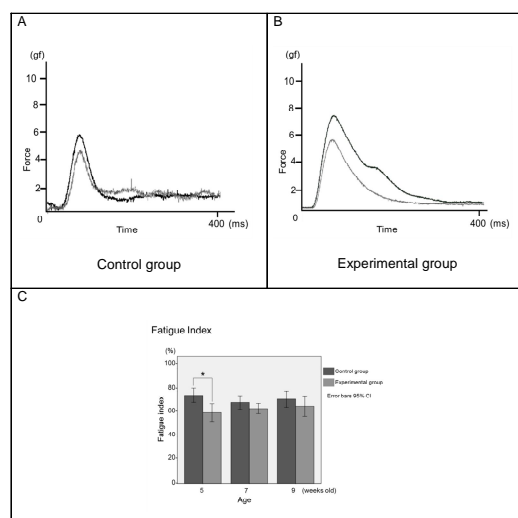
(図 3) 単収縮力の変化



(図 4) 強縮力 (60Hz、80Hz) の変化



(図 5) 疲労度の変化



(4) 大脳皮質一次運動野の可塑性的変化 成長期における一次運動野の機能局在の変化については、5-7 週前後である程度成熟することが判明しつつあるが、さらなる検討が必要である。また、鼻閉による機能局在の変化については、今後継続して検討していく予定である。

本研究は、先行研究を応用した片側鼻閉塞による鼻閉モデルを作製し、鼻閉による呼吸障害について酸素飽和度を用いて評価した。また、鼻閉に伴う顎口腔領域の反射調節機構および末梢器官の機能変化を開口反射、舌機能を指標として明らかにした。これらの成果は、呼吸機能が顎顔面領域の機能成熟に与える影響を解明するために非常に有意義な結果であると考えられる。

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 4 件)

1. Uchima Koecklin KH, Kato C, Funaki Y, Hiranuma M, Ishida T, Fujita K, Yabushita T, Kokai S, Ono T. Effect of unilateral nasal obstruction on tongue protrusion forces in growing rats. *J Appl Physiol*. 2015 in press 査読有
2. Okihara H, Ito J, Kokai S, Ishida T, Hiranuma M, Kato C, Yabushita T, Ishida K, Ono T, Michikawa M. Liquid diet induces memory impairment accompanied by a decreased number of hippocampal neurons in mice. *J Neurosci Res*. 92(8):1010-7. 2014. 査読有
3. Funaki Y, Hiranuma M, Shibata M, Kokai S, Ono T. Effects of nasal obstruction on maturation of the jaw-opening reflex in growing rats. *Arch Oral Biol*. 59(5):530-8. 2014. 査読有
4. Hiranuma M, Kokai S, Fujita K, Ishida T, Shibata M, Naito S, Yabushita T, Ono T. Effects of a liquid diet on the response properties of temporomandibular joint nociceptive neurons in the trigeminal subnucleus caudalis of growing rats. *Orthod Craniofac Res*. 16(4):214-22. 2013. 査読有

[学会発表] (計 13 件)

1. Karin Harumi Uchima Koecklin, Chiho Kato, Yukiha Funaki, Maya Hiranuma, Takayoshi Ishida, Koichi Fujita, Tadachika Yabushita, Satoshi Kokai, Takashi Ono. Nasal obstruction increases the tongue protrusion forces in growing rats. 第 73 回日本矯正歯科学会学術大会 2014 年 10 月 20-22 日 幕張 (千葉)
2. 平沼摩耶、舟木幸葉、加藤千帆、小海暁、小野卓史 成長期における鼻呼吸障害は

- 循環動態および顎反射の変調を誘発する 第 73 回日本矯正歯科学会学術大会 2014 年 10 月 20-22 日 幕張 (千葉)
3. 加藤千帆、藤田紘一、平沼摩耶、藪下忠親、小海暁、小野卓史 咬合高径増加はラット大脳皮質感覚野顔面領域における体部位局在に可塑的变化をもたらす 第 73 回日本矯正歯科学会学術大会 2014 年 10 月 20-22 日 幕張 (千葉)
  4. 小海暁、犬飼周佑、酒井敬一、中村周平、桐井絢子、上杉俊輔、三間裕子、安倍友佳、上里彰仁、藤江俊秀、西山暁、玉岡明洋、宮崎泰成、秀島雅之、小野卓史 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における口腔内装置装着に伴う顎顔面・上部気道形態の変化が治療結果に与える影響 日本睡眠学会第 39 回定期学術集会 2014 年 7 月 3-4 日 徳島
  5. Karin Harumi Uchima Koecklin, Chiho Kato, Yukiha Funaki, Maya Hiranuma, Takayoshi Ishida, Koichi Fujita, Tadachika Yabushita, Satoshi Kokai, Takashi Ono. Effect of nasal obstruction on tongue protrusion forces in growing rats. The 46th Annual Scientific Congress Korean Association of Orthodontists. 2013 年 10 月 31 日-11 月 2 日. Jeju, Korea.
  6. Maya Hiranuma, Yukiha Funaki, Chiho Kato, Satoshi Kokai, Tadachika Yabushita, Takashi Ono. Effects of nasal obstruction at different life stages on oxygen saturation and jaw-opening reflex. The 46th Annual Scientific Congress Korean Association of Orthodontists. 2013 年 10 月 31 日-11 月 2 日. Jeju, Korea.
  7. Chiho Kato, Koichi Fujita, Maya Hiranuma, Satoshi Kokai, Tadachika Yabushita, Takashi Ono. Decreased volume of the oral cavity induces cortical plasticity in the rat face sensorimotor cortex. The 46th Annual Scientific Congress Korean Association of Orthodontists. 2013 年 10 月 31 日-11 月 2 日. Jeju, Korea.
  8. Jui-chin Hsu, Ippei Watari, Yukiha Funaki, Satoshi Kokai, Takashi Ono. Unilateral nasal obstruction affects the distribution of fungiform papillae in the rat tongue. 第 72 回日本矯正歯科学会学術大会 2013 年 10 月 7-9 日 松本 (長野)
  9. 沖原秀政、小海暁、石田宝義、加藤千帆、平沼摩耶、藪下忠親、石田和人、道川誠、小野卓史 成長期における咀嚼環境の変化が記憶・学習機能に与える影響 第 72 回日本矯正歯科学会学術大会 2013 年 10 月 7-9 日 松本 (長野)
  10. 舟木幸葉、平沼摩耶、小海暁、柴田真衣、加藤千帆、石田宝義、藤田紘一、藪下忠親、小野卓史 成長期ラットにおける鼻呼吸障害が開口反射に与える影響 第 72 回日本矯正歯科学会学術大会 2013 年 10

月 7-9 日 松本 (長野)

11. Hidemasa Okihara, Jun-ichi Ito, Satoshi Kokai, Takayoshi Ishida, Maya Hiranuma, Chiho Kato, Tadachika Yabushita, Kazuto Ishida, Makoto Michikawa, Takashi Ono. Association between the decrease of masticatory function and synaptic plasticity. 2nd Meeting of the International Association of Dental Research-Asia Pacific Region. 2013 年 8 月 21-23 日 Bangkok, Thailand.
12. Yukiha Funaki, Mai Shibata, Maya Hiranuma, Satoshi Kokai, Takashi Ono. Effects of nasal obstruction on maturation of the jaw-opening reflex in growing rats. 89th Congress of the European Orthodontic Society. 2013 年 6 月 26-29 日 Reykjavik, Iceland.
13. Satomi Naito, Satoshi Kokai, Takayoshi Ishida, Koichi Fujita, Mai Shibata, Chiho Kato, Maya Hiranuma, Tadachika Yabushita, Takashi Ono. Functional changes of the temporomandibular joint mechanoreceptors induced by temporomandibular joint resorption in rats. The 45th Annual Scientific Congress Korean Association of Orthodontists. 2012 年 11 月 1-3 日. Seoul, Korea.

〔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：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
小海 暁 (KOKAI SATOSHI)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究

科・助教 研究者番号：50431937

(2)研究分担者

米満 郁男 (YONEMITSU IKUO)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・助教  
研究者番号：00431940

小野 卓史 (ONO TAKASHI)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・教授  
研究者番号：30221857

(3)研究協力者

加藤 千帆 (KATO CHIHO)  
東京医科歯科大学・歯学部附属病院・  
医員  
研究者番号：80706987

平沼 摩耶 (HIRANUMA MAYA)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・大学院研究生

沖原 秀政 (OKIHARA HIDEMASA)  
東京医科歯科大学・歯学部附属病院・  
医員  
研究者番号：80754960

舟木 幸葉 (FUNAKI YUKIHA)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・大学院研究生