

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 11 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25862026

研究課題名(和文) 成長期における咀嚼環境の変化は変形性顎関節症を誘発するか

研究課題名(英文) Does the change in masticatory environment in the growing period cause osteoarthritis of TMJ?

研究代表者

藤田 紘一 (FUJITA, Koichi)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・助教

研究者番号：30451909

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：咀嚼環境変化として、液状飼育モデル、咬合高径増加モデル、鼻閉モデルを作製し、顎関節侵害受容器、開口反射、大脳皮質一次運動野顎顔面領域からの記録による包括的な検討を行った。液状飼料飼育では、顎関節侵害受容器の応答特性が有意に上昇した。咬合高径増加モデルでは、開口反射、大脳皮質一次運動野ともに長期間を経て適応することが明らかとなった。また、鼻閉モデルでは、舌の突出力が増大し、開口反射の反射特性が低下することが明らかとなった。以上より種々の咀嚼環境の変化が、咀嚼運動の機能特性を制御する受容器、反射、中枢に影響を及ぼし、咀嚼運動制御の変化に伴い顎関節に大きな影響を及ぼすことが示唆される結果となった。

研究成果の概要(英文)：The present study was conducted to reveal the effects of changes in the orofacial environment (e.g., liquid diet, increased occlusal vertical dimension (iOVD), and nasal obstruction) on the orofacial sensorimotor system (e.g., temporomandibular joint (TMJ) mechanoreceptors, jaw-opening reflex (JOR) and face primary motor cortex (face-M1)) in rats. Alterations in mastication due to liquid diet significantly increased the TMJ mechanoreceptor sensitivity. It was clarified that the adaptation of the JOR and the motor representation within face-M1 after iOVD is long time-dependent. Nasal obstruction affected the orofacial functions by delaying the JOR response and increasing the contraction force of the tongue-protruding muscles. These findings suggest changes in the orofacial environment may affect the masticatory function, which may influence the shape and development of the TMJ in growing rats.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：変形性顎関節症 咀嚼環境変化 顎関節機械受容器 成長期

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症(OA)は、顎関節も含め様々な関節において発症する。その中でも、膝OAは最も頻度の高い疾患であり、日本国内における患者数も1000万人程度を数えると言われる。膝OAの原因として、形態異常、不安定性、筋力低下等が指摘されており、これらは顎関節領域におけるOAの病因とも関わりが深いものと考えられる。

先行研究では咀嚼筋力の低下に伴い、顎関節領域の不安定性および形態異常が誘発され、その結果、下顎頭の軟骨形態、成長様式の変化および関節円板の性状変化が起これらと考えられている。また、膝関節は大きな圧縮応力が頻繁にかかりやすい領域であり、その大きさや頻度は劣るものの、顎関節もそれに近い環境下にあるものと推測される。そこで、成長期から咬筋切除、軟食摂取という咀嚼環境条件の変化を付与することで、非生理的的刺激に対する顎関節機械受容器の応答特性変化についてさらなる追及を行うことを目的とし研究開始に至った。

2. 研究の目的

幼少期からの軟食化といった社会的問題に焦点を当て、成長期における咀嚼環境変化と変形性顎関節症発症の関連性を解明することを本研究の具体的な目的として行った。

3. 研究の方法

(1) 咀嚼環境条件の設定

軟食を想定した液状飼料飼育モデルの他、咬合高径増加モデルと鼻閉による咬合刺激低下モデルを作製して実験を行った。

液状飼料飼育モデル: 生後2週齢のWistar系雄性ラットを離乳直後に固形飼料で飼育する対照群と液状飼料飼育で飼育する実験群に分けた。

咬合高径増加モデル: 実験群は、上下顎臼歯部にレジンで咬合高径を増加させることにより第一臼歯間において咬合高径を2.0mm増加させた。

鼻閉による咬合刺激低下モデル: 8日齢Wistar系雄性ラットを用い、8日齢で鼻閉した群(実験群)と対照群に分けた。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) 検討項目の設定

顎関節機械受容器および顎関節侵害受容器の応答特性の記録:

記録電極を三叉神経脊髄路核尾側亜核に刺入した後、非侵害刺激として触刺激、侵害刺激として圧刺激を加え、侵害刺激のみに応答するClass IIニューロンを選択し、検討を行った。検討方法は、von Freyを組み込んだForce transducerを用いて顎関節への圧刺激(最大

100g、ramp-and-holdの加圧)を加え、三叉神経脊髄路核尾側亜核にて顎関節侵害受容器の単一求心性神経活動を記録、分析することにより行った。分析項目は、顎関節侵害受容器由来の単一求心性神経活動における最初のスパイクが生じた時点の加圧の大きさを発火閾値、100g加圧時の発火頻度をinitial firing frequencyとし、対照群と実験群を比較した。

開口反射の記録

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、各週齢において対照群と実験群との同一群間の比較検討を行った。

大脳皮質一次運動野機能局在の検討

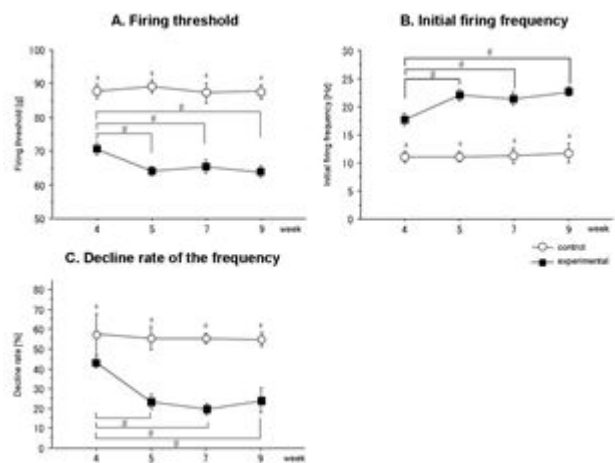
大脳皮質一次運動野にタングステン針電極を刺入し、微小電気刺激に対する顎二腹筋、オトガイ舌筋、咬筋の筋活動を記録した。分析項目は筋電図が発火する脳の活動部位数、微小電気刺激開始時から筋活動発火開始までの潜在時間とし、Bonferroni法を用いて実験群と対照群の有意差検定を行った。

4. 研究成果

(1) 液状飼料飼育モデル

成長期の液状飼料飼育による顎関節負荷を低下させた環境下では、発火閾値について、5週齢以後の各週齢において実験群は対照群と比較して有意に小さい値を示した。またinitial firing frequencyについて、5週齢以後の各週齢において実験群は対照群と比較して有意に大きい値を示した(図1)。以上より、成長期の液状飼料飼育では、成獣時の顎関節侵害受容器の応答特性が有意に上昇する結果となった。

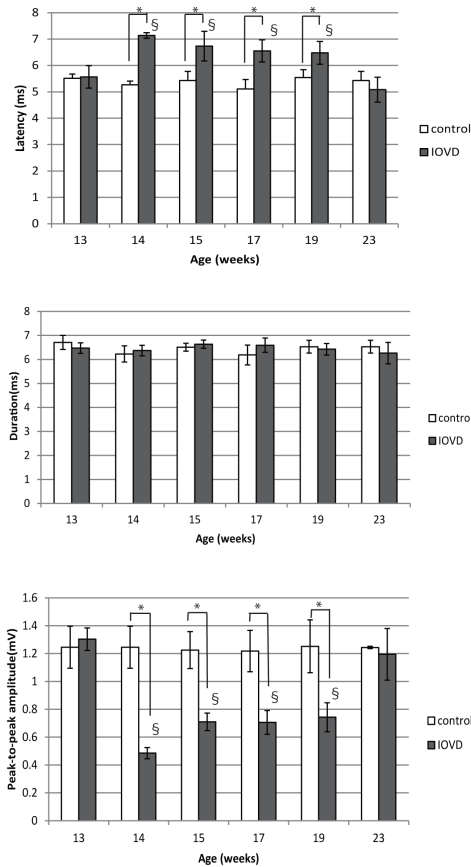
(図1 液状飼料飼育時における顎関節侵害受容器の経時変化)



(2) 咬合高径増加モデル

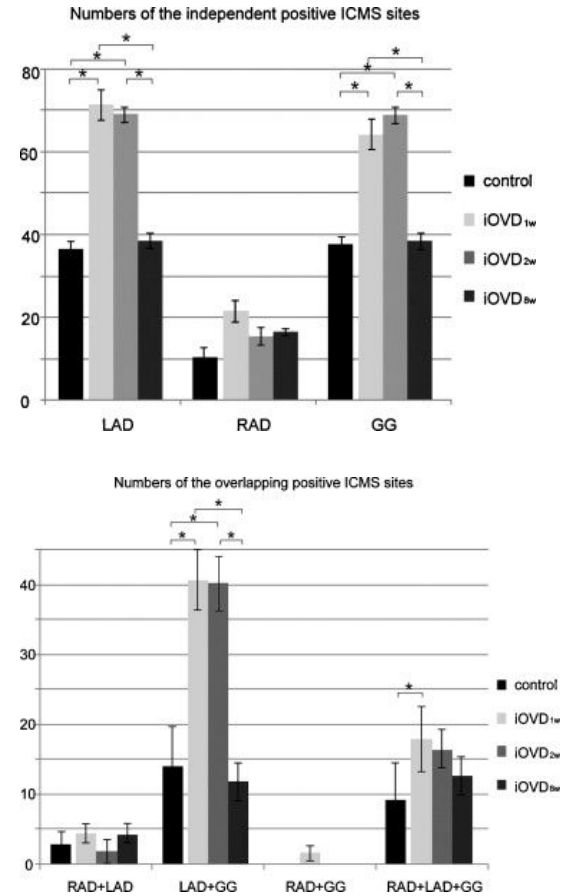
開口反射の反射特性は、咬合高径増加後1週から6週までの実験群は対照群と比較し、潜時が有意に延長し、振幅が有意に小さな値を示したが、咬合高径増加後10週で両群間に有意差が認められなくなった。一方、持続時間については、実験期間を通じて両群間に有意差は認められなかった。以上の結果より、咬合高径増加後、開口反射が順応を示すには約10週を要することが明らかとなった(図2)。

(図2 咬合高径増加時における開口反射の経時変化)



また大脳皮質一次運動野の機能局在について、咬合高径増加群において顎二腹筋およびオトガイ舌筋に筋活動が誘発された刺激部位数は、対照群と比較して咬合高径増加1および2週後において有意に増加したが、8週後において、有意差は認められなかった。また、咬合高径増加群における左側顎二腹筋(LAD)とオトガイ舌筋(GG)に重複して筋活動が誘発された刺激部位数は、対照群と比較して咬合高径増加1および2週後において有意に増加したが、8週後において有意差は認められなかった(図3)。これより、大脳皮質一次運動野の機能局在は、一時的に可塑的变化を示すものの長期間を経て適応することが明らかとなった。

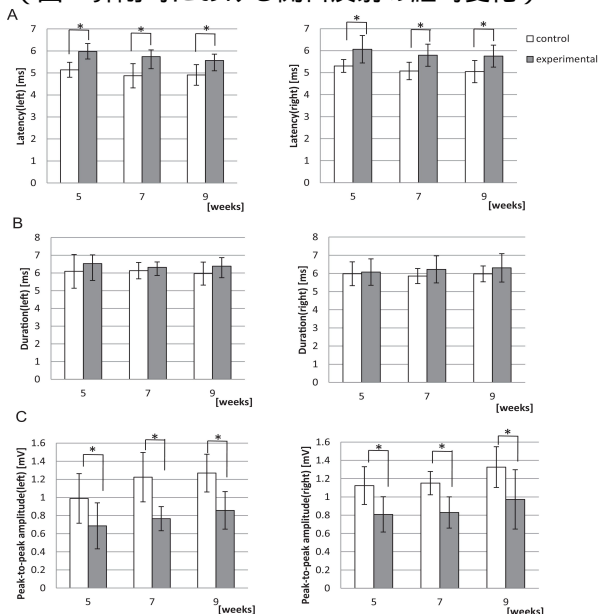
(図3 咬合高径増加時における大脳皮質一次運動野機能局在の経時変化)



(3) 鼻閉による咀嚼筋力低下モデル

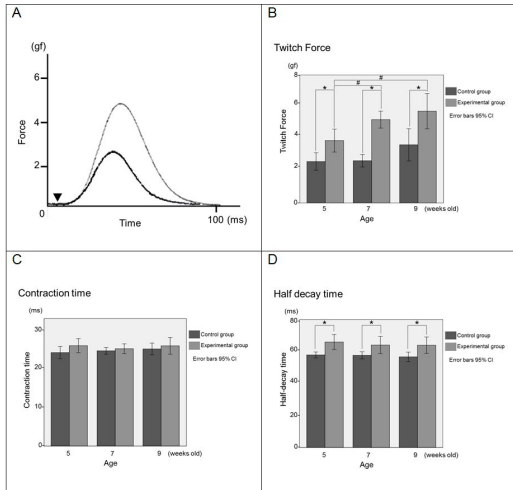
開口反射では、実験群は対照群と比較して、成獣時に潜時は有意に延長し、振幅は有意に小さな値を示した(*p<0.05)(図4)。両群間の持続時間に有意差は認められなかった(p>0.05)。すべての分析項目において、同一群内における週齢間に有意差は認められなかった>(*p<0.05)。

(図4 鼻閉時における開口反射の経時変化)

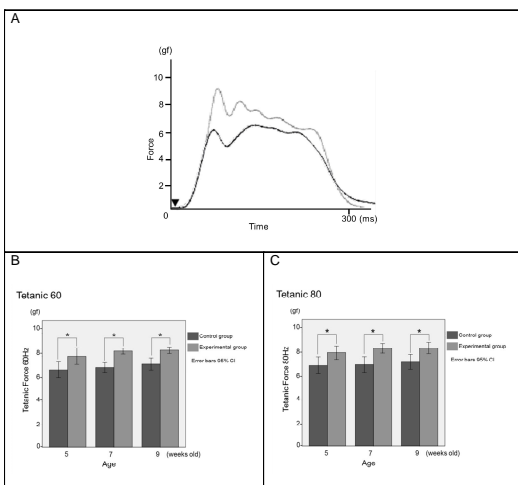


舌突出筋収縮特性では、実験群は対照群と比較して、単収縮力の最大力、半減期が有意に増加していた (* $p < 0.05$) (図 5B-D)。強縮力の最大力 (60Hz、80Hz) は有意に増加していた (* $p < 0.05$) (図 6BC)。疲労度は 5 週齢で有意に減少していた (* $p < 0.05$) (図 7C)。

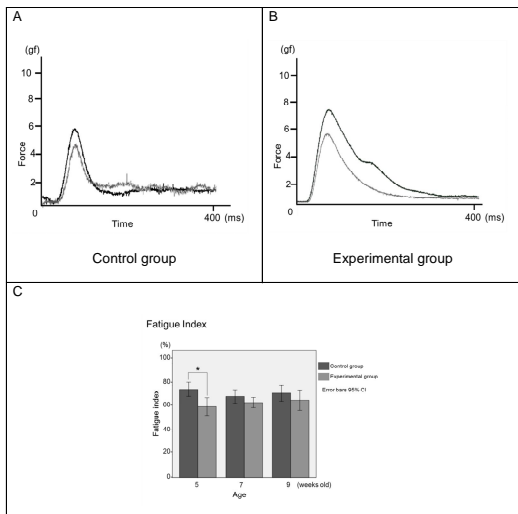
(図 5 舌突出筋収縮特性の経時変化)



(図 6 強縮力の最大力の経時変化)



(図 7 疲労度の経時変化)



以上の結果より種々の咀嚼環境の変化が、咀嚼運動の機能特性を制御する受容器、反射、中枢に影響を及ぼすことが明らかとなり、咀嚼運動制御の変化に伴い顎関節に大きな影響を及ぼすことが示唆される結果となった。

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. 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.* 118(9):1128-1135. 2015 査読有
2. 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 8 件)

1. 牧口実央、舟木幸葉、沖原秀政、加藤千帆、石田宝義、藤田紘一、藪下忠親、小海暁、小野卓史 成獣ラットにおける開口反射は咬合高径増加に対して長期的に順応する 第 74 回日本矯正歯科学会学術大会 2015 年 11 月 18-20 日 福岡
2. 阿部泰典、加藤千帆、舟木幸葉、沖原秀政、藤田紘一、石田宝義、藪下忠親、小海暁、小野卓史 成長期ラットにおける大脳皮質一次運動野顎顔面領域の機能局在の発達 第 74 回日本矯正歯科学会学術大会 2015 年 11 月 18-20 日 福岡
3. Karin Harumi Uchima Koecklin, Chiho Kato, Yukiha Funaki, Maya Hiranuma, Takayoshi Ishida, Koichi Fujita, Tadachika Yabushita, Satoshi Kokai, Takashi Ono. Increase in force and changes in the contractile characteristics of the tongue-protruding muscles after nasal obstruction in growing rats. 8th International Orthodontic Congress, London, UK, 2015.09.27-30
4. 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
5. 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顎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
6. 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.
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. 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

(2)研究分担者 ()

研究者番号 :

(3)連携研究者 ()

研究者番号 :

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 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 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
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

藤田紘一 (FUJITA KOICHI)
横浜市立大学、附属市民総合医療センター、
助教

研究者番号 : 30451909