

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462811

研究課題名(和文) 口腔感覚と咀嚼に着目した唾液分泌の神経性調節機構の解析

研究課題名(英文) Neural mechanisms of salivary secretion related to oral senses and mastication.

研究代表者

松尾 龍二 (MATSUO, Ryuji)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：30157268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では唾液分泌を調節する神経の仕組みを解き明かすことを目的とした。ラットを用いた動物実験により、以下の点を明らかにした。口腔感覚は咀嚼パターンと唾液分泌量を決定し、ほぼ同時に開始するためのキューサインである。咀嚼の結果として唾液が分泌される訳ではない。また分泌された唾液は、食物を溶解し味覚を発現させたり、変化させたりする作用がある。さらに長期的に味の受容器を保護する働きがある。咀嚼、唾液、口腔感覚は相互に密接に影響し合っている。

研究成果の概要(英文)：The neural mechanism for salivary secretion induced by mastication and oral senses was investigated by electrophysiological techniques in the rat. As the result, we found that oral senses are cue sign for starting and determining patterns of both mastication and salivation. This suggests that salivation is not a result of mastication or oral sensory information. Secreted saliva dissolves foods and helps to make sense of taste, affecting taste quality and intensity. Moreover, saliva protects taste receptors in the oral cavity. Mastication, salivation, and oral senses are affected each other.

研究分野：歯科医学の一翼を担う口腔生理学分野であり、電気生理学的に、口腔の運動、感覚、自律機能を解析する。

キーワード：唾液分泌 咀嚼 口腔感覚 摂食中枢 大脳皮質 味覚

1. 研究開始当初の背景

口腔乾燥症(唾液分泌欠乏症)や味覚障害の患者は年々増加傾向にある。とくに高齢化社会では口腔乾燥症が摂食・嚥下障害にも深く関連しており、歯科領域における重要な課題となっている(Mese & Matsuo, J Oral Rehab 2007)。とくに口腔生理学の分野では、「咀嚼」-「唾液分泌」-「味覚」の三者が相互に密接に関連している証拠が得られつつある。すなわちこの三者は、食欲、生活の質(Quality Of Life)、栄養摂取に深く関わっており、とくに高齢者や入院患者にとっては重要な問題である。

2. 研究の目的

「咀嚼」-「唾液分泌」-「味覚」の三者の関連性を知るために、動物実験に基づいて、分析することを目的とする。とくに三者の関係を包括的に理解するために、神経活動に着目しつつ、以下の3点について集中的に分析する。

(1) 唾液と口腔感覚

味覚受容の初期段階において、味物質は先ず唾液に溶解して、味受容器に到達してこれを刺激しなければならない。この過程において、唾液は味物質との間で、溶解、拡散、化学反応などを起こしている。このため唾液の量や成分によって味受容器の感度が左右される。一方、唾液は味受容器を長期的に保護し、味覚感受性を維持している。ラットやヒトの味細胞のターンオーバーは速く、約9日で新生している。このため唾液の量や成分が長期的に変化すると、味受容器の外部環境も変化し、異なる感受性の味受容器が新生する可能性がある。これは唾液が味覚の個人差や高齢者の味覚感受性の低下にも関連することを示唆している。これらの点を明らかにしたい。

(2) 顎運動と唾液分泌

唾液分泌は自律神経系によって調節されている。従来は咀嚼に伴う歯根膜や口腔粘膜の刺激(味覚や機械的刺激)によって、単純に分泌活動が高まると考えられていた(いわゆる咀嚼-唾液反射)。しかし近年の我々の研究で、上位脳によって緻密に調節されることが分かってきた。咀嚼中の唾液分泌司令は顎運動の司令とほぼ同時に大脳皮質から出されると推定される。この分泌司令は、視床下部外側野(摂食中枢の一部)、前頭連合野(口腔感覚、内臓感覚、嗅覚、視覚など様々な感覚を基に食物のおいしさを判断する部位)、扁桃体(食に関する記憶や嗜好性に関与する部位)とも照合される。したがって、口腔感覚や咀嚼機能、内臓の状態、情緒などの影響を受けることになる。この仮説の基に動物実験を遂行する。

(3) 唾液分泌の神経機構

唾液分泌は食行動との関連性が高いため、上記(2)の中枢神経機構による調節が大切である。すなわち口腔感覚や内臓感覚が唾液分泌の大きなキューサインになっている。その一方、唾液腺からの感覚情報も唾液の分泌量や血流量を左右する大きなキューサインである。近年、食事での咀嚼を十分に行わない子供が指摘されており、またこれに伴うと推察される唾石症の子供もみうけられるようになった。すなわち咀嚼低下による唾液分泌の低下が、唾液腺導管内の唾液の停滞を招き、唾石が形成されるのである。そこで唾液の貯留や血流停滞による唾液腺情報(唾液腺の感覚)について分析することとした。

3. 研究の方法

(1) 唾液と口腔感覚

実験にはラットを使用し、唾液分泌(主に顎下腺)の測定を行動中の動物で行う。鼓索神経(舌前部の味覚神経)の活動の記録を麻酔下または行動中の動物で行う。実験動物は事前に、固形飼料、粉末飼料、ペースト状飼料などをテスト箱内で摂取するように一週間程度訓練を施した。行動中の摂食・飲水時など記録はテスト箱内で行った。

唾液分泌量の記録

顎下腺の導管に皮下からカニューレを装着し、テスト箱外に設置した圧カトランスデューサーに接続した。分泌量は分泌圧から換算して求めた。

鼓索神経活動(味神経)の記録

行動中の神経活動は、鼓室内を走行する鼓索神経から記録した。麻酔下での神経活動は、下顎骨の一部を除去して、鼓索神経を露出して記録した。両記録方法とも電極は双極ワイヤー電極を使用した。神経活動はアンプで増幅し、電気活動専用のソフトを使用して、パソコンにデジタル情報として取り込んだ。

顎運動(咀嚼筋活動)の記録

顎運動の指標として開口筋である舌骨上筋群と閉口筋である咬筋の筋活動を記録した。筋活動の記録には双極のワイヤー電極を使用し、鼓索神経活動の記録と同様にパソコンに収録した。

(2) 顎運動と唾液分泌

行動中の唾液分泌と顎運動の記録方法については(1)とほぼ同様の手順で行った。この実験では中枢神経系の役割を知るため、視床下部外側野、大脳皮質咀嚼野および味覚野を電気破壊した。破壊部位は組織学的に確認した。

麻酔下での実験は、動物を脳定位固定装置に装着して行った。唾液分泌と筋活動の記録は上記(1)に準じたが、新たに顎運動の軌跡を分析するため、磁気センサーを用いてこれを記録した。また上位中枢(大脳皮質咀嚼野、視床下部外側野、扁桃体など)を電気刺激して、唾液分泌や顎運動に及ぼす影響を解析した。そのデータを上記の行動中のデー

タと比較検討した。

(3) 唾液分泌の神経機構

唾液腺には自律神経系(交感神経と副交感神経)が分布することはすでに述べたが、それぞれの神経経路の中には感覚神経も通過しており、唾液腺の感覚を中枢神経系に伝達している。麻酔下にてそれぞれの神経経路から感覚神経の神経活動を記録し、唾液腺の活動中に起こりうる刺激を加えて、神経反応を分析した。用いた刺激は、唾液腺へ外部から加える圧迫刺激、唾液腺の導管に液体を注入する唾液腺導管からの内圧刺激、導管内に薬物を注入する薬物刺激、唾液腺への動脈を結紮する血流変化、である。なお導管への圧刺激を定量かするため、唾液腺が分泌活動を行っているときの分泌圧も圧力トランスデューサーを用いて測定した。

4. 研究成果

(1) 唾液と口腔感覚

唾液と味覚・口腔感覚に対する影響には、短期的な味覚受容段階における影響(下記～)と長期的な感覚受容器を保護する役割(下記)がある。

固形飼料などの固体は唾液に溶解して十分な味覚を発現するまでに数十秒を要するが、液体の味溶液は摂取後一秒以内には味覚を検知できる。食物の特に固体の味覚を感知するには唾液への溶解速度が重要である。

唾液中の電解質の中で Na^+ と Cl^- は濃度が比較的高いため、常に味受容器を刺激し、塩味に対する閾値を上昇させと共に閾値以上の刺激強度を減弱させている。

唾液の緩衝作用(HCO_3^- と炭酸脱水酵素)は酸味(H^+)を減少させる。

唾液は甘味物質と味受容器の反応を促進させ、甘味を増強させる。

脂肪やデンプンは本来無味であるが、唾液の消化酵素であるリパーゼとアミラーゼはこれらを消化して新たな味を発生させる。

Proline-rich protein や Histatin は渋味物質と反応し、渋味の発現に影響すると思われる。

ムチンは脂肪を乳化し、Statherin は表面張力を低下させることから、触覚に影響すると思われる。

唾液腺の一部を外科的に除去して唾液欠乏状態にすると、味覚の感受性が約一週間で大きく低下する。しかし人工唾液などを投与すると、約一週間で回復が見られる。また人工唾液などの環境の変化(とくに唾液中の Na^+ や Cl^- などの電解質や水素イオン濃度)により新生してくる味受容器の感受性が変化した。

(2) 顎運動と唾液分泌

従来の咀嚼-唾液反射では、顎運動と唾液分泌量は概ね比例するとの考えが提唱されていたが、今回の行動中の観察により、以下

の点が判明した。

唾液分泌量が多い順番は、粉末飼料の咀嚼 > 毛づくろい > 固形飼料の咀嚼 > ペースト飼料の咀嚼 > 歯ぎしり > 飲水、であった。一方顎運動量(口腔感覚量とも解釈できる)の多い順番は、歯ぎしり > 固形飼料の咀嚼 > ペースト飼料の咀嚼 > 粉末飼料の咀嚼 > 毛づくろい > 飲水、であった。つまり唾液分泌量と顎運動量(または口腔感覚量)との間には、一般的な相関関係は成立しなかった。

ラット大脳皮質咀嚼野の機能を検索した結果、これには前部と後部の独立した二つの領域があり、前部咀嚼野の興奮は歯ぎしりと飲水に相当する顎運動を誘発し、唾液分泌を伴わなかった。後部咀嚼野の興奮は、飼料の咀嚼や毛づくろいに相当する顎運動を誘発し、多量の唾液分泌を伴った。このことから、神経系の最初中枢と考えられる大脳皮質咀嚼野では、唾液分泌を伴わない顎運動と伴う顎運動とをそれぞれ前部咀嚼野と後部咀嚼野が個別に制御していると推察される。言い換えると、咀嚼によって結果的に唾液が分泌されるのではなく、咀嚼と同時に唾液分泌も誘発させる神経機構が存在することを示唆している。また口腔感覚は唾液量だけでなく、咀嚼時の運動(顎運動パターン)と唾液分泌を開始するキューサインとして重要なのであろう。

視床下部外側野(摂食中枢の一部)との関連では、前部咀嚼野からの神経情報は視床下部外側野を通らずに副交感神経性唾液分泌中枢(唾液核)に至るが、後部咀嚼野からの情報は視床下部外側野を経由して唾液核に至ることが判明した。これは飼料の咀嚼による唾液分泌は、本質的には顎運動と同時に制御されているものの、食欲や食にまつわる記憶などの影響を受けることを示唆している。

(3) 唾液分泌の神経機構

唾液腺からの感覚神経(交感神経経路と副交感神経経路を通るもの)には、以下の応答特性が認められた。この部分について現在、英語論文を作成中である。

副交感神経経路中の感覚神経は、顎下腺の主導管と腺体の外圧刺激に应答したが、交感神経経路中の感覚神経は、主導管の刺激には应答せず、腺体の外圧刺激にのみ应答した。

上記の感覚神経は、主導管から生理食塩水を注入して導管内圧を上昇させると、应答した。このときの应答閾値の圧は、唾液腺の最大分泌圧(唾液を分泌しているとき主導管を閉塞すると達する最大の分泌圧)よりも高かった。これは唾液腺の導管または腺体中にある圧受容器は、興奮の閾値が高く、生体内では興奮しにくい。しかし導管が閉塞されると興奮する。これは臨床的に、唾石症が無痛性に経過して、炎症を伴うと急激に痛みを発することと一致していると言える。

上記に関連して、主導管から炎症性物質である Bradykinin または Capsaicin を注入す

ると、感覚神経は強く応答した。

顎下腺へ入る動脈を一時的に結紮して虚血状態にすると、交感神経経路中の感覚神経の一部は興奮したが、副交感神経経路中の感覚神経には興奮するものは認められなかった。これは唾液腺が虚血した場合に感覚神経が、反射的に唾液腺の血流量を増加させる働きを有するものと考えられる。また逆に出血した場合には血管を収縮させる働きがあるとも考えられる。いずれにしても、唾液腺の血流は分泌中に増大することが良く知られていることから、唾液腺の血流変化を感覚神経がモニターすることは重要であると考えられる。

本研究課題において動物実験で得られた知見は、唾液分泌を理解する上で重要であるばかりでなく、臨床的にも示唆に富む結果であると考えられる。一部については、日本歯科医師会が主催する「日歯生涯研修ライブラリー」にてビデオ作成が行われた。また国際的にも、嗅覚と味覚に関連する総説集の単行本に掲載することができた。総52章のうち日本人の筆頭著者は4章であり、我々の研究が国際的に評価されていると判断される。今後、更に臨床的に応用されることを期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

松尾龍二、小橋基、唾液分泌異常と自律神経、査読なし。JOHNS、31巻8号、1017~1019、2015。

Matsuo, R., Kobashi, M., Mitoh, Y., Fujita, M. Role of the lateral hypothalamus in submandibular salivary secretion during feeding in rats. 査読あり。Brain Research 1596 (2015) 99-107。

松尾龍二、佐々木 朗、味覚障害と唾液～口腔乾燥症とのかかわり～、査読あり。日本歯科医師会雑誌 平成27(2015)年4月号 別冊「日歯生涯研修ライブラリー 内容紹介」12~14P。

小橋基、水谷諭史、藤田雅子、美藤純弘、島谷祐一、松尾龍二、GLP-1の嚥下反射減弱作用に及ぼすオレキシンAの効果。査読あり。日本味と匂学会誌 22巻3号 371-374、2015。

Maeda, N., Kobashi, M., Mitoh, Y., Fujita, M., Minagi, S., Matsuo, R. Differential involvement of two cortical masticatory areas in submandibular salivary secretion in rats. 査読あり。Brain Research 1543 (2014) 200-208。

〔学会発表〕(総計8件)

松尾龍二、多機能な消化器官としての口腔機能、第21回口腔顔面神経機能学会、2017年3月4日、岡山市

松尾龍二、口腔機能と栄養摂取、NST 勉強会、2016、11月25日、岡山市

松尾龍二、味覚障害と唾液分泌の重要性-基礎研究からの提言-、第59回日本唾液腺学会、2014、12月6日、東京、pp 73-113。

〔図書〕(計2件)

松尾龍二、村上政隆、谷村明彦(他17名8番目)、唾液・唾液腺 査読あり。日本唾液腺学会編、監修：吉原俊雄、金原出版、2016年。

Matsuo, R. and Carpenter, Guy H.: The role of saliva in taste transduction. 査読あり。In: Handbook of Olfaction and Gustation, Third Edition, Chapter 28, (Ed. by Richard L. Doty). Wiley Blackwell, Hoboken, New Jersey, 2015, pp 625-636。

〔その他〕

ホームページ(業績関連)

http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/Gyoseki/Gyoseki_md/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松尾 龍二 (MATSUO, Ryuji)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：30157268

(2) 研究分担者

小橋 基 (KOBASHI, Motoi)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：80161967

(3) 研究分担者

寺山 隆司 (TERAYAMA, Ryuji)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：60333689

(4) 研究分担者

美藤 純弘 (MITOH, Yoshihiro)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：20240872

(5) 研究分担者

藤田 雅子 (FUJITA, Masako)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助手
研究者番号：40156881

(6) 研究協力者

Carpenter, Guy H.

Oral Biology, Salivary Research Unit,
Kings College London Dental
Institute, UK Lecturer