

咀嚼時に生じる感覚情報の大脳皮質内処理機構

(研究課題番号 17591933)

平成 17 年度－平成 18 年度科学研究費補助金

基盤研究 (C) 研究成果報告書

研究組織

研究代表者：山村 健介 (新潟大学 医歯学系 助教授)
研究分担者：井上 誠 (新潟大学 医歯学系 助教授)
研究分担者：山田 好秋 (新潟大学 医歯学系 教授)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：円)

	直接経費	合計
平成 17 年度	2,000,000 円	2,000,000 円
平成 18 年度	1,500,000 円	1,500,000 円
総計	3,500,000 円	3,500,000 円

1. はじめに

摂食行動は生命維持のための栄養摂取の観点からみるとその第一段階に過ぎないが、実際には栄養摂取にかかわる生体諸機能の中で最も脳活動が盛んな期間である。このことは、摂食行動の主要な過程である咀嚼・嚥下運動が口腔咽頭領域の多数の筋の協調活動により遂行されることから明らかである。脳幹、大脳皮質、大脳基底核など様々な脳部位が摂食行動時に活動し、これらの脳部位が食物の取り込み・咀嚼・嚥下など口腔咽頭の運動制御に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。また、運動制御を円滑に遂行する上で、口腔など末梢からの感覚情報が重要な役割を果たすことも明らかになってきた。

しかし、摂食行動時の感覚情報は運動制御に利用されるだけでなく、その中枢神経系での最終的な役割は食物の味や物性、運動感覚など摂食行動に伴う様々な感覚として認知され、情動に影響を与えたり、記憶にとどめられたりすることである。これらの認知機能は摂食行動時の脳活動の重要な要素を占めると考えられる。摂食時の感覚認知はその後に続く消化・吸収などの植物系機能に影響を与えるだけでなく、「食事を楽しむ」「おいしく食べる」など QOL に直結する問題に関与する。摂食行動の主要素である咀嚼時には、食物と顔面口腔器官、あるいは口腔器官同士が接触することで多くの感覚刺激が口腔に加えられる。実際、咀嚼時の食物の性状に対し我々は敏感で、「舌触り」や「歯ごたえ」など咀嚼時に生じる体性感覚情報は食物の美味しい・まずいを総合的に判定する上で重要な要素となる。また、咀嚼運動制御の観点からも、これらの感覚情報は、取り込んだ食物を口腔内に移送し、歯列間に正確に食物を配置して臼磨し、食塊を嚥下するために口腔後方に送り込む際の重要な手がかりになる。本研究では、覚醒動物で大脳皮質第一次顔面体性感覚野(以下感覚野とする)から単一神経活動を記録し、咀嚼時の神経活動様式と末梢刺激に対する応答特性の変化を解析し、「咀嚼時に生じる感覚情報は脳皮質でどのように処理され、それが咀嚼運動制御においていかなる役割を果たすのか」を明らかにすることを試みた。本研究の成果は添付資料に示すように、複数の国際誌に掲載されるとともに国内外のシンポジウムでも発表された。その研究成果をここにとりまとめて報告する。

研究代表者 山村健介

2. 研究発表

2. 1 学会誌等

1. Harasawa, Y., Inoue, M., Ariyasinghe, S., Yamamura, K., Yamada, Y., Changes in reflex responses of the genioglossus muscle during sleep in rabbits, *Brain Res.* 1065, 79-85, 2005.
2. Noguchi, M., Kurose, M., Yamamura, K., Inoue, M., Taguchi, Y., Sessle, B.J., Yamada, Y.: Unilateral application of an inflammatory irritant to the rat temporomandibular joint region produces bilateral modulation of the jaw-opening reflex, *Brain Res. Bull.* 67, 182-188, 2005.
3. Kurose, M., Yamamura, K., Noguchi, M., Inoue, M., Ootaki, S., Yamada, Y.: Modulation of jaw reflexes induced by noxious stimulation to the muscle in anesthetized rats, *Brain Res.* 1041 (1), 72-86, 2005.
4. Yamada, Y., Yamamura, K., Inoue, M.: Coordination of cranial motoneurons during mastication, *Resp. Physiol. Neurobiol.* 147, Issues 2-3, Accessory Respiratory Muscles, their Control and Coordination (Ed. Leszek Kubin), 177-189, 2005.
5. Okada A, Honma M, Nomura S, Yamada Y, Oral behavior from food intake until terminal swallow. *Physiol Behav.* 90(1), 170-179, 2006.
6. Kijima H, Shingai T, Takahashi Y, Kajii Y, Fukushima S, Taguchi Y, Noda T, Yamada Y, Nitric oxide modulates elicitation of reflex swallowing from the pharynx in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006 Sep;291(3):R651-6.
7. Yamamura, K., Mastication-induced modulation of orofacial sensory inputs as seen in the jaw reflex and single neuronal activities in the primary face somatosensory cortex, *Arch. Oral Biol.* 52, 329-333, 2007.

2. 2 口頭発表

1. Kanayama H., Masuda Y, Kato T, Yamamura K, Kurihara S, Yamada Y, Morimoto T. Jaw movement patterns with progress of masticatory sequence in freely moving guinea pigs. 第82回日本生理学会大会, May 18-20, 2005 仙台 *Jpn. J. Physiol.* 55, (Suppl): S178, 2005.
2. Rahman M, Yamamura K, Inoue M, Kurose M, Yamada Y. Modulatory pattern of the jaw-opening reflex during mastication in awake rabbits. 第82回日本生理学会大会, May 18-20, 2005 仙台 *Jpn. J. Physiol.* 55, (Suppl): S172, 2005.
3. 山村健介: 咀嚼時に生じる感覚の脳皮質体性感覚野における情報処理のしくみ. 第

- 16 回日本咀嚼学会学術大会、平成 17 年 9 月 23 日、松本、日本咀嚼学会雑誌 15 (2) 65-66.
4. 山村健介：咀嚼運動制御における高位脳の役割。第 47 回歯科基礎医学会学術大会，平成 17 年 9 月 30 日，仙台，歯科基礎医学会雑誌 45(5):141, 2003.14.
 5. 金山隼人，増田裕次，加藤隆史，新井嘉則，山村健介，栗原三郎，山田好秋，森本俊文：咬合挙上モルモットにおける咀嚼運動の解析，第 47 回歯科基礎医学会学術大会並びに総会、平成 17 年 9 月 28-30 日，仙台，Journal of Oral Biosciences 47(suppl): 172(389), 2005
 6. Yao D, Yamamura K, Murray GM, Sessle BJ, The effects of nitroglycerin on intracranial pressure and blood pressure in the rat. Society for neuroscience 35th annual meeting, Washington D.C. (USA), November 16, 2005.
 7. Rahman M, 山村健介，井上 誠，黒瀬雅之，山田好秋：咀嚼時開口反射の変調様式 Pattern of modulation of the jaw-opening reflex during mastication. 第 83 回日本生理学会大会，前橋，2006 年 3 月 29 日，J. Physiol. Sci., 56(Suppl.), S189, 2006.
 8. 山田好秋：「咬合・咀嚼が創る健康長寿」「摂食・嚥下の制御機構」コーディネータ 野首孝祠、共催：千里有床義歯臨床研究会 平成 18 年 5 月 27 日 大阪リーガロイヤルホテル
 9. Kensuke Yamamura: Mastication-induced modulation of orofacial sensory inputs as seen in the jaw reflex and single neuronal responses in the primary face somatosensory cortex. International mastication symposium 26-27 June 2006, Brisbane Australia
 10. Rahman MD Mostafeezur, Kensuke Yamamura, Makoto Inoue, Masayuki Kuorse, Yoshiaki Yamada, Modulation of the jaw-opening reflex during mastication in awake rabbits. International mastication symposium 26-27 June 2006 Brisbane Australia
 11. 金山隼人、増田裕次、加藤隆史、新井嘉則、山村健介、栗原三郎、山田好秋、森本俊文：咬合挙上モルモットにおける咀嚼中の顎運動および咀嚼筋活動 第 48 回 歯科基礎医学会学術大会ならびに総会 平成 18 年 9 月 22 日、鶴見大学 Journal of Oral Biosciences, 48. Suppl: 108, 2006.
 12. 黒瀬雅之、山村健介、Rahman Mostafeezur, 井上誠、吉田教明、前田健康、山田好秋：自由行動下マウスを用いた咀嚼運動の解析 第 48 回 歯科基礎医学会学術大会ならびに総会 平成 18 年 9 月 22 日、鶴見大学 Journal of Oral Biosciences, 48. Suppl: 135, 2006.
 13. 黒瀬雅之、山村健介、Hossain MD Zakir, 山田好秋：自由行動下マウスにおける咀嚼運動時の筋活動様式の検討 第 17 回日本咀嚼学会学術大会 平成 18 年 10 月 28 日、鶴見大学 第 17 回日本咀嚼学会学術大会プログラム・抄録集 44, 2006

14. 黒瀬直子、黒瀬雅之、山村健介、平野秀利、井上誠、山田好秋：自由行動下マウスを用いた咀嚼運動様式の検討 平成18年度新潟歯学会第2回例会 平成18年11月11日、新潟 新潟歯学会誌 36(2): 2006.217.

2. 3 出版物

1. 山村健介（編集幹事）咀嚼の本—噛んで食べることの大切さ— 特定非営利活動法人 日本咀嚼学会編 財団法人口腔保健協会、東京、2006年6月「ストレス食いはなぜ悪いのですか?」「なぜ食べたくなるのですか?」
2. 山田好秋（分担執筆、編集委員）咀嚼の本—噛んで食べることの大切さ— 特定非営利活動法人 日本咀嚼学会編 財団法人口腔保健協会、東京、2006年6月 総208ページ

* 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

工業所有権の出願・取得なし

3. 研究成果

1) Yamamura, K., Mastication-induced modulation of orofacial sensory inputs as seen in the jaw reflex and single neuronal activities in the primary face somatosensory cortex, Arch. Oral Biol. 52, 329-333, 2007.

山村健介：咀嚼時に生じる感覚の大脳皮質体性感覚野における情報処理のしくみ. 第16回日本咀嚼学会学術大会、平成17年9月23日、松本、日本咀嚼学会雑誌15(2) 65-66.

要旨

生活の質の向上が求められる中、摂食行動は生命維持のための単なる栄養摂取の場ではなく、「食事を楽しむ」「美味しく食べる」ことの重要性が認知されてきている。摂食行動の主要素である咀嚼運動は、ひとたび食物が口腔に取り込まれてしまえばほとんど視覚情報に頼らずに遂行される点で、他の多くの運動と異なる。その代わりに咀嚼時には味覚や嗅覚のような特殊感覚刺激のみならず、食物と口腔器官、あるいは口腔器官同士が接触することで、触・圧・温度など多くの体性感覚刺激が口腔に加えられる。受容されたこれらの体性感覚情報は、脳幹の反射中枢や咀嚼中枢に伝えられて咀嚼運動を円滑に遂行するために利用されると同時に、大脳皮質に送られて「舌触り」や「歯ごたえ」などとして認知され、我々が食物の美味しい・まずいを総合的に判定する上での重要な要素となる。

過去の研究により、歩行などの運動時には動いている体部位からの感覚情報の中枢神経内での伝達は下行性の制御系によって一般に抑えられてしまうことが明らかにされている。大脳皮質一次体性感覚野（皮質感覚野）は末梢からの体性感覚情報の大脳皮質への主要な入り口であり、皮質感覚野に入力した感覚情報が皮質内神経回路で処理されることにより、感覚入力認知されることとなる。しかし、咀嚼時に生じる体性感覚情報がどの程度皮質感覚野に到達するかについてはいまだ明らかにされていない。そこで我々は、咀嚼時に生じた体性感覚情報がどの程度皮質感覚野に到達するか覚醒ウサギを用いて検討した。

実験にはウサギを用いた。ペントバルビタール麻酔下で、動物に磁気センサーを用いた下顎運動記録装置、咀嚼・嚥下関連筋の筋電図記録用電極、下歯槽神経刺激用電極、皮質感覚野神経活動記録用チャンバーを装着した。手術から回復後、覚醒下で機能的マッピング法により同定した大脳皮質一次体性感覚野顔面・口腔領域(face SI)から、下歯槽神経(IAN)の低強度刺激に応答する神経を選び、微小電極を用いた単一神経活動記録を行い、IAN誘発応答を安静時と試料(リンゴ)咀嚼時で比較した。咀嚼時のデータは、食物取り込みから嚥下までの全咀嚼過程を3つの咀嚼期(PP: preparatory period, RC: rhythmic chewing period, PS: preswallow period)に分け、それぞれの咀嚼期ごとに解析した。

2) Yamada, Y., Yamamura, K., Inoue, M.: Coordination of cranial motoneurons during mastication, *Resp. Physiol. Neurobiol.* 147, Issues 2-3, Accessory Respiratory Muscles, their Control and Coordination (Ed. Leszek Kubin), 177-189, 2005.

要旨

咀嚼運動は消化機能の第1段階で、食物の取り込みと口腔内移送、粉碎・臼磨、そして食塊の形成と様々な運動要素が連続的あるいは同時進行的に起こる。この複雑な運動がスムーズに遂行されるためには、顎筋、顔面筋、舌筋など脳神経系に属する運動ニューロンによって制御される多数の筋が協調して活動する必要がある。これらの筋の基本的な活動リズムや活動のタイミングは脳幹に存在する神経ネットワーク、いわゆる「咀嚼パターン発生器(咀嚼CPG)」によって制御されることが明らかにされている。しかし、我々のこれまでの研究により、大脳皮質をはじめとする高位脳から咀嚼CPGあるいは脳神経系の運動ニューロンへの下行性情報や、咀嚼時の食物と口腔器官あるいは口腔器官同士の接触に伴って生じる末梢性感覚情報も、食物の性状や咀嚼の進行状況に即した咀嚼運動を行う上で重要な役割を担っていることが明らかになってきた。

咀嚼運動の制御に関わる大脳皮質部位として皮質咀嚼野(CMA)、一次顔面運動野(Face-MI)、一次体性感覚野顔面領域(Face-SI)が知られているが、覚醒動物でそれぞれの皮質部位を選択的にブロックすることで、これら3つの皮質領域が咀嚼運動制御において異なる役割を果たしていることが明らかになった。CMAは咀嚼運動の開始、すなわち咀嚼CPGの起動と活動維持、さらには咀嚼の進行に伴う運動要素の切り替えに重要な役割を果たす。これに対してFace-MIは食物の取り込みと初期の口腔内移送時の顎筋、顔面筋、舌筋の協調に重要な役割を果たす。Face-SIの役割はまだ完全に明らかではないが、咀嚼運動の後期の食塊の口腔後方への移送もしくは嚥下の誘発のための食塊の性状の認知に関与している可能性が示唆された。

我々は咀嚼時の顎筋、顔面筋、舌筋活動様式を覚醒動物の自然咀嚼時の運動パターンや筋電図記録を記録することで研究してきたが、その過程でほぼ全ての顔面筋や舌筋が1回の咀嚼サイクルで複数回の群発活動を示すことを明らかにした。麻酔動物の模擬咀嚼時を用いて過去に行われた顎筋や舌筋運動ニューロンの細胞内記録のデータと対応させた結果、咀嚼CPGから顔面筋や舌筋運動ニューロンには各咀嚼サイクルにつき1回興奮性情報が送られ、それぞれの筋の主たる群発として反映されるが、運動ニューロンに対するCPGからの抑制性情報が欠如するために、口腔からの末梢性感覚情報によって反射的に主たる群発の間に小さな群発が誘発されると考えられた。解剖学的に顔面筋や舌筋の多くが、筋の片側端あるいは両端が軟組織あるいは舌骨のような「フローティングな」構造物に付着しており、ある運動を効果的に起こすためには多数の筋が同時に活動して主動筋の片側を固定する必要があることを考えても顔面筋や舌筋の活動様式は合目的的であると考えられる。

咀嚼に関わる筋活動様式の研究では、これまで顎筋に焦点があてられてきたが、食物の

移送や食塊の形成という局面ではむしろ顔面筋や舌筋の方が主導的な役割を果たしており、今後さらに顔面筋や舌筋活動の神経学的基盤を明らかにする研究が必要とされてくるであろう。

3) Noguchi, M., Kurose, M., Yamamura, K., Inoue, M., Taguchi, Y., Sessle, B.J., Yamada, Y.: Unilateral application of an inflammatory irritant to the rat temporomandibular joint region produces bilateral modulation of the jaw-opening reflex, *Brain Res. Bull.* 67, 182-188, 2005.

要旨

顔面口腔、顎関節領域あるいは咀嚼筋など顔面口腔の深部領域に生じた炎症は口腔からの侵害感覚情報伝達および侵害刺激により誘発される反射を変調させることが知られている。しかし、顔面口腔の深部領域に生じた炎症が顔面口腔からの非侵害性感覚情報伝達および非侵害刺激により誘発される反射に及ぼす影響、加えて、片側に生じた深部炎症が対側からの感覚情報伝達に及ぼす影響はまだ明らかにされていない。そこで、片側顎関節領域に誘発された急性炎症が、炎症と同側あるいは対側の口腔への非侵害刺激により誘発される開口反射に及ぼす影響をウレタン-クロラロス麻酔下のラットで調べた。

実験には 27 匹のラットを用いた。左側の咬筋（閉口筋）および顎二腹筋（開口筋）から筋電図を記録した。開口反射は左右の下歯槽神経を交互に電気刺激することによって誘発した。下歯槽神経刺激強度は神経幹中の高閾値神経線維を興奮させないレベル（反射誘発閾値の 1.5 倍）に設定した。27 匹の動物の内 17 匹で左側顎関節に起炎剤である 20%マスタードオイル（MO）を 40 μ l 注入することで顎関節領域の急性炎症を誘発した。残りの 10 匹には同じ領域に MO の溶媒に用いたミネラルオイルを同量注入し、対照実験とした。下歯槽神経刺激により顎二腹筋に誘発される開口反射応答量および反射誘発潜時を MO 注入前後で経時的に比較することで MO 注入が開口反射に及ぼす効果を調べた。

過去の報告と同様に、MO 注入を行った全ての動物で注入直後に咬筋、顎二腹筋両方に反射性持続性筋活動が発現した。この筋活動の平均持続時間は咬筋で 109 秒、顎二腹筋で 136 秒であった。また、MO 注入により、注入側と同側の刺激により誘発される開口反射（同側誘発性開口反射）、対側の刺激により誘発される開口反射（対側誘発性開口反射）の両方が持続的に抑制された。この反射抑制効果の平均持続時間は、MO 注入により顎二腹筋に反射性持続性筋活動が誘発されていた、言い換えれば、顎二腹筋運動ニューロンの興奮性が増強されていた間にも認められた。反射応答に対する優位な抑制が認められた期間は同側誘発性開口反射、対側誘発性開口反射ともに注入直後から注入後 30 分の間であった。また、抑制効果は同側誘発性開口反射に対するよりも対側誘発性開口反射に対するものが顕著で、最も反射応答が抑制された時点では同側誘発性開口

反射応答量は平均で MO 注入前の 76%、対側誘発性開口反射の平均応答量は平均で MO 注入前の 54%まで減弱した。一方、反射誘発潜時は MO 注入前後で不変であった。

本研究結果より、顔面口腔の深部領域に片側性に生じた炎症は、顔面口腔からの非侵害性感覚情報伝達および非侵害刺激により誘発される反射を両側性に変調させるが、その背後にある神経機構は炎症側と健側では異なることが示唆された。

4) Kurose, M., Yamamura, K., Noguchi, M., Inoue, M., Ootaki, S., Yamada, Y.: Modulation of jaw reflexes induced by noxious stimulation to the muscle in anesthetized rats, *Brain Res.* 1041 (1), 72-86, 2005.

要旨

近年、実験的な深部痛モデルを用いて、深部痛の末梢・中枢における侵害情報伝達機構や、顎反射を指標とした運動機能に及ぼす影響が研究されてきた。しかしながら、異なる modality により誘発された顎反射間の影響の相違、さらには背後にある神経機構は完全には理解されていない。本研究は、実験的に誘発した深部痛が異なる modality (侵害性刺激・非侵害刺激・自己受容反射) により誘発された顎反射に及ぼす効果を検討し、その背後にある神経機構を考察することを目的として行った。

実験にはウレタンで全身麻酔したラットを用いた。実験的痛み刺激として、起炎剤であり選択的に C 線維を興奮させる Mustard Oil (MO) を咀嚼筋に投与した。侵害性開口反射を誘発するために下顎切歯歯髄を、非侵害性開口反射を誘発するために下歯槽神経を、自己受容反射を誘発するために、三叉神経中脳路核を電気刺激し、誘発された反射応答を両側顎二腹筋並びに咬筋の筋電図応答として記録した。実験で用いたラットを①反復的な反射応答のみ行った ②側頭筋に MO 投与を行った ③ Naloxone (opioid 拮抗薬) の投与のみを行った ④ MO 投与後に Naloxone 投与を行ったグループに分類した。すべての動物で MO 投与前に試験刺激を一定時間記録し control として、MO 投与後における反射応答量は control との比較による相対値によって示した。

反復的な反射応答、Naloxone 投与のみ行ったグループでは、反射応答量は変化しなかった。MO 投与を行ったグループでは、歯髄刺激誘発性反射応答は MO 投与直後強く減弱し、減弱のピークを迎えた後、時間と共に緩やかに増加した。下歯槽神経刺激並びに三叉神経中脳路核刺激誘発性反射応答は、MO 投与後緩やかに減弱した後、時間と共に増加し control レベルまで回復した。MO 投与後 Naloxone 投与を行ったグループでは、歯髄刺激誘発性反射応答の MO 投与による減弱効果は消失した。下歯槽神経刺激誘発性反射応答並びに三叉神経中脳路核刺激誘発性反射応答の MO 注入による減弱効果は Naloxone の影響を受けなかった。

侵害刺激誘発性開口反射応答は MO 投与により抑制されたが、その効果は非侵害性刺激誘発性開口反射応答より強く長時間持続した。このことは、両者の反射応答に及ぼす

影響が異なっていることを示唆している。また、MO 投与後の Naloxone 投与により、侵害刺激誘発性反射応答の抑制効果が拮抗されたことから、反射応答の抑制には疼痛変調系特に内因性オピオイドが関与していることが示唆された。深部痛は、開口反射を抑制することから、有痛時の運動による患部へのさらなる損傷を予防するという機能的意義が示唆された。これに対して、疼痛変調系（過剰な痛覚情報の中樞神経系への伝達を制御するという生体自らが備えている鎮痛機構）が、侵害反射である開口反射を抑制することは、本来有害な外来性刺激に対して作用する防御機構を減弱させる可能性が示唆された。

5) Harasawa, Y., Inoue, M., Ariyasinghe, S., Yamamura, K., Yamada, Y., Changes in reflex responses of the genioglossus muscle during sleep in rabbits, *Brain Res.* 1065, 79-85, 2005.

要旨

近年、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における上気道筋群の活動性に注目が集まっている。我々はその中でもオトガイ舌筋に着目し、無麻酔・無拘束ウサギを用いて、下歯槽神経刺激により誘発される興奮性オトガイ舌筋反射およびオトガイ舌筋の自発興奮 (GG background activity : GG BGA) を覚醒時と睡眠時で比較することで、オトガイ舌筋興奮性の睡眠時変調を調べ以下のことを明らかにした。

1. オトガイ舌筋には呼吸と同期したリズム性を持つ活動と呼吸とは無関係な活動が同時に存在する。

2. 覚醒安静時からノンレム睡眠(non-rapid eye movement sleep : NREMS)、レム睡眠 (rapid eye movement sleep : REMS)と睡眠のステージが進行するとともにステージ依存性にオトガイ舌筋反射および GG BGA は減弱した。GG BGA の減弱は呼吸関連活動、呼吸とは無関係な活動双方に認められたが、減弱度はオトガイ舌筋反射に認められるものより有意に弱かった。

レム睡眠時のオトガイ舌筋反射を急速眼球運動があるときとそうでないときで比較したが、誘発される反射の大きさには有意な差が認められなかった。

以上の結果より、オトガイ舌筋の睡眠時の興奮性は睡眠のステージに依存して変調されるが、この変調は運動ニューロンレベルでの興奮性の変化に加え、オトガイ舌筋反射弓を構成する介在ニューロンの興奮性の睡眠時変調によってもたらされることが示唆された。