

氏名	原 沢 陽 二
学位	博 士 (歯学)
学位記番号	新大院博 (歯) 第 17 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 3 項該当
博士論文名	Changes in reflex responses of the genioglossus muscle during sleep in freely behaving rabbits (自由行動下のウサギにおける睡眠時オトガイ舌筋反射活動の変調)
論文審査委員	主査 教授 山 田 好 秋 副査 教授 高 木 律 男 教授 野 田 忠

博士論文の要旨

舌筋は、摂食時に顎筋と協調して活動し、食物の取り込みと粉碎・食塊形成・咽頭への送り込みに続く嚥下機能に深く関わる。また、呼吸時には他の呼吸関連筋と協調して吸気時に活動し、気道の確保に寄与するほか、ヒトでは発話機能に欠かせないなど、多くの顎口腔顔面運動に関与している。

一方、舌筋活動は他の呼吸筋と比較すると、睡眠時の抑制がより強いことが知られており、近年、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病因の一つとして注目を集めている。しかしながら、自然睡眠時における舌筋運動神経の興奮性の変化やその反射性活動の変調については、未だ不明な点が多い。そこで我々は、自由行動下の動物を用いて、睡眠時における舌反射の変調を筋電図学的に調べた。

実験には成熟ウサギ (日本白色種, 雄) を用いた。自由行動下にて、下歯槽神経に低閾値電気刺激を行ない、2 シナプス性に同側の外舌筋であるオトガイ舌筋に舌筋反射を誘発した。刺激強さは、安静時に誘発された刺激閾値の 1.5 倍とした。反射応答の値は筋電図波形の振幅を計測して求めた。同時に脳波、眼電図、頸筋筋電図、心電図、呼吸活動の記録を行ない、覚醒安静 (QW)、Quiet sleep (QS)、Active sleep (AS) の睡眠覚醒各相を同定した上で、各相における反射応答の違いを検索した。

覚醒安静から QS、AS へと移行するに従い反射活動は抑制された。また、反射応答に影響を及ぼすと思われるオトガイ舌筋の持続性活動を各相ごとに比較したところ、反射活動と同様に覚醒-睡眠相依存性の抑制を示したが、抑制の強さは反射活動の抑制の方が大きかった。

オトガイ舌筋は、呼吸関連筋として吸気時に大きな活動を示すことが知られている。このことは、呼吸活動が舌筋反射活動に何らかの影響を及ぼすことが考えられることを示唆している。今回、我々が記録したオトガイ舌筋の中には、吸気時に活動を示すタイプのもので示さないタイプのものが見られた。動物の吸気時と呼気時に分けて舌反射の振幅の平均値を比較したところ、いずれのタイプにおいても吸気時の値が大きくなる傾向があったが、有意差は見られなかった。

AS 中の急速眼球運動 (REM) は、中枢での運動神経の興奮性の変調に関わることが示唆されている。AS 時の REM 時と nonREM 時に分けて舌反射の振幅の平均値を比較したところ、両者の間で有意差は見られなかった。

これらの結果より、以下の結論を導くことができた。

1. 舌反射は睡眠相依存性に変調し、覚醒安静から、Quiet sleep (QS)、Active sleep (AS) と移行するに従い、強い抑制を受けた。
2. 舌筋の持続的活動を比較したところ、AS では減少していたが、抑制は反射活動のものと比較すると小さかった。舌筋の持続性活動は、舌筋運動神経への持続的な興奮性入力をもたらす結果であることがこれまでの研究から示唆されていることから、睡眠相依存性の反射の抑制は、運動神経レベルの変調が主となっているのではなく、反射に関わる経路の途中 (一次求心性神経の終末部、二次ニュー

一ロンの細胞体、二次ニューロンの終末部)での変調が大きく関わるものであることが強く示唆された。

3. 舌筋活動や反射の変調が大きく関わると思われる呼吸相の違いや、AS時に特有な現象である急速眼球運動(REM)は反射活動には大きな影響力をもたないことが示された。このことは、睡眠時、舌筋活動は強い抑制を受けるものの、気道を確保するための持続的な活動はある程度保持される、しかし、舌筋反射経路を抑制することにより、侵害性をもたない微小な末梢刺激が舌筋活動に影響を及ぼさないような調整機構が働くことによって、睡眠を妨げないための神経機構が働いている、と示唆される。

審査結果の要旨

舌筋は四肢筋とは異なり、下顎骨、舌骨、頭蓋骨に起始し舌内に終止する外舌筋と舌内で終止する内舌筋とで構成される特異な筋である。この形態的な特徴は舌の口腔内での自由な運動を可能にしている。舌の機能は多岐にわたる。摂食時には顎筋と協調して活動し、食物の取り込みと粉碎、食塊形成、嚥下に深く関わっている。また、呼吸時には他の呼吸関連筋と協調して吸気時に活動し、気道の確保に寄与する。さらにヒトでは発話機能に欠かせない。臨床的には舌筋活動は他の呼吸筋と比較して睡眠時の抑制がより強いことから閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病因の一つとして近年注目を集めている。しかし自然睡眠時における舌筋運動神経の興奮性や舌筋反射性活動の変調については、未だ不明な点が多い。そこで申請者は、自由行動下の動物を用いて、睡眠時における舌反射の変調を筋電図学的に調べている。実験には成熟ウサギ(日本白色種、雄)を用いており、舌反射を記録することで舌筋の興奮性を定量的にとらえようとしている。舌反射誘発には下歯槽神経を電気刺激しているが、動物にとって侵害刺激とならないように安静時刺激閾値の1.5倍としている。睡眠相の決定は、脳波、眼電図、頸筋筋電図、心電図、横隔膜筋電図を指標としており、これらの記録結果をもとに覚醒・睡眠相を覚醒安静(QW)、Quiet sleep(QS)、Active sleep(AS)に分類し、各覚醒・睡眠相における舌筋の持続活動ならびに反射の振幅を比較している。その結果、1. オトガイ舌筋には吸気時に活動を示すタイプのものでないタイプのものである、2. いずれの場合においても、覚醒安静からQS、ASへと移行するに従い反射活動は抑制される、3. 持続性活動も相依存性に抑制されるが、抑制の強さは反射活動で大きい、と報告している。続いて、舌筋の呼吸筋としての性質に注目して、呼吸活動とAS時の急速眼球運動(REM)が反射の変調にどのような影響を及ぼすかを調べている。その結果、1. 吸気時と呼気時に分けて実施した舌反射振幅の平均値比較では吸気時の値が大きくなる傾向があったが、有意差は見られていない、2. AS時のREM時とnonREM時に分けて実施した舌反射振幅の平均値比較では両者の間に有意差は見られてはいない。一方、舌筋の持続性活動は舌筋運動神経への持続的な興奮性入力をもたらす結果であることがこれまでの研究から示唆されている。そこで申請者は、舌反射が睡眠相依存性に変調し、覚醒安静から、QS、ASと移行するに従い、強い抑制を受けたこと、ならびに舌筋の持続的活動を比較したところ、ASでは減少していたが、その割合は反射活動の抑制と比較すると小さかった点を考慮して、反射の抑制は、運動神経レベルで起きているものではなく、反射に関わる経路の中(一次求心性神経の終末部、二次ニューロンの細胞体、二次ニューロンの終末部)での変調が関与した結果であると考察している。また、呼吸活動やAS時に特有な現象であるREMが舌筋の持続的活動や反射にあまり影響しないことから、睡眠時、舌運動は強い抑制を受けるものの、持続的な活動はある程度保持される、しかし、侵害性をもたない微弱な刺激に対してはさらに強く抑制を受けることにより、ここでは睡眠を妨げないための神経機構が働いている、と考察している。舌筋活動に強い影響を持つと考えられる呼吸および睡眠との関係を反射の変調を指標として評価するという実験系を組み、その基本的な性質を明らかにした点に学位論文としての価値を認める。