

氏名	前田 直人	
学位	博士	
専門分野の名称	歯学	
学位授与番号	博甲第4740号	
学位授与の日付	平成25年3月25日	
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則(文部省令)第4条第1項該当)	
学位論文題目	ラット大脳皮質咀嚼野の電気刺激が誘発するリズムカルな顎運動と唾液分泌の関連	
学位論文審査委員	杉本 朋貞 教授	山城 隆 教授
	松尾 龍二 教授	

学位論文内容の要旨

【緒言】

連続電気刺激によってリズムカルな顎運動を誘発する大脳皮質領域は皮質咀嚼野と呼ばれ、さまざまな動物で確認されている。ラットでは、電気刺激によってパターンの異なる顎運動を誘発する2つの皮質領域が存在する。そのうちA-areaは第一次運動野に位置し、電気刺激によって速いリズムで単純な上下方向の顎運動が生じる。またP-areaは島皮質腹側部に位置し、電気刺激によって側方および前後方向に複雑な顎運動が生じる。皮質咀嚼野は単に顎や舌のリズムカルな運動だけでなく、唾液分泌にも関与するいわゆる「咀嚼」の中核であるという概念が提唱されている。しかし唾液分泌と顎運動との関連は未だ検討されていない。

咀嚼時の唾液分泌については、2つの神経機序が考えられる。一つは咀嚼唾液反射や味覚唾液反射と呼ばれる下位脳での反射性分泌である。すなわち咀嚼中の唾液分泌には、味覚および歯根膜や口腔粘膜の感覚が、脳幹部において唾液核に入力する経路が考えられている。もう一つは皮質咀嚼野から下行性に唾液核に至る経路が考えられる。

本研究では上記の点を考慮して、麻酔下においてラットの異なる2つの皮質咀嚼野(A-areaとP-area)を電気刺激したときに生じる顎運動と唾液分泌を同時に記録することで、2つの咀嚼野の意義を唾液分泌の観点から評価した。

【材料ならびに方法】

実験には体重約250~350gのWistar系雄性ラットを用い、ウレタンとペントバルビタールの腹腔内投与によって麻酔した。脳定位固定装置を用いてラットを固定し、左側大脳皮質のA-areaとP-areaを中心に単極金属電極で連続電気刺激を行った(0.2ms, 0.25mA)。刺激は5Hz, 10Hz, 20Hzおよび50Hzの刺激頻度で、それぞれ20秒間行った。顎運動はオトガイ部に付着したマグネットの動きを磁気センサーを用いて描記し、筋活動は右側咬筋および右側顎二腹筋に係留したワイヤー電極より導出した。唾液分泌は左側顎下腺導管にカニューレを装着し、分泌圧として計測した。これらの信号はデータ解析装置に取り込み、専用解析ソフトで分析した。

また、唾液分泌が大脳皮質を電気刺激したことにより生じたものであるか、顎運動に伴って二次的に生じたものであるかを確認するため、筋弛緩薬を用いて動物を非動化した。

実験終了後、刺激部位を同定するために刺激電極に直流通電を行い、刺激部位を凝固させた。ホルマリン溶液にて灌流固定を行い脳のスライス標本作製後、0.5%クレシルバイオレット水溶液で染色し、凝固部位を確認した。

【結果】

- 1) 電気刺激によって、A-area からは小さく単純な上下方向のリズミカルな顎運動が、P-area からは大きく複雑なリズミカルな顎運動が誘発された。顎運動は刺激頻度により、開始までの潜時、中断および消失を認めることがあったが、何れの刺激頻度でもリズミカルな顎運動発生期間内の顎開閉頻度は一定であった。すなわち A-area からは約 7 Hz の頻度、P-area からは約 3 Hz の頻度の顎運動が誘発された。
- 2) 唾液分泌は P-area の刺激のみで誘発され、A-area の刺激では誘発されなかった。
- 3) 動物を非動化して P-area を刺激すると、顎運動が認められないにもかかわらず唾液分泌が誘発された。また、非動化前後の唾液分泌量には有意な差がなかった。
- 4) 口腔内に食物が無い状態であったにもかかわらず、P-area 誘発性の唾液分泌量は自由行動下で固形飼料を摂取中の唾液分泌量の約 7 割に達していた。

【考察】

ラットの 2 つの皮質咀嚼野のうち P-area は、顎や舌の運動とともに唾液分泌も制御していることが判明した。P-area から誘発された顎運動の頻度が自由行動下における固形飼料摂取時のそれに相当している点や、臼歯部咀嚼で唾液分泌が多い点を考慮すると、P-area の刺激は臼歯部咀嚼を誘発すると考えられる。また A-area から誘発された顎運動の頻度は自由行動下における飲水時のそれと一致しており、A-area は飲水時のリック運動の中枢と解釈することができる。

動物を非動化して P-area を刺激すると顎運動が認められないにもかかわらず唾液分泌が誘発されたこと、P-area の刺激が誘発する唾液量が自由行動下で固形飼料摂取中の唾液量の約 7 割に達していたことから、咀嚼時の唾液分泌は皮質咀嚼野が主に制御しており、下位脳での反射性唾液分泌量よりも大きい割合を占めると考えられる。

学位論文審査結果の要旨

唾液は咀嚼に伴い多量に分泌されることが知られている。従来この神経機序は、口腔感覚による反射性唾液分泌として捉えられており、便宜的に咀嚼唾液反射や味覚唾液反射と呼ばれている。しかし近年、唾液分泌には上位脳から分泌中枢（唾液核）に至る下行性の経路が大きく関与し、脳幹部を中心とした単なる反射では無い可能性が提唱されている。本論文はラットの大脳皮質咀嚼野に着目し、電気刺激で誘発されるリズムカルな顎運動と顎下腺唾液分泌を同時に測定し、上位中枢からの制御を分析したものである。

本実験では以下の結果を得ている。1) ラットには2つの皮質咀嚼野 (A-areaとP-area) が存在するが、麻酔下にてA-areaを連続電気刺激すると、飲水時に見られるリック様のリズムカルな顎運動が誘発されたが、唾液分泌は認められなかった。2) P-areaの刺激では、臼歯部咀嚼様のリズムカルな顎運動と唾液分泌が同時に誘発された。その唾液分泌量は、無麻酔下で固形飼料を摂取する時の約7割に匹敵していた。3) 動物を非動化して顎運動が発生しない条件下でも、P-areaの刺激で唾液分泌が誘発され、その分泌量は非動化前とほぼ同じであった。これらの結果は、大脳皮質咀嚼野 (P-area) が顎運動と同時に唾液分泌も制御していることを示しており、さらに咀嚼時の唾液分泌には皮質咀嚼野による制御が大きく関与していることを示唆している。

これらの結果は、咀嚼時の唾液分泌が上位脳である大脳皮質咀嚼野 (P-area) によって制御されていることを電気生理学的手法で示した最初の所見である。これは大脳皮質咀嚼野が単に顎や舌の運動機能を制御するだけでなく、唾液分泌などの自律機能をも制御することにより、食塊形成を行なう中枢であることを示している。また今後の唾液分泌の神経性調節機構および唾液分泌動態を明らかにするうえで、新たな視点を与えている。

上記の審査結果より、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。