



Title	閉口筋筋紡錘感覚の小脳皮質への投射
Author(s)	堤, 友美; 佐藤, 文彦; 古田, 貴寛 他
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2025, 69(1), p. 9-15
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/103300
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

閉口筋筋紡錘感覚の小脳皮質への投射

堤 友美¹⁾, 佐藤 文彦¹⁾, 古田 貴寛¹⁾, 吉田 篤^{1,2)}

(令和6年11月5日受付)

はじめに

2000年にWHOが「健康寿命」を提唱して以来、平均寿命を延ばすだけでなく、健康に生活できる「健康寿命」を延ばすことへの関心が高まっている。その実現には、「健康寿命」に最も直結している「栄養摂取」が全てのライフステージで健全に行われねばならない。「栄養摂取」の不全は、高齢者ではフレイルにつながるもので^{1,2)}、その防止のためにも、咀嚼運動能が健全であることが求められる。

その咀嚼運動に関わる脳内メカニズムの研究は、脳幹に形成される反射弓を介した反射機構や、脳幹に存在する咀嚼のパタンジェネレーター細胞に関わる神経機構について、国内外で盛んに行われてきた³⁻⁵⁾。これに対し我々は、円滑な咀嚼運動を可能にしている口腔顎顔面の感覚が、より高次の脳のどの部位に伝達され、どのような高次脳機能に関与しているかを調べてきた。

咀嚼運動に重要な末梢感覚として、咬合時に賦活される歯根膜感覚と、閉口筋筋紡錘感覚がよく知られている。このうち、歯根膜感覚を伝達する三叉神経は、三叉神経節と三叉神経中脳路核に細胞体が存在するものが存在し、神経機構は複雑なことがわかってきた。一方、閉口筋筋紡錘感覚は、三叉神経中脳路核に細胞体が存在する神経のみで伝えられるので、より研究しやすいと考えた。我々はこれまでの研究で、閉口筋筋紡錘感覚を脳内から「電気生理学的」に記録する手法と、記録できた脳部位に神経回路トレーサーを微量注入する「形態学的」手法とを用いて、閉口筋筋紡錘感覚の脳内伝達経路

を解明してきた。三叉神経中脳路核ニューロンによって三叉神経上核に伝達された後、さらに視床の後内側腹側核の尾腹内側部を介して大脳皮質の顆粒性島皮質に伝達される経路⁶⁻⁸⁾や、その島皮質から他の大脳皮質部位への投射、橋延髄に至る下行性投射を明らかにした^{9,10)}。これらの研究によって、閉口筋筋紡錘感覚は、従来考えられてきた運動機能よりも、予想されてこなかった情動や自律機能により関与することが明らかになった⁶⁻¹²⁾。また、これらの結果は、円滑な咀嚼運動には、運動調節に関与することが昔から知られている「小脳」がやはり極めて重要であり、これを調べる必要性を示唆した。

臨床所見から、小脳が運動調節に重要であることが言われてきた。四肢の随意運動や眼球運動、姿勢維持に関わる小脳の神経機構はよく調べられている¹³⁾。小脳の皮質は、末梢の感覚情報や大脳で処理された情報が入力する部位であるので、円滑な運動の遂行に必要な筋の伸長と収縮の状態を伝達する筋紡錘感覚も小脳皮質に入力すると考えられてきたが、不思議なことに、閉口筋を含む全身の筋の筋紡錘感覚の小脳皮質入力部位はよく分かっていなかった。そこで本稿では、最近の著者らの知見を中心として、閉口筋筋紡錘感覚の小脳皮質への投射部位および機能、ならびに体部の筋紡錘感覚との投射の差異について概説する。

閉口筋筋紡錘感覚が伝達される小脳皮質領域

閉口筋筋紡錘感覚を中枢（脳幹）に伝達するニューロンは三叉神経中脳路核ニューロンである。ネコ以上

1) 大阪大学大学院歯学研究科 系統・神経解剖学講座

2) 宝塚医療大学保健医療学部口腔保健学科

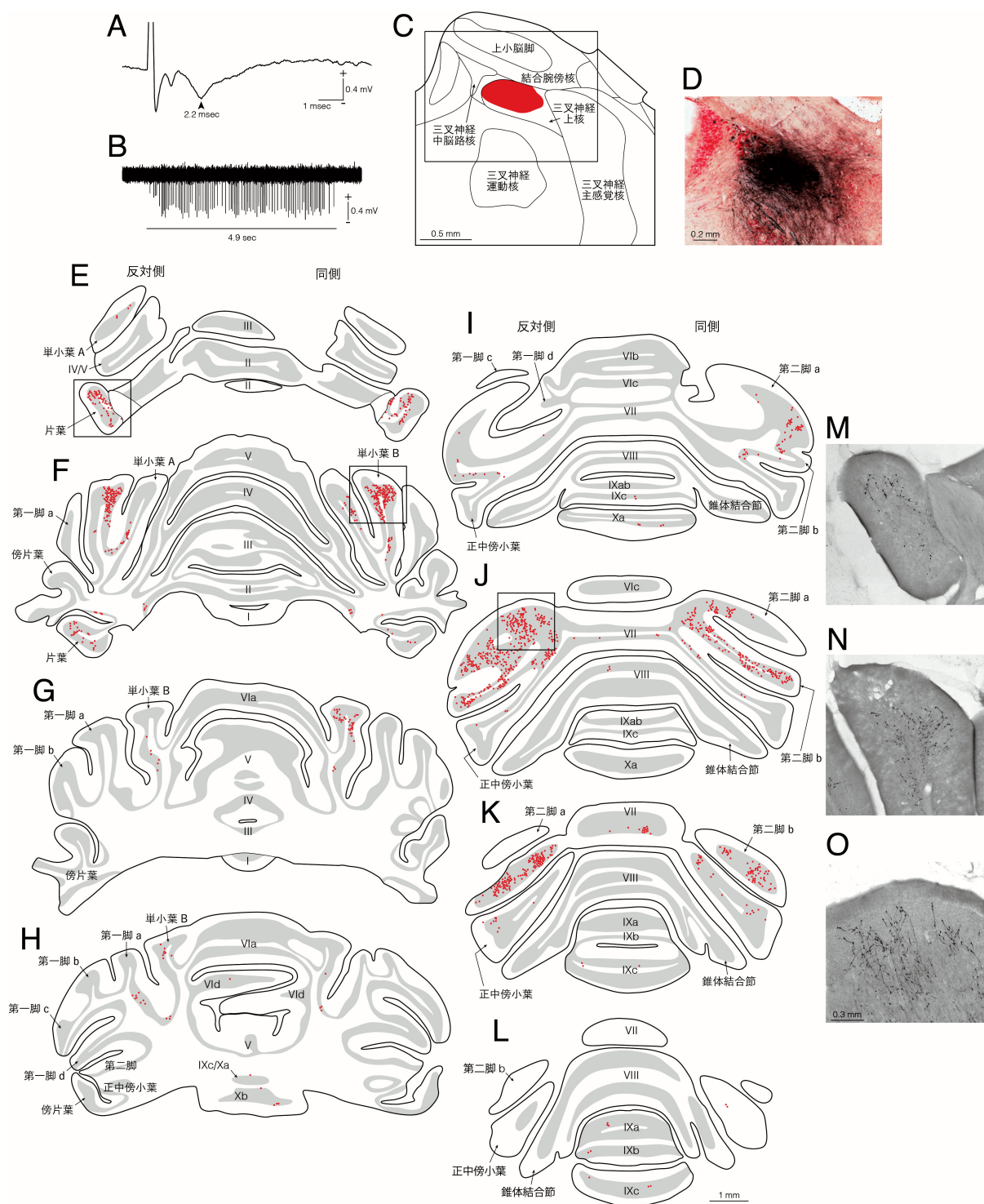


図1 閉口筋紡錘感覚が入力する三叉神経上核の電気生理学的同定と順行性トレーサーの注入, および小脳皮質内に認められた標識軸索終末の分布 (Tsutsumi et al.²²⁾の Figs. 1-3 を改変して引用)

A-O. 同一ラットから得られた結果を, 代表的に示している。A. 三叉神経上核から記録された咬筋神経の電気刺激に対する応答。矢頭は, 誘発された陰性電位のピーク (その潜時は2.2 ミリ秒) を示す。B. 三叉神経上核から記録された開口運動に対する応答。4.9 秒間, 受動的に開口させている。C. 三叉神経上核を含むレベルの冠状断切片のトレースで, 順行性トレーサー (BDA) の注入部位を赤の領域で示している。四角の枠内の領域をDに示している。D. BDAの注入部位の顕微鏡写真。この切片は Neutral red で染色されている。E-L. 三叉神経上核にBDAを注入 (C, D) した結果, 小脳皮質に認められたBDA標識軸索終末 (赤点で表す) のトレース。小脳皮質の冠状断切片EからLを吻尾的に並べている。各切片の右側が注入部位と同側である。E, F, J中の四角の枠内の領域をそれぞれM-Oに示している。M-O. それぞれE, F, J中の四角の枠内の領域に認められたBDA標識軸索終末の顕微鏡写真。

の動物の三叉神経中脳路核ニューロンは、閉口筋紡錘感覚に加えて歯根膜感覚も伝達するが^{14, 15)}、ラットの三叉神経中脳路核ニューロンは歯根膜感覚をほとんど伝達しないことを我々の講座で明らかにしている⁶⁾。この理由から本研究では、閉口筋紡錘感覚のみの小脳皮質投射を調べるため、ラットの三叉神経中脳路核ニューロン経路の中核投射を調べた。

まず閉口筋紡錘感覚を中継する三叉神経上核から小脳皮質への投射を形態学的手法で検討した。深麻酔下のラットの咬筋神経に双極性フック電極を取り付けた。脳のアトラス^{16, 17)}で三叉神経上核の位置を参照し、順行性神経トレーサーであるビオチン化デキストランアミン (BDA) を封入したガラス管微小電極を脳内に刺入して三叉神経上核を狙って進めた。咬筋神経の電気刺激（単一矩形波、持続時間 200 μ sec, 1 Hz）に対する神経応答（図 1 A）と、受動的開口（約 5 秒間）に対する神経応答（図 1 B）が良く記録できた部位に、BDA を電気泳動にて微量注入した（図 1 C, D）。注入の 5-7 日後に、深麻酔下でラットを灌流固定して脳を摘出し、冠状断切片を作成した。BDA 標識軸索終末を可視化して、光学顕微鏡で観察した。その結果、小脳皮質に認められた BDA 標識された神経軸索終末の分布を示す（図 1 E-O）。標識軸索終末は、両側的小脳皮質、特に第 VIa 小葉の半球部である単小葉 B（図 1 F-H, N）、第 VII 小葉の半球部である第二脚（図 1 I-K, O）および第 X 小葉の半球部である片葉（図 1 E, F, M）の 3 領域に多く認められた。また、第 VIa 小葉の半球部である単小葉 A や第 VII 小葉の半球部である正中傍小葉に中等度の量の標識軸索終末が認められたが、第 VIc 小葉の半球部である第一脚や小脳虫部には標識軸索終末はほとんど認められなかった。BDA 標識されたいずれの神経終末も、苔状線維の終末に特徴的な巨大終末（ロゼッタ）を呈した（図 1 M-O）。

次に、三叉神経上核から強い投射が見られた小脳皮質領域（単小葉 B、第二脚、片葉）において閉口筋紡

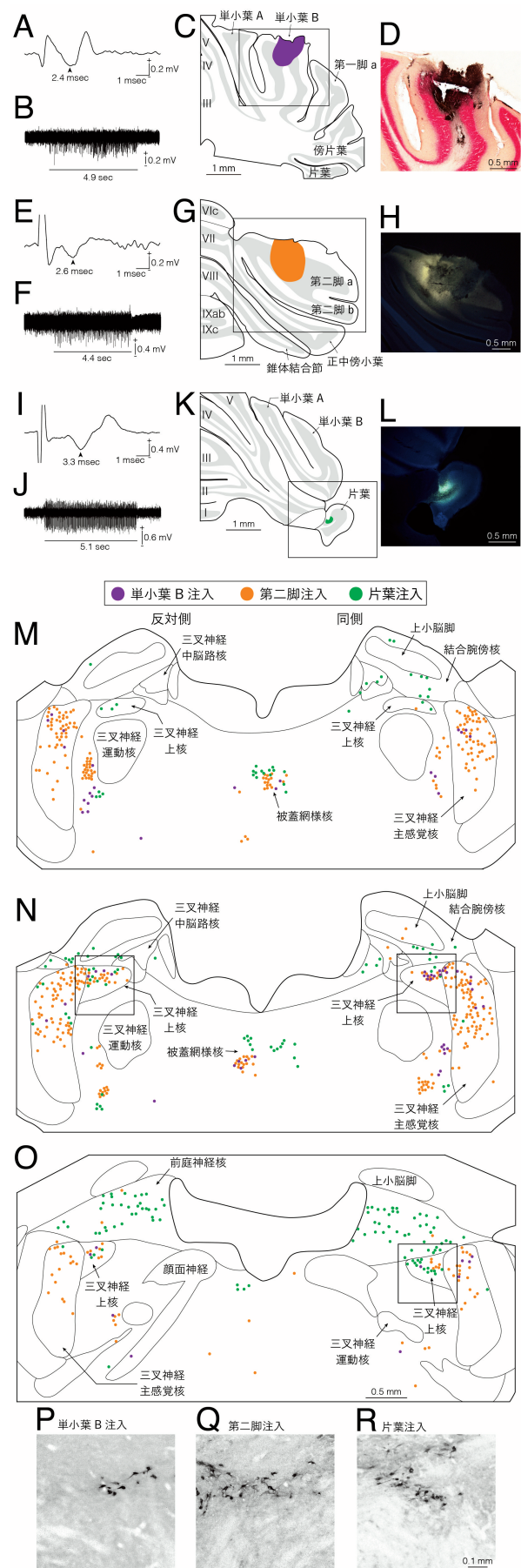


図 2 閉口筋紡錘感覚が入力する小脳皮質部位の電気生理学的同定と逆行性トレーサーの注入、および逆行性標識された神経細胞体の分布 (Tsutsumi et al.²²⁾の Figs. 4, 5 を改変して引用)

A-D. 小脳皮質単小葉 B における、閉口筋紡錘感覚の記録 (A, B) と、その記録部位に注入された逆行性トレーサー (CTb) の注入部位 (C, D)。同一ラットから得られた結果を、代表的に示している。

A. 単小葉 B から記録された咬筋神経の電気刺激に対する応答。矢頭は、誘発された陰性電位のピーク（その潜時は 2.4 ミリ秒）を示す。

B. A の記録がされた単小葉 B から記録された開口運動に対する応答。4.9 秒間、受動的に開口させている。

C. A と B の記録がされた単小葉 B を含むレベルの冠状断切片。記録部位に注入された CTb の注入部位を紫の領域で示している。四角の枠内の領域を D に示している。

D. CTb の注入部位の顕微鏡写真。切片は Neutral red で染色されている。

E-H. 小脳皮質第二脚における、閉口筋紡錘感覚の記録 (E, F) と、その記録部位に注入された逆行性トレーサー (FG) の注入部位 (G, H)。同一ラットから得られた結果を、代表的に示している。

E. 第二脚から記録された咬筋神経の電気刺激に対する応答。矢頭は、誘発された陰性電位のピーク（その潜時は 2.6 ミリ秒）を示す。

F. E の記録がされた第二脚から記録された開口運動に対する応答。4.4 秒間、受動的に開口させている。

G. E と F の記録がされた第二脚を含むレベルの冠状断切片。FG の注入部位をオレンジの領域で示している。四角の枠内の領域を H に示している。

H. FG の注入部位の蛍光顕微鏡写真。切片は無反応、無染色である。

I-L. 小脳皮質片葉における、閉口筋紡錘感覚の記録 (I, J) と、その記録部位に注入された逆行性トレーサー (FG) の注入部位 (K, L)。同一ラットから得られた結果を、代表的に示している。

I. 片葉から記録された咬筋神経の電気刺激に対する応答。矢頭は、誘発された陰性電位のピーク（その潜時は 3.3 ミリ秒）を示す。

J. I の記録がされた片葉から記録された開口運動に対する応答。5.1 秒間、受動的に開口させている。

K. I と J の記録がされた片葉を含むレベルの冠状断切片。FG の注入部位を黄緑の領域で示している。四角の枠内の領域を L に示している。

L. FG の注入部位の蛍光顕微鏡写真。切片は無反応、無染色である。

M-O. 三叉神経上核の吻側、中央、尾側のレベルの冠状断切片を、M から O の順に並べている。各切片の右側が各注入部位 (C と D, G と H, K と L) と同側である。単小葉 B への注入 (C と D)、第二脚への注入 (G と H)、片葉への注入 (K と L) で逆行性に標識された細胞体を、それぞれ、紫、オレンジ、黄緑の点で示している。また、N 中の同側と反対側、O 中の同側に描かれている四角の枠内の領域を、それぞれ P-R に示している。

P-R. それぞれ N 中の同側と反対側、O 中の同側に示された四角の枠内の領域に認められた逆行性標識細胞の顕微鏡写真。

紡錘感覚が伝達されるか電気生理学的手法にて検討した。先述の方法と同様に、深麻酔下のラットの右側咬筋神経に双極性フック電極を取り付けた。三叉神経上核からの強い投射が見られた小脳皮質の 3 領域の 1 カ所を狙って、逆行性神経トレーサーのコレラトキシン B サブユニット (CTb) あるいはフルオロゴールド (FG) を封入したガラス管微小電極を小脳内に挿入し、目的の領域を狙って進めた。咬筋神経の電気刺激（単一矩形波，持続時間 200 μ sec, 1 Hz）に対する神経応答（図 2 A, E, I）と、受動的開口（約 5 秒間）に対する神経応答（図 2 B, F, J）が良く記録できた部位に、CTb あるいは FG を電気泳動または油圧にて微量注入した（図 2 C, D, G, H, K, L）。注入の 4-5 日後に、深麻酔下でラットを灌流固定して脳を摘出し、冠状断切片を作成した。CTb あるいは FG で標識された神経細胞体を可視化して、光学顕微鏡で観察した。小脳皮質の各 3 領域（単小葉 B, 第二脚, 片葉）に逆行性トレーサーを注入した結果を図 2 M-R に示す。単小葉 B への注入では、標識細胞は、両側の三叉神経上核、三叉神経感覚核群、小脳前核に分類される被蓋網様核、橋核、外側網様核に認められた（図 2 M-O の紫の点，図 2 P）。第二脚への注入では、両側の三叉神経上核、三叉神経感覚核群、被蓋網様核、橋核に標識細胞が見られた（図 2 M-O の黄の点，図 2 Q）。片葉への注入では、両側の三叉神経上核、前庭神経核に標識細胞が見られた（図 2 M-O の黄緑の点，図 2 R）。

以上の結果から、閉口筋紡錘感覚は、三叉神経上核経由で、両側の小脳皮質の、主に、単小葉 B, 第二脚, 片葉の 3 領域に伝達されることが形態学のおよび電気生理的に明らかになった。

体部（頸部や上肢）の筋紡錘感覚が 伝達される小脳皮質領域

閉口筋紡錘感覚が入力する小脳皮質の特徴を明らかにするため、体部の筋の代表として、頸部や上肢の筋に生ずる筋紡錘感覚の小脳皮質投射を検討した。既報¹⁸⁾を参考にして、頸部や上肢の筋紡錘感覚が入力する外側楔状束核に順行性トレーサーである BDA を注入した（図 3 A, B）。注入の 5-7 日後に脳を摘出して冠状断切片を作成した。BDA 標識軸索終末を可視化して、光学顕微鏡で観察した。BDA 標識軸索終末は、注入部位に対して同側優位の両側性に、小脳皮質の主に虫部と半球部の正中傍小葉と錐体結合節の内側部に認

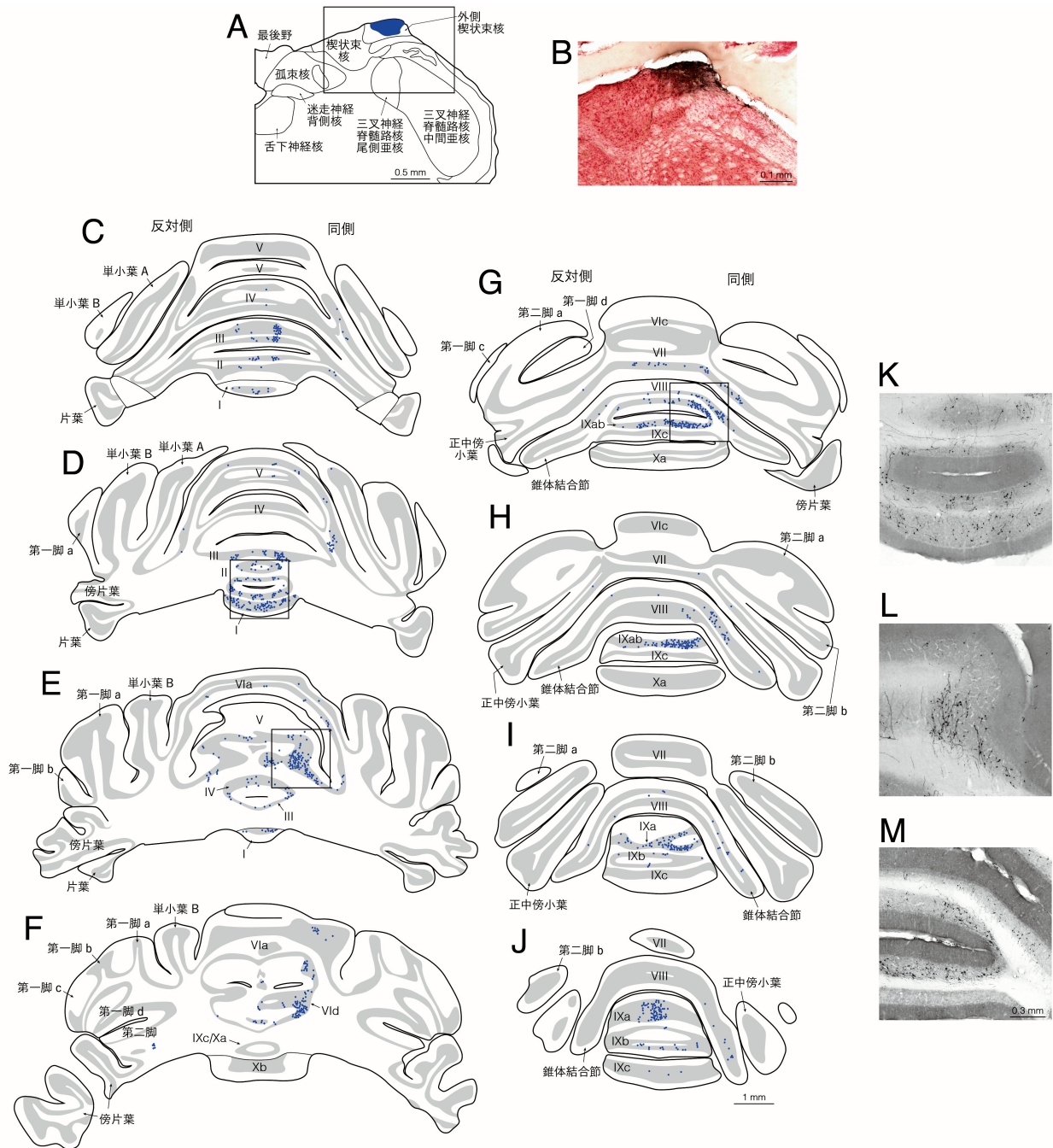


図3 外側楔状束核に注入された順行性トレーサーの注入部位および小脳皮質内に認められた標識軸索終末の分布 (Tsutsumi et al.²²⁾ の Figs. 6-8 を改変して引用)

A-M. 同一ラットから得られた結果を、代表的に示している。

A. 順行性トレーサー (BDA) の注入部位とその周囲を含む冠状断切片。注入部位を青の領域で示している。四角の枠内の領域を B に示している。

B. BDA の注入部位の顕微鏡写真。切片は Neutral red で染色されている。

C-J. 外側楔状束核へ BDA を注入 (A, B) した結果、小脳皮質に認められた BDA 標識軸索終末 (青点で表す) のトレース。小脳皮質の冠状断切片 C から J を吻尾的に並べている。各切片の右側が注入部位と同側である。D, E, G 中の四角の枠内の領域をそれぞれ K-M に示している。

K-M. それぞれ D, E, G 中に示された四角の枠内の領域に認められた BDA 標識軸索終末の顕微鏡写真。

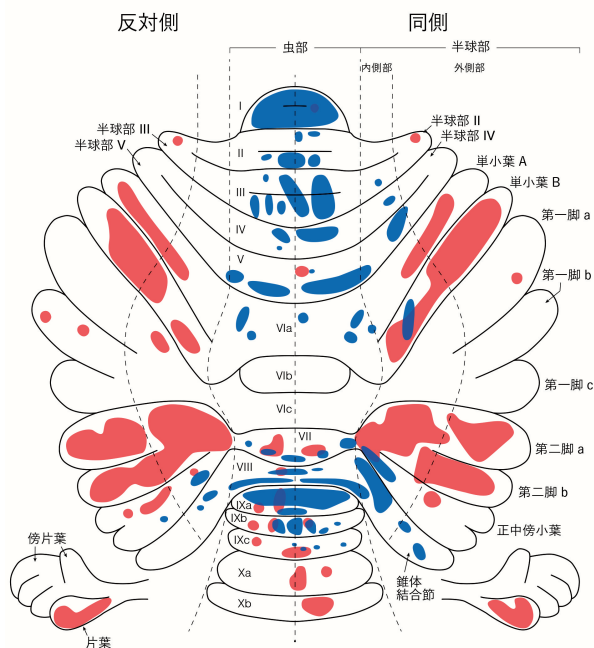


図4 口腔顔面部と体部の筋紡錘感覚が伝達される小脳皮質領域の比較 (Tsutsumi et al.²²⁾の Fig. 8 を改変して引用)

実験1で三叉神経上核にBDAを注入して小脳皮質に認められた標識軸索終末の冠状断切片上での分布(図1E-L)と実験3で外側楔状束核にBDAを注入して小脳皮質に認められた標識軸索終末の冠状断切片上での分布(図3C-J)を、小脳皮質の展開図¹⁹⁾に再構築し、それぞれ赤の領域と青の領域で示した。

められた(図3C-M)。少数の終末が、注入と同側の小脳皮質半球部第III-V小葉の内側部および単小葉Bの内側部にも認められた(図3C-F)。

閉口筋筋紡錘感覚と頸部や上肢の筋紡錘感覚が伝達される小脳皮質領域の比較

冠状断切片上に認められた、閉口筋筋紡錘感覚が入力する三叉神経上核から出る標識軸索終末の分布(図1E-Lの赤点)と、頸部や上肢の筋紡錘感覚が入力する外側楔状束核から出る標識軸索終末の分布(図3C-Jの青点)を、小脳皮質の展開図¹⁹⁾に再構築した(それぞれ、図4の赤の領域と青の領域)。両者の分布を比較すると、三叉神経上核からは主に小脳皮質半球部に分布した(図1, 4)のに対し、外側楔状束核からの投射は主に小脳皮質虫部に分布し(図3, 4)、両分布はほとんど重複せず、顕著な体部位局在性を持つことが明確になった。

予想される小脳皮質に入力する閉口筋筋紡錘感覚の機能

頸部や上肢の筋紡錘感覚が主に伝達された小脳皮質虫部は、脊髄と密接な連絡を持つので脊髄小脳とも呼ばれ、姿勢制御や血圧や循環調節などの自律神経機能に関わることが知られている。これに対し、閉口筋筋紡錘感覚が主に入力した皮質半球部は大脳皮質と密接な関係を持つので大脳小脳とも呼ばれ、随意運動制御や認知、言語、情動などの非運動機能にも関与することが分かっている^{20,21)}。同じ筋紡錘感覚であっても、頸部や上肢の筋紡錘感覚よりも閉口筋筋紡錘感覚の方が、後者の小脳機能の発現に関わる可能性がより高いことは、大変興味深い。閉口筋筋紡錘感覚が、随意的な顎運動の制御に重要な入力であることは理解しやすいが、認知、言語、情動などの非運動機能により強く関与する可能性があることは驚きである。「はじめに」に上記したように、我々は、閉口筋筋紡錘感覚が顆粒性島皮質に入力し、情動や自律機能に関わる可能性を既に示している⁸⁾ので、小脳皮質に入力する閉口筋筋紡錘感覚も情動に関わる可能性は高いように見える。

おわりに

全身の筋に生じる筋紡錘感覚が入力する小脳皮質部位はよくわかっていなかったが、本研究により、閉口筋筋紡錘感覚の入力部位が初めて明らかになった。閉口筋筋紡錘感覚が、小脳の随意的な顎運動の制御や情動機能に関わる可能性も示された。これらの研究成果は、「健康寿命」を延ばすために必要な咀嚼運動の神経機構を、今後、完全に解明してゆく上で極めて重要な情報になる、と確信している。

謝辞

本研究の遂行に多大な御協力を頂きました大阪大学大学院歯学研究科 系統・神経解剖学講座の教室員の皆様、共同研究者の当研究科 口腔生理学講座教授 加藤隆史先生、神戸大学大学院医学研究科生理学講座准教授 橘吉寿先生、宝塚医療大学保健医療学部鍼灸学科教授 内野勝郎先生、森ノ宮医療大学総合リハビリテーション学部教授 森谷正之先生、慶北大学歯学部教授 Yong Chul Bae 先生に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Tanaka, T., Takahashi, K., Hirano, H., Kikutani, T., Watanabe, Y., Ohara, Y., Furuya, H., Tetsuo, T., Akishita, M., Iijima, K. (2018): Oral Frailty as a Risk Factor for Physical Frailty and Mortality in Community-Dwelling Elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **73**, 1661-1667.
- 2) Azzolino, D., Passarelli, P. C., De Angelis, P., Piccirillo, G. B., D'Addona, A., Cesari, M., (2019): Poor Oral Health as a Determinant of Malnutrition and Sarcopenia. *Nutrients*, **11**, 2898.
- 3) Sherrington, C. S. (1917): Reflexes elicitable in the cat from pinna vibrissae and jaws. *J Physiol*, **51**, 404-431.
- 4) McIntyre, A. K. and Robinson, R. G. (1959): Pathway of the jaw jerk in man. *Brain*, **82**, 468-474.
- 5) Morquette, P., Lavoie, R., Fhima, M. D., Lamoureux, X., Verdier, D., Kolta, A. (2012): Generation of the masticatory central pattern and its modulation by sensory feedback. *Prog Neurobiol*, **96**, 340-355.
- 6) Fujio, T., Sato, F., Tachibana, Y., Kato, T., Tomita, A., Higashiyama, K., Ono, T., Maeda, Y., Yoshida, A. (2016): Revisiting the supratrigeminal nucleus in the rat. *Neuroscience*, **324**, 307-320.
- 7) Yoshida, A., Fujio, T., Sato, F., Ali, M. S., Haque, T., Ohara, H., Moritani, M., Kato, T., Dostrovsky, J. O., Tachibana, Y. (2017): Orofacial proprioceptive thalamus of the rat. *Brain Struct Funct*, **222**, 2655-2669.
- 8) Sato, F., Uemura, Y., Kanno, C., Tsutsumi, Y., Tomita, A., Oka, A., Kato, T., Uchino, K., Murakami, J., Haque, T., Tachibana, Y., Yoshida, A. (2017): Thalamo-insular pathway conveying orofacial muscle proprioception in the rat. *Neuroscience*, **365**, 158-178.
- 9) Ikenoue, E., Akhter, F., Tsutsumi, Y., Sato, F., Ohara, H., Uchino, K., Furuta, T., Tachibana, Y., Yoshida, A. (2018): Transcortical descending pathways through granular insular cortex conveying orofacial proprioception. *Brain Res*, **1687**, 11-19.
- 10) Tsutsumi, Y., Tachibana, Y., Sato, F., Furuta, T., Ohara, H., Tomita, A., Fujita, M., Moritani, M., Yoshida, A. (2018): Cortical and subcortical projections from granular insular cortex receiving orofacial proprioception. *Neuroscience*, **388**, 317-329.
- 11) Sato, F., Kado, S., Tsutsumi, Y., Tachibana, Y., Ikenoue, E., Furuta, T., Uchino, K., Bae, Y. C., Uzawa, N., Yoshida, A. (2020): Ascending projection of jaw-closing muscle-proprioception to the intralaminar thalamic nuclei in rats. *Brain Res*, **1739**, 146830
- 12) Tsutsumi, Y., Mizuno, Y., Haque, T., Sato, F., Furuta, T., Oka, A., Moritani, M., Bae, Y. C., Yamashiro, T., Tachibana, Y., Yoshida, A. (2021): Widespread corticopetal projections from the oval paracentral nucleus of the intralaminar thalamic nuclei conveying orofacial proprioception in rats. *Brain Struct Funct*, **226**, 1115-1133.
- 13) Eccles, J. C., Ito, M., Szentágothai, J. (1967): *The cerebellum as a neuronal machine*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 227-261.
- 14) Kishimoto, H., Bae, Y. C., Yoshida, A., Moritani, M., Takemura, M., Nakagawa, S., Nagase, Y., Wada, T., Sessle, B. J., Shigenaga, Y. (1998): Central distribution of synaptic contacts of primary and secondary jaw muscle spindle afferents in the trigeminal motor nucleus of the cat. *J Comp Neurol*, **391**, 50-63.
- 15) Yoshida, A., Mukai, N., Moritani, M., Nagase, Y., Hirose, Y., Honma, S., Fukami, H., Takagi, K., Matsuya, T., Shigenaga, Y. (1999) Physiologic and morphologic properties of motoneurons and spindle afferents innervating the temporal muscle in the cat. *J Comp Neurol*, **406**, 29-50.
- 16) Paxinos, G. and Watson, C. (1998): *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Ed. 4, Academic Press, Sydney.
- 17) Paxinos, G. and Watson, C. (2014): *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Ed. 7, Academic Press, Sydney.
- 18) Uemura, Y., Haque, T., Sato, F., Tsutsumi, Y., Ohara, H., Oka, A., Furuta, T., Bae, Y. C., Yamashiro, T., Tachibana, Y., Yoshida, A. (2020): Proprioceptive thalamus receiving forelimb and neck muscle spindle inputs via the external cuneate nucleus in the rat. *Brain Struct Funct*, **225**, 2177-2192.
- 19) Buisseret-Delmas, C. (1988): Sagittal organization of the olivocerebellonuclear pathway in the rat. I. Connections with the nucleus fastigii and the nucleus vestibularis lateralis. *Neurosci Res*, **5**, 475-493.
- 20) Ito, M. (2008): Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci*, **9**, 304-313.
- 21) Tedesco, A. M., Chiricozzi, F. R., Clausi, S., Lupo, M., Molinari, M., Leggio, M. G. (2011): The cerebellar cognitive profile. *Brain*, **134**, 3672-3686.
- 22) Tsutsumi, Y., Sato, F., Furuta, T., Uchino, K., Moritani, M., Bae, Y. C., Kato, T., Tachibana, Y., Yoshida, A. (2023): The Cerebellar Cortex Receives Orofacial Proprioceptive Signals from the Supratrigeminal Nucleus via the Mossy Fiber Pathway in Rats. *Cerebellum*, **22**, 663-679.