

Title	モルモット扁桃体の電気刺激で顎運動を誘発する部位 と顎運動の特性
Author(s)	上野,祥夫
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/61654
rights	
Note	

# Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

# 学位論文

モルモット扁桃体の電気刺激で

顎運動を誘発する部位と顎運動の特性

大阪大学大学院歯学研究科 口腔科学専攻

顎口腔病因病態制御学講座 口腔外科学第二教室

上野 祥夫

ヒトを含めた哺乳類の顎口腔領域の運動には、咀嚼をはじめとするリズミカルな顎運動 が存在する (Yamada et al., 2005; Westberg and Kolta, 2011)。リズミカルな顎運動のリズム性 は、脳幹網様体に存在する様々なニューロン群から構成される神経網によって形成される と考えられており、この神経網は中枢性パターン発生器とも呼ばれている(Nakamura et al., 1999; Lund and Kolta, 2006; Kato et al., 2011; Morquette et al., 2012)。この顎運動の中枢性パタ ーン発生器は、歩行や呼吸のパターン発生器とは異なり、上位中枢の様々な部位からの定 常性入力によって駆動させられることが、脳内微小電気刺激を用いた過去の様々な研究で 報告されている。例えば、大脳皮質の咀嚼野(Goldberg and Tal, 1978; Liu et al., 1993)や一次運 動野顎顔面口腔領域(Iwata et al., 1990)、大脳基底核の黒質や尾状核、被殻、視床下核、脚内 核(Lund and Dellow, 1971)、中脳網様体(Hashimoto et al., 1989)等に電気刺激を与えること で、様々な運動パターンのリズミカルな顎運動を誘発できることが報告されている。中で も、大脳辺縁系に属する扁桃体への電気刺激によってリズミカルな顎運動を誘発できるこ とが複数の動物種において報告されている(ウサギ, Kawamura and Tsukamoto, 1960; Schärer et al., 1967,  $\dot{x}$ , Nakamura and Kubo, 1978,  $\forall y \rangle$ , Mishima et al., 1982; Kaku, 1984; Ohta et al., 1984)。扁桃体は異なる機能を持った神経核の集合体であるが、進化の過程により基底外側 領域と中心皮質内側領域の2つの領域から構成されるとされてきた。基底外側領域には外 側核、基底核が含まれ、新皮質のように進化的に新しい領域である(Freese, 2009)。この領

域は大脳皮質や視床から感覚入力を受け、亜核間での連絡を経た後に、主に前頭前皮質、 大脳皮質連合野、腹側線条体へ出力する。また、中心皮質内側領域には中心核、皮質核、 内側核が含まれ、嗅覚系に関連した原始的な領域である。この領域は脳幹部、嗅球、前頭 前皮質からの入力を受け、亜核間での連絡を経た後に、主に視床下部、中脳中心灰白質へ 出力される(McDonald, 1998; Pitkänen, 2000)。これまでに、扁桃体の複数の領域でリズミカ ルな顎運動が誘発されること(Sasamoto and Ohta, 1982)や、誘発したリズミカルな顎運動 パターンが大脳皮質で誘発されたものと異なること(Kawamura and Tsukamoto, 1960; Nakamura and Kubo, 1978)が報告されている。しかし、研究や動物種によって、扁桃体にお ける刺激部位や誘発した顎運動の特性が異なることや、扁桃体の広い範囲を網羅的に探索 した研究がないことから、リズミカルな顎運動の誘発部位の局在と誘発した顎運動パター ンの特性は末だ十分には分かっていない。

運動調節に関与する部位の局在を調べるために、脳内に微小電気刺激を与えて誘発した 運動と刺激部位との関係を組織学的に再構築して、機能マップを作成する実験方法がある。 この実験方法は、大脳皮質の顎運動調節に関わる機能局在を調べる方法として、顎運動の 研究分野で一般的に用いられており、様々な動物種で多くの研究が行われてきた(サル, Clark and Luschei, 1974; Huang et al., 1988; Hatanaka et al., 2005、ウサギ, Lund et al., 1984; Liu et al., 1993; Masuda et al., 2002、ネコ, Iwata et al., 1985; Hiraba, 1988、モルモット, Nozaki et al., 1985; Isogai et al., 2012、ラット, Zhang and Sasamoto, 1990; Uchino et al., 2015)。本研究では、 ヒトと同様に大きな側方運動を伴う、咀嚼運動を行うモルモットを実験動物に用いた。モ ルモットにおいて、扁桃体への短時間連続電気刺激(以下 ST 刺激)によって咬筋または顎 二腹筋前腹に短潜時応答を、さらに長時間連続電気刺激(以下 LT 刺激)によってリズミカ ルな顎運動を誘発して、モルモットの扁桃体における顎運動関連領域を明らかにするとと もに、誘発した顎運動パターンの特性を明らかにすることを目的とした。

# 方法

1. 実験動物

本研究では、Hartley 系雄性モルモット(9.5 週齢~14 週齢、体重 600 g~800 g)6 匹を用 いた。実験は、大阪大学歯学研究科動物実験委員会の承認のもと、大阪大学歯学研究科実 験動物取扱指針およびアメリカ合衆国の NIH (National institutes of Health)のガイドライン に従って行い、使用動物数および動物に与える苦痛が最小限になるように努めた。

2. 外科手術

脳波、心電図、両側の咬筋および顎二腹筋前腹の筋電図を記録するため全身麻酔下にて 外科手術を行った。麻酔前投薬として硫酸アトロピン(0.05 mg/kg、アトロピン硫酸塩®、 田辺製薬、大阪)を皮下に、塩酸キシラジン(50 mg/kg、スキルペン2%注射液®、インタ ーベット、大阪)を下肢の筋内に投与した。その後、ケタミン(100 mg/kg、ケタラール®、 第一三共、東京)を下肢の筋内に投与し、全身麻酔を行った。すべての切開部にはリドカ イン(2%キシロカイン®、アストラゼネカ、大阪)による局所麻酔を行った。

頭頂部の皮膚を切開して頭蓋骨を明示し、骨膜を剥離した。その後、歯科用レジンセメ ント(スーパーボンド®、サンメディカル、滋賀)にて露出させた頭蓋骨の表面を覆い、生 体アース用のネジ電極(直径 2.0 mm)を前頭縫合付近の頭頂骨に、脳波記録用のネジ電極 を両側の前頭骨(bregma より吻側に約 1.0 mm)にそれぞれ固定した。これらのネジ電極に

電極用ワイヤー(直径 0.13mm、FEP Multiconductor Cable、Cooner Wire、アメリカ合衆国) をハンダ付けした。次に顎筋筋電図の記録のため両側顎下部の下顎骨下縁直上の皮膚を切 開し、両側咬筋と両側顎二腹筋前腹を剖出した後、側頭筋直上の皮下を通して顎下部まで 貫通させた。電極用ワイヤーを各筋に一対の電極を約5 mm 間隔で刺入した(図1)。さら に心電図の記録のため左側肋間部に電極用ワイヤーを、頭頂骨の後方部にネジ電極を固定 した。すべての電極用ワイヤーは皮下を通して頭頂部に誘導し、ケーブル接続用コネクタ に接続した。その後、コネクタを頭蓋骨上に歯科用即時重合レジン(アドファ、松風、京 都)を用いて固定した。動物を脳定位固定装置(成茂科学器械研究所、東京)に固定する 固定源として、アルミニウム製パイプ(外径 7.5mm、内径 5.0mm、プロシード、長野)を 後頭部に、ナットを前頭部に歯科用即時重合レジンを用いて設置した。アルミニウム製パ イプは専用イヤーバー(成茂科学器械研究所、東京)に取り付け、前頭部のナットは固定 装置の L 字金具を前頭部にネジで固定するために取り付けた。動物は、使用した脳アトラ ス(Rössner and Gangloff, 1965)に合わせて、眼耳平面が水平になるように脳定位固定装置 に固定した(Kanayama et al., 2010; Kato et al., 2015)。また、顎運動記録に用いる LED を開 閉口運動の干渉とならない下顎切歯の唇側面に歯科用レジンセメント(スーパーボンド®、 サンメディカル、滋賀)にて装着した(Hidaka et al., 1997; Kanayama et al., 2010)。

#### 3. 電気刺激実験

モルモットの扁桃体は、bregma の後方 2.5~6.5mm、右側 2.5~6.5mm の範囲に存在した が、予備実験にて電気刺激に応答を認めた部位を参考に、刺激電極の刺入部位は bregma の 後方 2.0~4.5mm、右側 2.5~7.0mm の範囲とした。この範囲を含む頭蓋骨をラウンドバーで 除去後、脳硬膜を開窓した。ガラスコーティングしたエルジロイ単極電極(先端径 50  $\mu$ m, インピーダンス 1.0-2.0 MΩ)で右側扁桃体をねらって、脳内に垂直に刺入した(図1)。 扁桃体の刺激には 2 種類の刺激を用いた。最初に短時間連続電気刺激 (short-train;以下 ST, パルス持続時間 200 $\mu$  sec, 周波数 500Hz, 刺激数 3 発, 刺激強度 100 $\mu$  A)にて短潜時応答 を誘発できる部位を探索した。次に、長時間連続電気刺激 (long-train;以下 LT, パルス持 続時間 200 $\mu$  sec, 周波数 30Hz, 刺激数 180 発, 刺激強度 50 $\mu$  A)を与えて顎運動誘発部位 を同定した。刺激パルスは、電気刺激装置 (SEN-3301, 日本光電, 東京)を用い、アイソ レーター (SS-202J, 日本光電, 東京)を介して出力した。

ST 刺激電極は、吻尾および内外方向へ 0.5mm ずつ離して動かし、背腹方向へは予備実験 を参考にして脳表面から深さ 10mm の位置より 200 µ m のステップで鉛直方向に進めた。予 備実験では、LT 刺激で顎運動が誘発された部位の ST 刺激によって、顎二腹筋に短潜時応 答が必ず誘発された。よって、本実験の LT 刺激は、ST 刺激で明瞭な短潜時応答が誘発さ れた部位およびその周囲に行った。LT 刺激で誘発された顎運動の前頭面での軌跡は、下顎 切歯に装着した LED の動きを前方に設置した CCD カメラで観測し、垂直運動、側方運動 の成分ごとにポジションセンサーシステム (C2399, 浜松ホトニクス, 浜松) を用いて記録 した(図1)。記録した顎運動、左右咬筋と顎二腹筋前腹からの筋電図および心電図の各信 号は、多用途監視記録装置(RPM-6008M,日本光電,東京)により増幅し、A/D 変換器 (Power1401, Cambridge Electronic Design, Cambridge)にてデジタル信号に変換後、波形分 析ソフトウェア(Spike2, Cambridge Electronic Design, Cambridge)へ取り込み、ハードデ ィスク上に保存した。

#### 4. 組織学的観察

刺激実験の終了後、刺激部位を確認するため、複数の刺激部位を直流通電によって焼灼 しマーキングした。その後、ペントバルビタールナトリウムを過剰投与(100mg/kg)し、 上行大動脈を介して 0.02M リン酸緩衝食塩水 (PBS, pH 7.4) 1000ml、4%パラホルムアル デヒドを含む 0.1M リン酸緩衝食塩水 (PBS, pH 7.4) 1000ml、10%スクロースを含む 0.02M PBS (pH 7.4) 400ml、20%スクロースを含む 0.02M PBS (pH 7.4) 400mlを順次灌流した。 その後、脳を摘出し、20%スクロースを含む 0.02M PBS (pH 7.4) 400mlを順次灌流した。 その後、脳を摘出し、20%スクロースを含む 0.02M PBS (pH 7.4, 4℃) に 2 日間から 3 日 間浸漬した。脳を凍結させ、厚さ 60µmの連続冠状切片を作成し、ゼラチンで被覆したス ライドガラスに貼り付け乾燥させた。その後 neutral red による染色を施し、脱水、透徹し、 カバーガラスをかけた。組織切片作成後、光学顕微鏡を用いて観察し、光学顕微鏡に装着 した描画装置 (オリンパス、東京)を用いて右側扁桃体を含む領域をトレースした。脳ア トラス (Rössner and Gangloff, 1965)を参考にして右側扁桃体の亜核を細胞構築学的に同定 した。その結果をふまえ、実験中に記録した刺激部位の bregma からの 3 次元的位置、電極の刺入痕、焼灼によるマーキングから各刺激部位の脳内における位置を決定した。

#### 5. LT 刺激で誘発した顎運動の解析

誘発した顎運動は、前頭断面における下顎運動軌跡の垂直方向と側方への移動量から評 価した。具体的には、以下の顎運動の特性を表すパラメータを、波形解析ソフト Spike2 上 で自作したプログラムを用いて定量的に解析した。最大開口位は、下顎の安静位からの垂 直方向の最大距離とした。リズミカルな顎運動では、各開閉ロサイクルの閉口位から開口 位までの平均距離を平均開閉口量とした。安静位から下顎が左側と右側に移動した最大の 距離をそれぞれ左側側方偏位量と右側側方偏位量とし、その合計を最大側方偏位量とした。 リズミカルな顎運動については、各開閉ロサイクルでの下顎の側方移動距離の平均を平均 側方運動量とした。リズミカルな顎運動のリズムを評価するため、各開閉口サイクルの最 大開口位から次の開閉口サイクルの最大開口位までの時間を開閉口サイクルの持続時間と し、その平均値を測定した。各変数は mean ± SD で記載した。各顎運動のパラメータを、3 群間での比較には、まず Friedman test を用いて群間に差があるか検定し、さらに post hoc test として2群の組み合わせごとに Wilcoxon test を行った。2 群間の比較には、Wilcoxon test を 用いた。すべての統計の有意水準は0.05とした。

9

### 結果

#### 1. 短時間連続(ST) 電気刺激による短潜時応答

右側扁桃体へST刺激によって咬筋および顎二腹筋前腹に短潜時応答を誘発する刺激部位 が認められた。その短潜時応答は3種のパターンに分けられた。両側の咬筋と顎二腹筋前 腹に応答を認めるパターン(図2A)、右側咬筋のみに応答を認めるパターン(図2B)、両側 顎二腹筋前腹のみに応答を認めるパターン(図2C)である。両側の咬筋と顎二腹筋前腹に 応答を認めるパターンでは、咬筋と顎二腹筋前腹の短潜時応答に少し遅れて開口運動を認 めた。これら短潜時応答の潜時は約8msecで、刺激と同側である右側の筋の応答が大きか った。

各動物あたり 482±183 ヶ所 (mean±SD) に ST 刺激を与えた。このうち短潜時応答を誘 発できた部位は、各動物あたり 112±51 ヶ所だった。各運動パターンの割合は、両側の咬筋 と顎二腹筋前腹に応答を認めるパターンが 90.9±7.3% (102±50 ヶ所)、右側咬筋のみに応 答を認めるパターンが 3.8±3.5% (4±5 ヶ所)、両側顎二腹筋前腹のみに応答を認めるパタ ーンが 5.3±3.9% (6±7 ヶ所) であった。

#### 2. 短潜時応答誘発部位の組織学的観察

ST 刺激によって短潜時応答を誘発できた部位は、代表例(動物番号 251)では、bregmaの後方 3.0mm と 3.5mm のレベルで、右側 3.5~6.0mm の範囲であった。その前後側、内外

側では短潜時応答を誘発できなかった(図3)。その他の動物での誘発部位は、bregmaの後 方 2.5mm から 3.5mm レベルで、右側 3.0~6.5mm の範囲にあり、その前後側、内外側では 短潜時応答を誘発できなかった。また、組織学的な観察から、扁桃体を外側核、基底核、 中心核、皮質核、内側核の5つの亜核に分類し、各亜核で誘発された短潜時応答パターン の割合を以下に示す。代表例(動物番号 251)では、両側の咬筋と顎二腹筋前腹に応答を認 めるパターンの 7.6%が内側核、69.7%が基底核、22.7%が皮質核刺激で、右側咬筋のみに応 答を認めるパターンは 14.3%が内側核、85.7%が基底核で、両側顎二腹筋前腹のみに応答を 認めるパターンは28.6%が基底核、71.4%が皮質核刺激で誘発した(図3)。全動物では、両 側の咬筋と顎二腹筋前腹に応答を認めるパターンの 20.9±17.5%が内側核、38.1±18.4%が基 底核、41.0±22.5%が皮質核刺激で、右側咬筋のみに応答を認めるパターンの 20.8±12.0% が内側核、70.8±39.5%が基底核、8.3±41.8%が皮質核刺激で、両側顎二腹筋前腹のみに応 答を認めるパターンの 25.7±18.4%が内側核、25.7±26.4%が基底核、48.6±41.1%が皮質核 刺激で誘発した(図4A)。この結果より、両側の咬筋と顎二腹筋前腹に応答を認めるパタ ーンは基底核と皮質核で、右側咬筋のみに応答を認めるパターンは基底核で、両側顎二腹 筋前腹のみに応答を認めるパターンは皮質核で多く誘発される傾向にあった。

次に全動物での亜核ごとに誘発した運動の割合を示す。内側核では、両側の咬筋と顎二 腹筋前腹に応答を認めるパターンが90.1%、右側咬筋のみに応答を認めるパターンが3.5%、 両側顎二腹筋前腹のみに応答を認めるパターンが 6.3%であった。基底核では、両側の咬筋 と顎二腹筋前腹に応答を認めるパターンが 90.0%、右側咬筋のみに応答を認めるパターンが 6.6%、両側顎二腹筋前腹のみに応答を認めるパターンが 3.5%であった。皮質核では、両側 の咬筋と顎二腹筋前腹に応答を認めるパターンが 93.0%、右側咬筋のみに応答を認めるパタ ーンが 0.7%、両側顎二腹筋前腹のみに応答を認めるパターンが 6.3%であった。このように 短潜時応答を誘発する刺激部位は、すべての動物で扁桃体の腹側を占める内側核、基底核、 皮質核を含む領域に分布しており、外側核、中心核を含む領域には分布を認めなかった(図 3)。

#### 3. 長時間連続(LT) 電気刺激で誘発された顎運動

短潜時応答を誘発した部位のうちの平均(±SD)54.1±11.0%(37-135ヶ所)では、さ らにLT 刺激を与えると持続的な開口運動または2種類のリズミカルな顎運動を誘発できた。 短潜時応答を誘発した部位の31.8±10.5%(8-92ヶ所)で、持続的な開口運動を誘発した。 持続的な開口運動(図5)は、刺激開始と同時に、両側の咬筋、顎二腹筋前腹に振幅の低 い短潜時応答が両側咬筋と顎二腹筋で発生するとともに開口を開始し、刺激中はこれらの 活動が減衰するとともに開口量が減少した(図5C)。しかし、下顎の側方移動をほとんど 認めなかった(図5B)。

短潜時応答を誘発した部位のうちの 11.4±5.2%(2-32 ヶ所)で、リズミカルな単純開閉 口運動を誘発した(図6)。リズミカルな単純開閉口運動では、すべての動物において、刺 激開始直後に、両側の顎二腹筋前腹に個々の刺激パルスに対する短潜時応答が連続して顕 著に出現し、その連続した短潜時応答に伴って開口を開始した。さらに、リズミカルな開 閉口運動の開始直後は、顎二腹筋前腹の短潜時応答の振幅が増減を繰り返しながら、下顎 の側方移動をほとんど認めない単純開閉口運動を示すが(図6C)、次第に短潜時応答の背 景に持続的な筋活動が生じ、刺激後半では、短潜時応答ではなく持続的な筋活動のバース トが著明になる傾向を示した(図6D)。この顎運動パターンでは、咬筋に振幅の低い持続 的な筋活動を認めたが、リズミカルな筋活動の増減は明瞭ではなかった。前頭断面での顎 運動パターンでは、下顎の側方移動をほとんど認めなかった(図6B)。

短潜時応答を誘発した部位のうちの 10.9±4.1% (5 - 20 ヶ所)で、側方運動を伴うリズミ カルな開閉口運動を誘発した(図7)。このパターンでは、刺激開始直後に両側の咬筋と顎 二腹筋前腹の短潜時応答が発生し(図7C)、その直後に咬筋と顎二腹筋前腹に短潜時応答 の成分を有さない持続的な応答がリズミカルに出現した(図7D)。このパターンでは、顎 二腹筋前腹と咬筋の両方に刺激と同側の右側の活動が高いが、顎二腹筋前腹が活動を示す 開口相に咬筋の活動を認めた(図7E)。6 匹中2 匹で、咬筋に、明瞭なリズミカルなバース トではなく、振幅の低い持続的な筋活動が出現した。いずれの動物においても、前頭断面 では、閉口時に、刺激側と同側の右方向へ下顎が大きく偏位する半円形の下顎運動軌跡を 示した(図7B)。

13

#### 4. LT 刺激で顎運動を誘発した部位

LT 刺激によって3種の顎運動を誘発した部位は、代表例(動物番号 251)では、内側核 が2ヶ所、基底核が17ヶ所、皮質核が19ヶ所であった。全動物では、同様に、内側核、 基底核、皮質核のいずれかにのみ分布していたが、短潜時応答を誘発した刺激部位の分布 範囲より、さらに狭い領域に分布していた(図8)。各亜核での誘発された運動パターンの 割合を以下に示す。代表例(動物番号 251)では、持続的な単純開口運動は 7.4%が内側核、 63.0%が基底核、29.6%が皮質核刺激で誘発、リズミカルな単純開閉口運動と側方運動を伴 うリズミカルな開閉口運動は100%が皮質核刺激で誘発した。全動物では、持続的な単純開 口運動は16.9±23.5%が内側核、42.5±36.1%が基底核、40.6±41.8%が皮質核刺激で誘発し、 リズミカルな単純開閉口運動は 12.8±22.4%が内側核、9.5±12.8%が基底核、77.7±34.1%が 皮質核刺激で誘発し、側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動は100%が皮質核刺激で誘発 した(図4B)。このように、リズミカルな単純開閉口運動を誘発できた部位は、主に皮質 核に分布し、側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動を誘発できた部位は全て皮質核に分 布した。

代表例(動物番号 251)では、両側の咬筋と顎二腹筋前腹に短潜時応答を認めた ST 刺激 部位で、LT 刺激により顎運動が誘発されたものが 32 ヶ所、右側咬筋のみに短潜時応答を認 めた部位で、顎運動が誘発された部位はなく、両側顎二腹筋前腹のみに短潜時応答を認め た部位で、顎運動が誘発されたものが 6 ヶ所であった。同様の傾向は全動物で認められた。

14

6匹中、3匹では両側の咬筋と顎二腹筋前腹の短潜時応答を誘発したST刺激部位のみで、 LT 刺激により顎運動が誘発できた。他の3匹では、顎運動を誘発できたLT 刺激部位のう ち、ST 刺激にて右側咬筋のみに応答を認めるパターンと刺激部位が重なっていたものは1 匹でこの動物の顎運動誘発部位の1.5%、両側顎二腹筋前腹のみに応答を認めるパターンと 刺激部位が重なっていたものは3匹で3匹の動物の顎運動誘発部位の9.7±5.5%であった。

5. 誘発した顎運動の特性

1) 下顎運動範囲(図9)

誘発した3種類の顎運動パターン間で下顎運動範囲を比較した。全6匹のうち、各動物 の最大開口位は、持続的な単純開口運動に比べて、リズミカルな単純開閉口運動の方が有 意に大きいものが5匹、側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動の方が有意に大きいもの が5匹であった。リズミカルな単純開閉口運動に比べて、側方運動を伴うリズミカルな開 閉口運動の方が有意に大きいものが1匹であった。6匹の動物の平均(±SD)では、持続 的な開口運動で4.7±1.3mm、リズミカルな単純開閉口運動で8.3±2.7mm、側方運動を伴う リズミカルな開閉口運動で9.8±2.5mmであった。これらを比較すると、持続的な単純開口 運動に比べて、リズミカルな単純開閉口運動と側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動の 方が有意に大きかった。リズミカルな開閉口運動間に有意な差は認めなかった。

全6匹のうち、各動物の最大側方偏位量は、持続的な単純開口運動に比べて、リズミカ

ルな単純開閉口運動の方が有意に大きいものが2匹、側方運動を伴うリズミカルな開閉口 運動の方が有意に大きいものが5匹であった。リズミカルな単純開閉口運動に比べて、側 方運動を伴うリズミカルな開閉口運動の方が有意に大きいものが3匹であった。6匹では、 持続的な開口運動で0.8±0.2mm、リズミカルな単純開閉口運動で1.4±0.6mm、側方運動を 伴うリズミカルな開閉口運動では5.1±2.1mmであった。これらを比較すると、持続的な開 口運動、リズミカルな単純開閉口運動、側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動の順で有 意に大きくなった。

2) リズミカルな開閉口運動の下顎運動範囲(図10A-D)

各動物の平均開閉口量は、リズミカルな単純開閉口運動に比べて側方運動を伴うリズミ カルな開閉口運動の方が有意に大きいものが6匹中3匹であった。6匹の動物では、リズ ミカルな単純開閉口運動では4.2±2.5mm、側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動では6.5 ±2.7mm であり、リズミカルな単純開閉口運動に比べて、側方運動を伴うリズミカルな開 閉口運動の方が有意に大きかった。

各動物の平均側方運動量は、リズミカルな単純開閉口運動に比べて側方運動を伴うリズ ミカルな開閉口運動の方が有意に大きいものが6匹中3匹であった。6匹では、リズミカ ルな単純開閉口運動で 0.7±0.4mm、側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動では 3.2± 1.8mm であり、リズミカルな単純開閉口運動に比べ、側方運動を伴うリズミカルな開閉口 運動が有意に大きかった。

各動物の右側側方偏位量は、リズミカルな単純開閉口運動に比べて側方運動を伴うリズ ミカルな開閉口運動の方が有意に大きいものが6匹中4匹であった。6匹では、リズミカ ルな単純開閉口運動で 0.1±1.5mm、側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動では 4.4± 1.6mm であり、リズミカルな単純開閉口運動に比べ、側方運動を伴うリズミカルな開閉口 運動が有意に大きかった。また、各動物の左側側方偏位量は、6匹中、リズミカルな単純 開閉口運動に比べて側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動の方が有意に大きいものが1 匹、側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動に比べてリズミカルな単純開閉口運動の方が 有意に大きいものが2匹であった。6匹では、リズミカルな単純開閉口運動で 1.2±1.7mm、 側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動では 0.7±1.2mm であり、2 つのパターンで有意な 差を認めなかった。

3) 開閉ロサイクルの周期性(図10E、F)

誘発したリズミカルな単純開閉口運動と側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動の周期 性を、開閉ロサイクルの平均持続時間を用いて比較した。各動物の開閉ロサイクルの平均 持続時間は、リズミカルな単純開閉口運動と側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動で有 意な差を認めなかった。また、6匹の動物では、リズミカルな単純開閉口運動で345±38 msec、 側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動で370±19 msec であり、6匹全体でも二つの運動 パターンに有意な差を認めなかった。さらにリズミカルな開閉口運動のリズムのばらつき を比較した。開閉ロサイクルの標準偏差は、リズミカルな単純開閉口運動で 35±24msec、 側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動で 30±17 msec であり、二つの運動パターンに有意 な差を認めなかった。 本研究では、モルモットの扁桃体における顎運動誘発部位の局在と誘発された顎運動パ ターンの特徴を調べるため、扁桃体に連続微小電気刺激を与えて、刺激に対する顎筋活動 や顎運動をもとに機能マップを作成し、顎運動の特性を解析した。咬筋や顎二腹筋前腹に 短潜時応答を誘発できる部位は、内側核、基底核、皮質核に分布しており、その分布範囲 の中で、さらにリズミカルな開閉ロ運動を誘発できる部位は主に皮質核に分布していた。 また、皮質核では、誘発したリズミカルな開閉ロ運動は、リズム性が類似するが下顎の側 方運動や咬筋活動の有無によって異なる2種類の運動パターンを示した。以上のことから、 モルモットでは、扁桃体の腹側領域が顎運動に関与するが、特性の異なる複数の顎運動パ ターンを誘発できる可能性が示唆された。

#### 脳内連続微小電気刺激

運動に関与する部位の局在を調べるために、対象とする脳領域に微小電気刺激を網羅的
に与え、誘発した運動の有無やパターンを分類し、その刺激部位を組織学的に投影する実
験方法は、顎運動の研究分野では、大脳皮質において一般的に用いられており、モルモッ
トをはじめとする様々な動物種で数多くの研究が行われてきた(サル, Clark and Luschei,
1974; Huang et al., 1988、ウサギ, Lund et al., 1984; Liu et al., 1993; Masuda et al., 2002、ネコ,
Iwata et al., 1985; Hiraba, 1988、モルモット, Nozaki et al., 1985; Enomoto et al., 1995; Isogai et al.,

2012、ラット, Sasamoto et al., 1990; Zhang and Sasamoto, 1990; Uchino et al., 2015)。これらの 研究では、大脳皮質の一次体性運動野や感覚野を含む領域内で隣接する、組織構造が異な る複数の領域に長時間連続微小電気刺激を与えると、それぞれ異なるパターンのリズミカ ルな顎運動を誘発できることが報告されている(モルモット, Isogai et al., 2012; Kato et al., 2015、ウサギ, Liu et al., 1993)。さらに、神経解剖学的な手法を用いて、これらの領域から顎 運動を調節する神経機構への出力線維の投射様態が異なることが明らかにされてきた (Yoshida et al., 2009; Isogai et al., 2012; Kato et al., 2015)。また、大脳皮質では、長時間連続 電気刺激を用いてリズミカルな顎運動を誘発できる部位の多くは、短時間連続電気刺激に よって短潜時応答を誘発できる領域と重複もしくその領域内に含まれることが多い (Chandler and Tal, 1986; Uchino et al., 2015)。短時間連続刺激によって短潜時応答を誘発でき る場合、刺激部位のニューロンが何らかの形で顎運動調節に関与する神経群への下行投射 を有することをも示唆する。したがって、本研究では扁桃体へ短時間連続電気刺激を与え て開閉口筋に短潜時応答を誘発する部位を探索した上で、長時間連続電気刺激を与えてリ ズミカルな顎運動を誘発できる部位の局在を調べた。

#### 短潜時応答、顎運動誘発部位

本研究では、扁桃体腹側領域の内側核、基底核、皮質核への短時間連続刺激によって、 短潜時応答を誘発でき、さらに短潜時応答を誘発できた領域内で限局した部位、特に皮質 核の長時間連続電気刺激によってリズミカルな顎運動を誘発できた。過去の報告では、扁 桃体へ短時間連続刺激を行った例は、ラットの中心核への短時間連続刺激によって短潜時 応答を誘発できたとする報告が唯一存在するのみである(Ohta, 1984; Ohta and Moriyama, 1986)。また、扁桃体に長時間連続刺激を与えた研究は複数存在し、これらの研究では、リ ズミカルな顎運動を誘発部位が、ウサギの外側核(Kawamura and Tsukamoto, 1960)、ネコの 外側核 (Nakamura and Kubo, 1978)、ラットの中心核 (Sasamoto and Ohta, 1982; Kaku, 1984) であったとしている。このように過去の研究では、扁桃体において、リズミカルな顎運動 を誘発できる部位は、動物種で一致しないことが多い。これまでの研究では、網羅的なマ ッピングを行っていないことに加え、刺激パルスの持続時間や頻度は同等であっても、電 圧刺激を単極刺激電極(Kawamura and Tsukamoto, 1960; Schärer et al., 1967) や同心円電極 (Nakamura and Kubo, 1978) を用いて与えたり、同心円電極を用いて本研究の10倍以上の 強い電流刺激を与える(Sasamoto and Ohta, 1982)など刺激条件が異なっており、運動を誘発 できる部位の局在を比較するのが難しい。モルモットを用いた本研究では、扁桃体の中心 核、外側核を含めた広い範囲に、網羅的に短時間連続電気刺激や長時間連続電気刺激を与 えたが、これらの亜核への刺激では顎運動を誘発することができなかった。本研究では、 過去のモルモットやラット、ウサギの大脳皮質の機能マッピングを行った研究と類似した 刺激条件で (モルモット, Isogai et al., 2012; Kato et al., 2015、ラット, Uchino et al., 2014、ウサ ギ, Liu et al., 1993; Masuda et al., 2002)、単極刺激電極を用いて短時間および長時間連続電気 刺激を与えた。その結果、吻尾的に bregma 後方 2.0~4.5mm の範囲を刺激したが、すべての 動物において短潜時応答を誘発できたのは bregma 後方 2.5~3.5mm に限局しており、長時 間連続刺激を用いて顎運動を誘発できた部位は、短潜時応答を誘発できた部位に囲まれた、 皮質核とその周囲を含む領域に分布した。さらに、リズミカルな顎運動を誘発できた部位 は、皮質核を中心とした領域に限局した。以上の組織学的な観察から、モルモットにおい ては、扁桃体腹側領域から顎運動を調節する神経網への出力が存在し、その中で皮質核が リズミカルな顎運動の調節に関与する部位と考えられる。

#### 誘発した顎運動

扁桃体への ST 刺激を用いて誘発した短潜時応答の約 90%が、両側咬筋と顎二腹筋前腹に 単収縮を示したが、咬筋よりも顎二腹筋前腹の応答が大きく、刺激と同側の方が対側より も大きい傾向があった。その結果、短潜時応答後にわずかな開口を伴っていた。さらに LT 刺激を用いて、持続的な開口運動と 2 種類のリズミカルな開閉口運動を誘発した。誘発し たいずれの運動においても、刺激開始時には、個々の刺激パルスに応じて両側咬筋と顎二 腹筋前腹に短潜時応答が誘発されるとともに開口を開始した。その後、短潜時応答の振幅 がリズミカルな増減を開始し、さらに短潜時応答を背景に持続的な筋活動から構成される リズミカルなバーストが生成され、刺激の最後にかけて短潜時応答が減衰していた。持続 る部位であった。しかし、リズミカルな顎運動が発生するためには、中枢パターン発生器 への興奮性入力が神経網内で加重する必要があるので(Lund and Sasamoto, 1984)、刺激を与 えた部位から中枢パターン発生器への神経連絡の質的および量的な違いが、中枢パターン 発生器を駆動する興奮性入力の差を生み、リズミカルな開閉口運動の発現の有無に差がで きたと考えられる。また、リズミカルな開閉口運動の開始直後では、中枢パターン発生器 が駆動してリズミカルな出力を開始するが、三叉神経運動ニューロンの膜電位が活動電位 発生の閾値付近でリズミカルに変動したため、短潜時応答の振幅が漸増漸減し始めたと考 えられる。その後、運動ニューロンの膜電位が変動するレベルが上昇し、膜電位上昇時に 活動電位発生の閾値を超える状態になると、短潜時応答に加えて持続的な筋パーストが生 成されたと考えられる。

ラットの扁桃体の中心核電気刺激による実験では持続的な開口運動と開口筋優位のリズ ミカルな開閉口運動の2種類の顎運動誘発が報告されている(Sasamoto and Ohta, 1982)。ま た、ネコの外側核刺激で誘発したリズミカルな顎運動中では咬筋と顎二腹筋の両方の活動 を認めている(Nakamura and Kubo, 1978; Ohta, 1984)。さらにウサギの外側核への刺激によ って、刺激前の安静位より閉口位でリズミカルな開閉口運動が誘発されている(Kawamura and Tsukamoto, 1960)。このように、麻酔下で行われた研究では、扁桃体における部位は異 なるものの、咬筋活動が優位なリズミカルな顎運動を誘発できる部位が存在する可能性が 報告されている。本研究では、下顎の側方運動の有無で顎運動パターンが異なる2種類の

リズミカルな開閉口運動を誘発した。側方運動を伴うパターンは、伴わないパターンと比 較して、下顎の右側への移動量と開閉ロサイクル当たりの開口量が大きかった。下顎の側 方運動を伴うリズミカルな開閉口運動では、両側の咬筋と顎二腹筋前腹が刺激と同側優位 にリズミカルに活動した。さらに、側方運動を伴うパターンでは、モルモットの自然咀嚼 運動や皮質刺激誘発性の咀嚼様顎運動とは異なり(Isogai et al., 2012; Kato et al., 2013, 2015)、咬筋と顎二腹筋前腹が共に開口相から閉口相の一部に及ぶ期間で活動する傾向を示 した。しかし、咬筋の活動は顎二腹筋前腹の活動よりも弱いため、下顎は開口したと考え られる。さらに、モルモットの咬筋は閉口だけでなく下顎を同側に移動させる働きがある ので、咬筋の活動にあわせて下顎が大きく右側へ移動した可能性がある。そして、閉口相 では十分な咬筋活動がないため、咬筋と顎二腹筋の活動が停止した期間には、側方運動を 伴わない単純開閉口運動と同様に、下顎は閉口するが刺激前の安静下顎位レベルまでの閉 口にとどまったと考えられる。したがって、2種類のリズミカルな開閉口運動は、共に中 枢パターン発生器が駆動しているが、閉口筋および開口筋運動ニューロンへの出力様態が 異なる神経群を駆動した結果生じたと考えられる。

さらに、本実験で誘発した2種類のリズミカルな顎運動の開閉ロサイクルの平均持続時間は351~370msecであり、モルモットの自然咀嚼運動(中央値160msec)(Kato et al., 2013) よりも約2倍長かった。また、無麻酔動物の大脳皮質無顆粒皮質前方部および後方部で誘 発したリズミカルな開閉口運動(163~186msec)、大脳皮質咀嚼野後方の不全顆粒皮質で誘 発した咀嚼様顎運動(211±14.4msec)(Kato et al., 2015)と比較しても非常に長かった。さら に、本実験と同様のケタミン麻酔下にて大脳皮質咀嚼野の無顆粒皮質への電気刺激により 誘発されたリズミカルな開閉口運動(253±7.6msec)(Chandler et al., 1990; Enomoto et al., 1995) と比べても長い。モルモットの脳内連続電気刺激で誘発したリズミカルな開閉口運動の顎 運動パターンやリズムが、扁桃体と大脳皮質とで異なることから、扁桃体への刺激は、大 脳皮質各所への刺激とは異なる組み合わせの中枢パターン発生器内の神経群を賦活させた 可能性がある。扁桃体によるリズミカルな顎運動の発生や調節に関わる神経機構を明らか にするには、今回連続電気刺激を行った扁桃体の亜核と脳幹の顎運動調節に関与する神経 網への投射様態を調べる研究が必要である。

### 機能的意義

本研究では、扁桃体の腹側領域の中でも特に、扁桃体皮質核への電気刺激により、咀嚼 運動より遅い、閉口筋活動を伴うリズミカルな顎運動が誘発された。扁桃体皮質核は嗅球 からの入力を強く受けることが知られている(Ubeda-Bañon et al., 2007; Gutiérrez-Castellanos et al., 2010)。嗅覚刺激と咀嚼運動については、特定の香り刺激が、鎮静効果(Barati et al., 2016)、食欲減退効果(Haze et al., 2002)に加えて、咀嚼運動や咀嚼力を減弱させる効果を 持つ可能性が報告されている(Yamamoto et al., 2013)。扁桃体と大脳皮質を同時に連続電気 刺激すると、それぞれを刺激した場合に生じるリズミカルな顎運動の運動パターンが変化 することが報告されている(Schärer et al., 1967)。したがって、嗅球で受容したにおい刺激 が皮質核からの出力を介して、中枢性パターン発生器の中で遅い顎運動リズムを生成する 神経網を賦活させたり、咀嚼運動の開閉口相における閉口筋活動のタイミングを修飾する ことによって、咀嚼リズムの遅延や閉口筋活動を減弱させる作用を発揮する可能性がある。

また、咀嚼をはじめとする顎口腔領域のリズミカルな顎運動では、拮抗する開閉口筋は それぞれ開口相、閉口相で活動する(Schieppati et al., 1989; Naganuma et al., 2001; Kato et al., 2013)。しかし、本研究で誘発したリズミカルな顎運動は、開閉口筋が同じ開口相で活動し たことから、顎口腔領域の機能的なリズミカルな顎運動とは異なる調節機構を駆動した可 能性が考えられる。例えば、睡眠時ブラキシズム患者で観察される睡眠中のリズム性咀嚼 筋活動では、リズミカルな開閉口筋の活動が同時に発生し、さらに歯ぎしり様の側方運動 を示すだけでなく、開閉ロリズムが咀嚼よりも遅いという特徴を有している(Lavigne et al., 2003; Kato et al., 2011)。つまり、本研究で誘発したリズミカルな顎運動が、睡眠時ブラキシ ズムのような非機能的なリズミカルな顎運動の運動調節機構と関係がある可能性も考えら れる。今後は、咀嚼運動中や睡眠中の顎運動に扁桃体腹側領域が果たす機能的役割を、自 自行動下の実験などを用いて明らかにする必要があると考えられる。

# 結論

本研究では、扁桃体における顎運動誘発部位の局在と誘発された顎運動の特徴を調べる ため、モルモットの脳内へST刺激、LT刺激を与えた。その結果、内側核、基底核、皮質 核の腹側領域が顎運動を調節し、特に皮質核がリズミカルな顎運動調節に関与していると 考えられた。また、誘発されたリズミカルな顎運動は咬筋と顎二腹筋前腹が共に開口相か ら閉口相の一部の期間で活動し、自然咀嚼や大脳皮質刺激による咀嚼様運動とは異なる特 徴を持っていた。以上のことから、扁桃体刺激により、顎口腔領域の機能的なリズミカル な顎運動とは異なる調節機構を駆動できる可能性が示唆された。

### 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究を行う貴重な機会を与えて頂き、御懇切なる御指導と御高 閲を賜りました大阪大学大学院歯学研究科ロ腔科学専攻顎ロ腔病因病態制御学講座(ロ腔 外科学第二教室)由良義明名誉教授、並びに同口腔科学専攻高次脳ロ腔機能形態学講座(ロ 腔解剖学第二教室)吉田篤教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の実験手技を御 教授下さり、終始変わらぬ御芳情を賜りました同口腔科学専攻高次脳ロ腔機能学講座(ロ 腔生理学教室)加藤隆史教授に深く感謝致します。

最後に、本研究を遂行するにあたり、多くの御助言と御協力を頂きましたロ腔外科学第 二教室、ロ腔解剖学第二教室の教室員の方々に厚く御礼申し上げます。

# 参考文献

- Barati F, Nasiri A, Akbari N, Sharifzadeh G. The Effect of Aromatherapy on Anxiety in Patients. Nephrourol Mon 2016;8(5):e38347.
- Chandler SH, Tal M. The effects of brain stem transections on the neuronal networks responsible for rhythmical jaw muscle activity in the guinea pig. J Neurosci 1986;6(6):1831-1842.
- Chandler SH, Turman J, Salem L, Goldberg LJ. The effects of nanoliter ejections of lidocaine into the pontomedullary reticular formation on cortically induced rhythmical jaw movements in the guinea pig. Brain Res 1990;526(1):54-64.
- Clark RW, Luschei ES. Short latency jaw movement produced by low intensity intracortical microstimulation of the precentral face area in monkeys. Brain Res 1974;70(1):144-147.
- Enomoto S, Kohase H, Nakamura Y. Dual brain stem projection from the cortical masticatory area in guinea-pig. Neuroreport 1995;6(11):1573-1577.
- Freese J, Amaral D. Neuroanatomy of the prmate amygdala. In: Whalen P, Phelps E, editors. The human amygdala. New York: Guilford Press; 2009. p 3-42.
- Goldberg LJ, Tal M. Intracellular recording in trigeminal motoneurons of the anesthetized guinea pig during rhythmic jaw movements. Exp Neurol 1978;58(1):102-110.
- Gutiérrez-Castellanos N, Martínez-Marcos A, Martínez-García F, Lanuza E. Chemosensory function of the amygdala. Vitam Horm 2010;83:165-196.
- Hashimoto N, Katayama T, Ishiwata Y, Nakamura Y. Induction of rhythmic jaw movements by stimulation of the mesencephalic reticular formation in the guinea pig. J Neurosci 1989;9(8):2887-2901.
- Hatanaka N, Tokuno H, Nambu A, Inoue T, Takada M. Input-output organization of jaw movement-related areas in monkey frontal cortex. J Comp Neurol 2005;492(4):401-425.
- Haze S, Sakai K, Gozu Y. Effects of fragrance inhalation on sympathetic activity in normal adults. Jpn J Pharmacol 2002;90(3):247-253.

- Hidaka O, Morimoto T, Masuda Y, Kato T, Matsuo R, Inoue T, Kobayashi M, Takada K. Regulation of masticatory force during cortically induced rhythmic jaw movements in the anesthetized rabbit. J Neurophysiol 1997;77(6):3168-3179.
- Hiraba K, Taira M, Sahara Y, Nakamura Y. Single-unit activity in bulbar reticular formation during food ingestion in chronic cats. J Neurophysiol 1988;60(4):1333-1349.
- Huang CS, Sirisko MA, Hiraba H, Murray GM, Sessle BJ. Organization of the primate face motor cortex as revealed by intracortical microstimulation and electrophysiological identification of afferent inputs and corticobulbar projections. J Neurophysiol 1988;59(3):796-818.
- Isogai F, Kato T, Fujimoto M, Toi S, Oka A, Adachi T, Maeda Y, Morimoto T, Yoshida A, Masuda Y. Cortical area inducing chewing-like rhythmical jaw movements and its connections with thalamic nuclei in guinea pigs. Neurosci Res 2012;74(3-4):239-247.
- Iwata K, Itoga H, Ikukawa A, Hanashima N, Sumino R. Movements of the jaw and orofacial regions evoked by stimulation of two different cortical areas in cats. Brain Res 1985;359(1-2):332-337.
- Iwata K, Muramatsu H, Tsuboi Y, Sumino R. Input-output relationships in the jaw and orofacial motor zones of the cat cerebral cortex. Brain Res 1990;507(2):337-340.
- Kaku T. Functional differentiation of hypoglossal motoneurons during the amygdaloid or cortically induced rhythmical jaw and tongue movements in the rat. Brain Res Bull 1984;13(1):147-154.
- Kanayama H, Masuda Y, Adachi T, Arai Y, Kato T, Morimoto T. Temporal alteration of chewing jaw movements after a reversible bite-raising in guinea pigs. Arch Oral Biol 2010;55(1):89-94.
- Kato T, Masuda Y, Yoshida A, Morimoto T. Masseter EMG activity during sleep and sleep bruxism. Arch Ital Biol 2011;149(4):478-491.
- Kato T, Nakamura N, Masuda Y, Yoshida A, Morimoto T, Yamamura K, Yamashita S, Sato F. Phasic bursts of the antagonistic jaw muscles during REM sleep mimic a coordinated motor pattern during mastication. J Appl Physiol (1985) 2013;114(3):316-328.
- Kato T, Seki S, Higashiyama M, Masuda Y, Kitamura S, Yoshida A. Anatomical organization of

descending cortical projections orchestrating the patterns of cortically induced rhythmical jaw muscle activity in guinea pigs. Neurosci Res 2015;99:34-45.

- KAWAMURA Y, TSUKAMOTO S. Analysis of jaw movements from the cortical jaw motor area and amygdala. Jpn J Physiol 1960;10:471-488.
- Lavigne GJ, Kato T, Kolta A, Sessle BJ. Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(1):30-46.
- Liu ZJ, Masuda Y, Inoue T, Fuchihata H, Sumida A, Takada K, Morimoto T. Coordination of cortically induced rhythmic jaw and tongue movements in the rabbit. J Neurophysiol 1993;69(2):569-584.
- Lund JP, Dellow PG. The influence of interactive stimuli on rhythmical masticatory movements in rabbits. Arch Oral Biol 1971;16(2):215-223.
- Lund JP, Kolta A. Generation of the central masticatory pattern and its modification by sensory feedback. Dysphagia 2006;21(3):167-174.
- Lund JP, Sasamoto K, Murakami T, Olsson KA. Analysis of rhythmical jaw movements produced by electrical stimulation of motor-sensory cortex of rabbits. J Neurophysiol 1984;52(6):1014-1029.
- Masuda Y, Tachibana Y, Inoue T, Iwata K, Morimoto T. Influence of oro-facial sensory input on the output of the cortical masticatory area in the anesthetized rabbit. Exp Brain Res 2002;146(4):501-510.
- McDonald AJ. Cortical pathways to the mammalian amygdala. Prog Neurobiol 1998;55(3):257-332.
- Mishima K, Sasamoto K, Ohta M. Amygdaloid or cortical facilitation of antidromic activity of trigeminal motoneurons in the rat. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1982;73(3):355-359.
- Morquette P, Lavoie R, Fhima MD, Lamoureux X, Verdier D, Kolta A. Generation of the masticatory central pattern and its modulation by sensory feedback. Prog Neurobiol 2012;96(3):340-355.
- Naganuma K, Inoue M, Yamamura K, Hanada K, Yamada Y. Tongue and jaw muscle activities

during chewing and swallowing in freely behaving rabbits. Brain Res 2001;915(2):185-194.

- Nakamura Y, Katakura N, Nakajima M. Generation of rhythmical ingestive activities of the trigeminal, facial, and hypoglossal motoneurons in in vitro CNS preparations isolated from rats and mice. J Med Dent Sci 1999;46(2):63-73.
- Nakamura Y, Kubo Y. Masticatory rhythm in intracellular potential of trigeminal motoneurons induced by stimulation of orbital cortex and amygdala in cats. Brain Res 1978;148(2):504-509.
- Nozaki S, Iriki A, Nakamura Y. Trigeminal mesencephalic neurons innervating functionally identified muscle spindles and involved in the monosynaptic stretch reflex of the lateral pterygoid muscle of the guinea pig. J Comp Neurol 1985;236(1):106-120.
- Ohta M. Amygdaloid and cortical facilitation or inhibition of trigeminal motoneurons in the rat. Brain Res 1984;291(1):39-48.
- Ohta M, Moriyama Y. Supratrigeminal neurons mediate the shortest, disynaptic pathway from the central amygdaloid nucleus to the contralateral trigeminal motoneurons in the rat. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1986;83(4):633-641.
- Pitkänen A. Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: Aggleton J, editor. The amygdala. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000. p 31-115.
- Rössner W, Gangloff H. Stereotaktischer Hirnatlas vom Meerschweinchen. Lochham bei München Pallas1965.
- Sasamoto K, Ohta M. Amygdaloid-induced jaw opening and facilitation or inhibition of the trigeminal motoneurons in the rat. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol 1982;73(3):349-354.
- Sasamoto K, Zhang G, Iwasaki M. Two types of rhythmical jaw movements evoked by stimulation of the rat cortex. Shika Kiso Igakkai Zasshi 1990;32(1):57-68.
- Schärer P, Kasahara Y, Kawamura Y. Tooth contact patterns during stimulation of the rabbit brain. Arch Oral Biol 1967;12(9):1041-1052.
- Schieppati M, Di Francesco G, Nardone A. Patterns of activity of perioral facial muscles during

mastication in man. Exp Brain Res 1989;77(1):103-112.

- Ubeda-Bañon I, Novejarque A, Mohedano-Moriano A, Pro-Sistiaga P, de la Rosa-Prieto C, Insausti R, Martinez-Garcia F, Lanuza E, Martinez-Marcos A. Projections from the posterolateral olfactory amygdala to the ventral striatum: neural basis for reinforcing properties of chemical stimuli. BMC Neurosci 2007;8:103.
- Uchino K, Higashiyama K, Kato T, Haque T, Sato F, Tomita A, Tsutsumi K, Moritani M, Yamamura K, Yoshida A. Jaw movement-related primary somatosensory cortical area in the rat. Neuroscience 2015;284:55-64.
- Westberg KG, Kolta A. The trigeminal circuits responsible for chewing. Int Rev Neurobiol 2011;97:77-98.
- Yamada Y, Yamamura K, Inoue M. Coordination of cranial motoneurons during mastication. Respir Physiol Neurobiol 2005;147(2-3):177-189.
- Yamamoto T, Inui T, Tsuji T. The odor of Osmanthus fragrans attenuates food intake. Sci Rep 2013;3:1518.
- Yoshida A, Taki I, Chang Z, Iida C, Haque T, Tomita A, Seki S, Yamamoto S, Masuda Y, Moritani M, Shigenaga Y. Corticofugal projections to trigeminal motoneurons innervating antagonistic jaw muscles in rats as demonstrated by anterograde and retrograde tract tracing. J Comp Neurol 2009;514(4):368-386.
- Zhang GX, Sasamoto K. Projections of two separate cortical areas for rhythmical jaw movements in the rat. Brain Res Bull 1990;24(2):221-230.

## 図の説明

図1. 脳の刺激と誘発される筋活動と顎運動の記録の方法

動物の左側方から見たもの。扁桃体電気刺激で誘発される咬筋と顎二腹筋前腹の活動は 筋電図に記録し、下顎運動は下顎切歯に装着した LED の動きを CCD カメラで記録した。

図2. 短時間連続(ST)刺激で誘発された3種の短潜時応答の代表例

上から、電気刺激(3発)、左右側咬筋の筋電図、左右側顎二腹筋前腹の筋電図、顎運動 の垂直成分と側方成分を示す。矢頭は左右咬筋と左右顎二腹筋前腹の短潜時応答(最初の ピーク)を示す。A:両側の咬筋と顎二腹筋前腹に応答を認めるパターン。B:右側咬筋の みに応答を認めるパターン。C:両側顎二腹筋前腹のみに応答を認めるパターン。

#### 図3. 短潜時応答を誘発した ST 刺激部位の分布

動物番号 251 より得た結果を示す。bregma の後方 2.5-4.0mmの 0.5mm間隔の切片をパ ネル A-D の順に並べた。縦線は刺激電極のトラックを示す。図上の数字は電極を刺入した 各トラックの正中からの側方距離を示す。扁桃体を内側核(Me)、皮質核(Co)、基底核(Ba)、 外側核(La)、中心核(Ce)の5 亜核に分類した。トラックと短い横線との交点が各々の ST 刺激部位であり、赤丸は両側の咬筋と顎二腹筋前腹に応答を認めるパターンを、緑丸は右 側咬筋のみに応答を認めるパターン、青丸は両側顎二腹筋前腹のみに応答を認めるパター ンを誘発した部位を示す。パネル B、C はそれぞれパネル B ´、C ´ において四角で囲まれ た部位をトレースしたもの。CPu:尾状核淡蒼球、Cl:前障

図4.ST 刺激で誘発された短潜時応答とLT 刺激で誘発された顎運動のパターン データは、6匹の動物の平均から得られたものである。A:ST 刺激による短潜時応答誘 発部位数のパターン別の割合を示す。B:短潜時応答誘発部位へのLT 刺激による顎運動誘 発の有無と、誘発された顎運動パターンの割合を示す。各顎運動パターンの内側には、運 動が誘発できた部位の扁桃体亜核の割合を示す。

図5.長時間連続(LT)刺激で誘発された持続的な開口運動の代表例

A:上から、電気刺激(6 sec)、左右側咬筋の筋電図、左右側顎二腹筋前腹の筋電図、顎 運動の垂直成分と側方成分を示す。B:持続的な開口運動の下顎の軌跡。C:LT 刺激の開始 直後(パネル A 中の下線①で示された時間)の応答の拡大図。縦の点線部の刺激に対する 咬筋、顎二腹筋前腹の応答(最初のピーク)を矢頭で示す。

図6. LT 刺激で誘発されたリズミカルな単純開閉口運動の代表例

A:上から、電気刺激(6 sec)、左右側咬筋の筋電図、左右側顎二腹筋前腹の筋電図、顎 運動の垂直成分と側方成分を示す。B:リズミカルな単純開閉口運動の下顎の軌跡。C:LT 刺激の開始直後(パネル A 中の下線①で示された時間)の応答の拡大図。縦の点線部の刺 激に対する顎二腹筋前腹の応答を矢頭で示す。D:LT 刺激の後半(パネル A 中の下線②で 示された時間)の応答の拡大図。

図7. LT 刺激で誘発された側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動の代表例

A:上から、電気刺激(6 sec)、左右側咬筋の筋電図、左右側顎二腹筋前腹の筋電図、顎 運動の垂直成分と側方成分を示す。B:側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動の下顎の軌 跡。C:LT刺激の開始直後(パネルA中の下線①で示された時間)の応答の拡大図。縦の 点線部の刺激に対する咬筋、顎二腹筋前腹の応答を矢頭で示す。D:パネルA中の下線②で 示された時間の応答の拡大図。短潜時応答後に咬筋、顎二腹筋前腹の持続的な筋活動の応 答が現れている。E:パネルA中の下線③で示された時間の応答の拡大図。顎二腹筋前腹が 活動する開口相での咬筋の活動を示す。

#### 図8.LT 刺激で顎運動が誘発された部位の分布

データは、図3に用いた動物と同じ動物(番号251)から得られたものである。A: bregma の後方3.0mmの切片であり、図3Bと同一のもの。B: bregmaの後方3.5mmの切片であり、 図3Cと同一のもの。黒丸は持続的な開口運動を、青丸はリズミカルな単純開閉口運動を、 赤丸は側方運動を伴うリズミカルな開閉口運動を誘発した部位を示す。 図9.LT 刺激で誘発した3種の顎運動の最大移動量

誘発される3種の顎運動で生ずる最大開口位(A)と最大側方偏位量(B)を測定した。 縦軸は、下顎安静位からの垂直(A)と側方(B)の距離を示す。同一動物から得られるこ れら3種の平均値を直線で結んでいる。測定した6匹の平均値を比較した(有意差を\*で 示した、p<0.05)。

図10. LT 刺激で誘発した2種のリズミカルな顎運動の特性

平均開閉口量(A) と平均側方運動量(B)、右側方偏位量(C)、左側方偏位量(D)、開 閉ロサイクルの平均持続時間(E)、開閉ロサイクルの安定性(F)を2種のリズミカルな顎 運動に分けて測定した。リズミカルな開閉口運動の平均持続時間の標準偏差を開閉ロサイ クルの安定性とみなした。(A)の縦軸は、各開閉ロサイクルの閉口位から開口位までの平 均距離、(B)の縦軸は、各開閉ロサイクルでの下顎の平均側方運動距離を示す。(C)、(D) の縦軸の上方は下顎安静位から左側への、下方は下顎安静位から右側への下顎の移動距離 を示す。(E)、(F)の縦軸は各開閉ロサイクルあたりの平均時間を示す。同一動物の2種の リズミカルな顎運動で得られる値の平均値を直線で結んでいる。測定した6匹の平均値を 比較した(有意差を\*で示した、p<0.05)。

37



図1















43









