



|              |   |
|--------------|---|
| 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          | <a href="https://doi.org/10.18910/61654">https://doi.org/10.18910/61654</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

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

## 緒言

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ムカルな顎運動が存在する (Yamada et al., 2005; Westberg and Kolta, 2011)。リズム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ム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ム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、ネコ, Nakamura and Kubo, 1978、ラット, 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

域は大腦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、  
大腦皮質連合野、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ムカ  
ルな顎運動が誘発されること (Sasamoto and Ohta, 1982) や、誘発したリズムカルな顎運動  
パターンが大腦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、リズム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  
ンの特性は未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、大腦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）によってリズム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对の電極を約 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パー（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 M $\Omega$ ）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  $\mu$  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, 4℃）に 2 日間から 3 日間浸漬した。脳を凍結させ、厚さ 60  $\mu$  m 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。リズムカルな顎運動では、各開閉口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。リズムカルな顎運動については、各開閉口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。リズム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。

## 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  $482 \pm 183$  ケ所 (mean  $\pm$  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  $112 \pm 51$  ケ所だった。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  $90.9 \pm 7.3\%$  ( $102 \pm 50$  ケ所)、右側咬筋のみに応答を認めるパターンが  $3.8 \pm 3.5\%$  ( $4 \pm 5$  ケ所)、両側顎二腹筋前腹のみに応答を認めるパターンが  $5.3 \pm 3.9\%$  ( $6 \pm 7$  ケ所) 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  $20.9 \pm 17.5\%$  が内側核、 $38.1 \pm 18.4\%$  が基底核、 $41.0 \pm 22.5\%$  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  $20.8 \pm 12.0\%$  が内側核、 $70.8 \pm 39.5\%$  が基底核、 $8.3 \pm 41.8\%$  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  $25.7 \pm 18.4\%$  が内側核、 $25.7 \pm 26.4\%$  が基底核、 $48.6 \pm 41.1\%$  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（ $\pm$ SD） $54.1 \pm 11.0\%$ （37 - 135 ケ所）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 種類のリズム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  $31.8 \pm 10.5\%$ （8 - 92 ケ所）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 5 C）。しかし、下顎の側方移動をほとんど認めなかった（図 5 B）。

短潜時応答を誘発した部位のうちの  $11.4 \pm 5.2\%$ （2 - 32 ケ所）で、リズムカルな単純開閉口運動を誘発した（図 6）。リズムカルな単純開閉口運動では、すべての動物において、刺

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、リズム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 6 C）、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 6 D）。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、リズム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 6 B）。

短潜時応答を誘発した部位のうちの  $10.9 \pm 4.1\%$ （5 - 20 ヶ所）で、側方運動を伴うリズム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 7 C）、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ムカルに出現した（図 7 D）。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 7 E）。6 匹中 2 匹で、咬筋に、明瞭なリズム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 7 B）。

#### 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、リズムカルな単純開閉口運動と側方運動を伴うリズム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 $16.9 \pm 23.5\%$ が内側核、 $42.5 \pm 36.1\%$ が基底核、 $40.6 \pm 41.8\%$ が皮質核刺激で誘発し、リズムカルな単純開閉口運動は $12.8 \pm 22.4\%$ が内側核、 $9.5 \pm 12.8\%$ が基底核、 $77.7 \pm 34.1\%$ が皮質核刺激で誘発し、側方運動を伴うリズム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、リズム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ム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。

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  $9.7 \pm 5.5\%$  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、リズム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ム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。リズムカルな単純開閉口運動に比べて、側方運動を伴うリズム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 ( $\pm$ SD) では、持続的な開口運動で  $4.7 \pm 1.3\text{mm}$ 、リズムカルな単純開閉口運動で  $8.3 \pm 2.7\text{mm}$ 、側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動で  $9.8 \pm 2.5\text{mm}$  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、リズムカルな単純開閉口運動と側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動の方が有意に大きかった。リズム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、リズムカ



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ム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。リズムカルな単純開閉口運動に比べて、側方運動を伴うリズム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  $0.8 \pm 0.2\text{mm}$ 、リズムカルな単純開閉口運動で  $1.4 \pm 0.6\text{mm}$ 、側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動では  $5.1 \pm 2.1\text{mm}$  であった。これらを比較すると、持続的な開口運動、リズムカルな単純開閉口運動、側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動の順で有意に大きくなった。

## 2) リズム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、リズムカルな単純開閉口運動に比べて側方運動を伴うリズム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、リズムカルな単純開閉口運動では  $4.2 \pm 2.5\text{mm}$ 、側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動では  $6.5 \pm 2.7\text{mm}$  であり、リズムカルな単純開閉口運動に比べて、側方運動を伴うリズム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、リズムカルな単純開閉口運動に比べて側方運動を伴うリズム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、リズムカルな単純開閉口運動で  $0.7 \pm 0.4\text{mm}$ 、側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動では  $3.2 \pm 1.8\text{mm}$  であり、リズムカルな単純開閉口運動に比べ、側方運動を伴うリズムカルな開閉口

運動が有意に大きかった。

各動物の右側側方偏位量は、リズムカルな単純開閉口運動に比べて側方運動を伴うリズム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、リズムカルな単純開閉口運動で  $0.1 \pm 1.5\text{mm}$ 、側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動では  $4.4 \pm 1.6\text{mm}$  であり、リズムカルな単純開閉口運動に比べ、側方運動を伴うリズム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、リズムカルな単純開閉口運動に比べて側方運動を伴うリズム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ムカルな開閉口運動に比べてリズム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、リズムカルな単純開閉口運動で  $1.2 \pm 1.7\text{mm}$ 、側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動では  $0.7 \pm 1.2\text{mm}$  であり、2つのパターンで有意な差を認めなかった。

### 3) 開閉口サイクルの周期性 (図10E、F)

誘発したリズムカルな単純開閉口運動と側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動の周期性を、開閉口サイクルの平均持続時間を用いて比較した。各動物の開閉口サイクルの平均持続時間は、リズムカルな単純開閉口運動と側方運動を伴うリズム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、リズムカルな単純開閉口運動で  $345 \pm 38\text{ msec}$ 、側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動で  $370 \pm 19\text{ msec}$  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。さらにリズムカルな開閉口運動のリズムのばらつきを比較した。開閉口サイクルの標準偏差は、リズムカルな単純開閉口運動で  $35 \pm 24 \text{ msec}$ 、側方運動を伴うリズムカルな開閉口運動で  $30 \pm 17 \text{ msec}$  であり、二つの運動パターンに有意な差を認めなかった。

## 考察

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、さらにリズムカルな開閉口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、誘発したリズムカルな開閉口運動は、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ム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ム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は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ム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ムカルな顎運動を誘発できた。過去の報告では、扁桃核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伏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、扁桃核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、リズム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、扁桃核において、リズム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、扁桃核の中心核、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、リズム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ム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 種類のリズム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ム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ム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。持続的な開口やリズムカルな開閉口運動を誘発できた部位は、いずれも短潜時応答を誘発でき

る部位であった。しかし、リズム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、リズム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、リズム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ム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ム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バ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ム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ム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ム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ム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



リズム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口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ム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ムミカルに活動した。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種類のリズム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種類のリズムミカルな顎運動の開閉口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、無麻酔動物の脳皮質無顆粒皮質前方部および後方部で誘発したリズムミカルな開閉口運動(163~186msec)、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 ( $211 \pm 14.4 \text{ msec}$ ) (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ムカルな開閉口運動 ( $253 \pm 7.6 \text{ msec}$ ) (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ム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。扁桃体によるリズム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垂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ム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ム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、さらに歯ぎり様の側方運動を示すだけでなく、開閉口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、自由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、特に皮質核がリズムカルな顎運動調節に関与していると考えられた。また、誘発されたリズム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ム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  
聞を賜りました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）由良義明名誉教授、並びに同口腔科学専攻高次脳口腔機能形態学講座（口  
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口腔機能学講座（口  
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口腔外科学第  
二教室、口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 primate 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 Pallas 1965.
- 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

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ム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：リズム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ム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ム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 3 B と同一のもの。B : bregma の後方 3.5mm の切片であり、図 3 C と同一のもの。黒丸は持続的な開口運動を、青丸はリズムカルな単純開閉口運動を、赤丸は側方運動を伴うリズム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 種のリズム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)、開閉口サイクルの平均持続時間 (E)、開閉口サイクルの安定性 (F) を 2 種のリズムカルな顎運動に分けて測定した。リズムカルな開閉口運動の平均持続時間の標準偏差を開閉口サイクルの安定性とみなした。(A) の縦軸は、各開閉口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、各開閉口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) の縦軸は各開閉口サイクルあたりの平均時間を示す。同一動物の 2 種のリズム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、 $p < 0.05$ )。

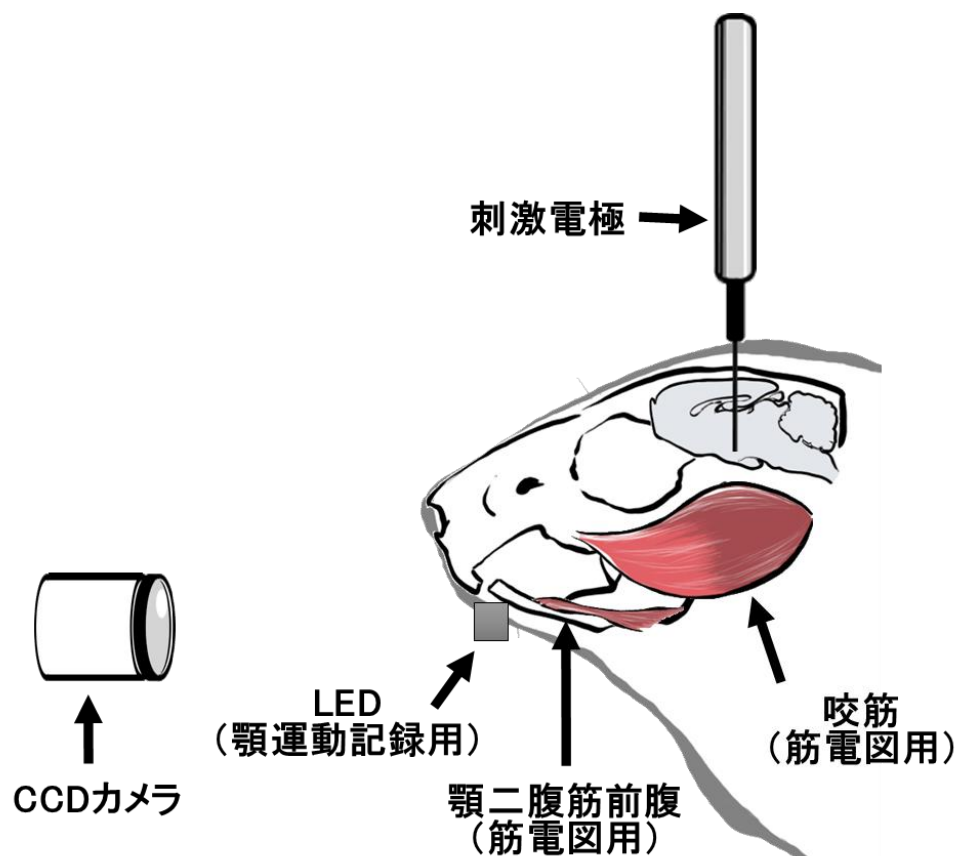


図 1

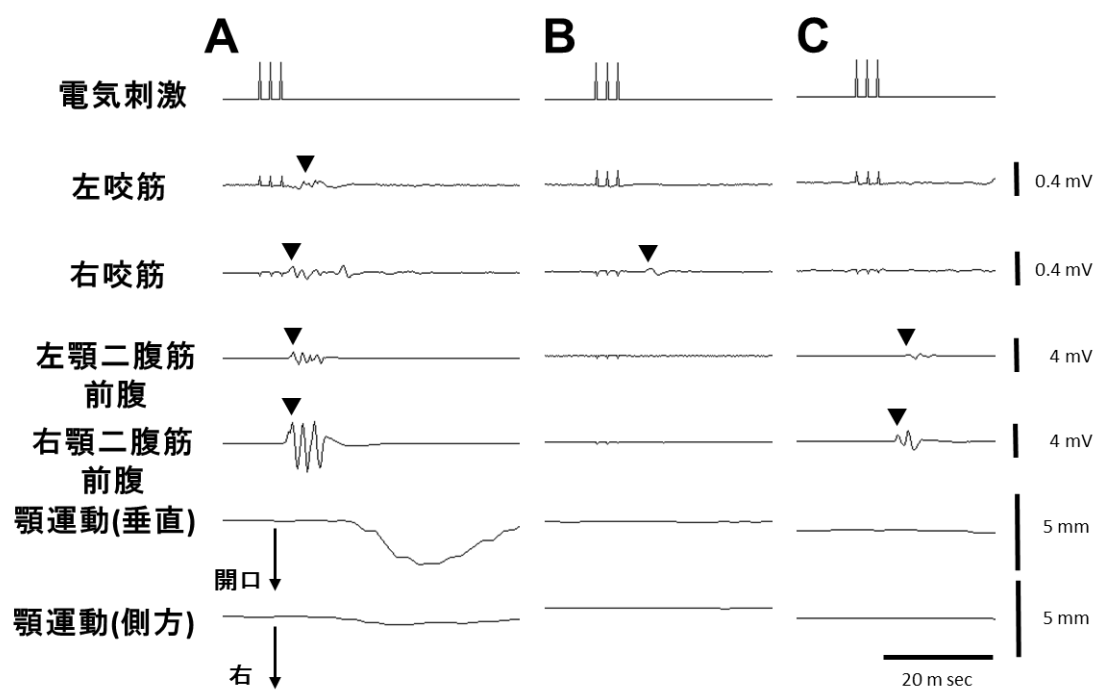


図 2



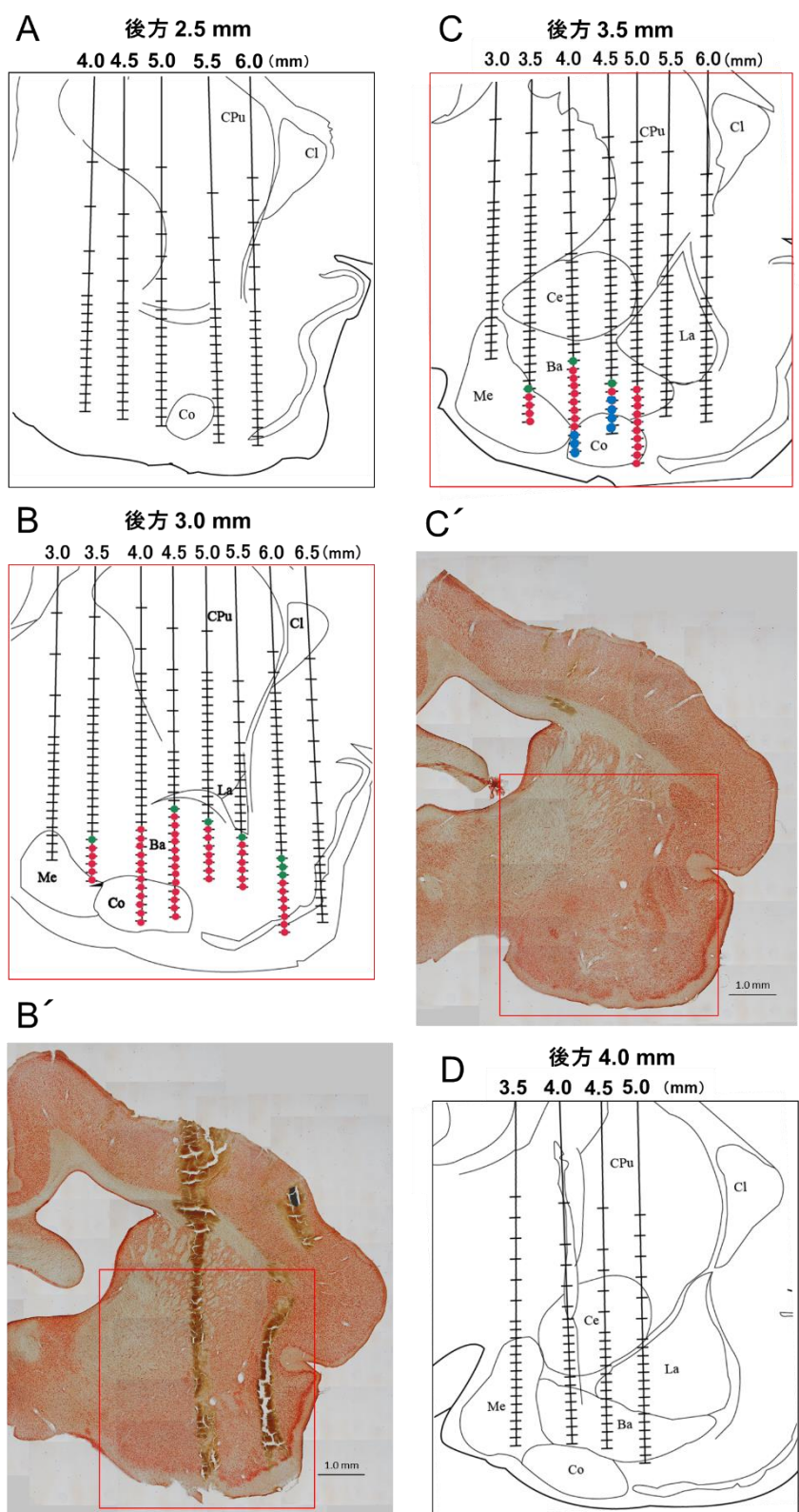
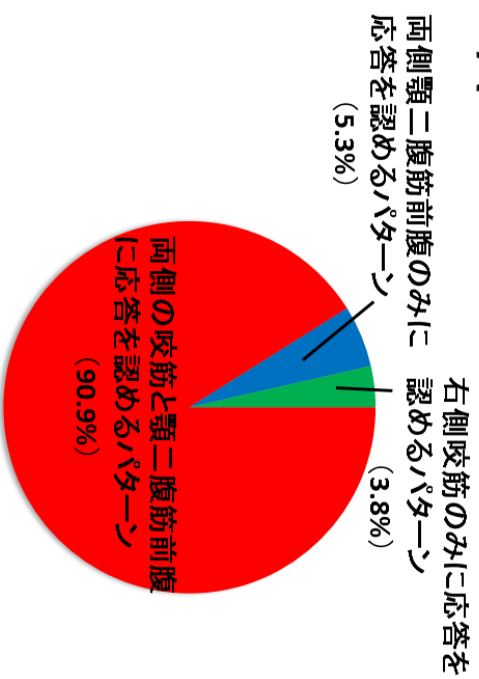
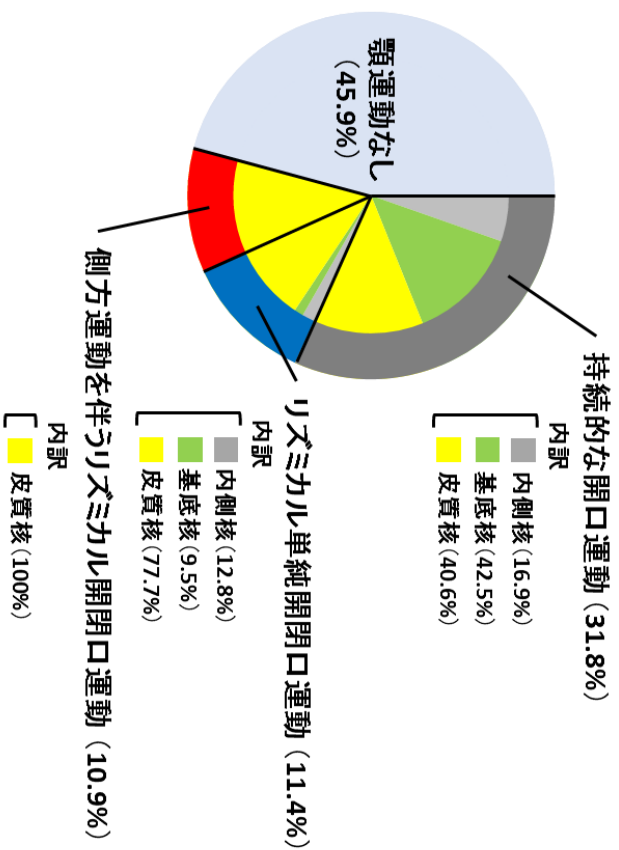


図 3

A



B



4

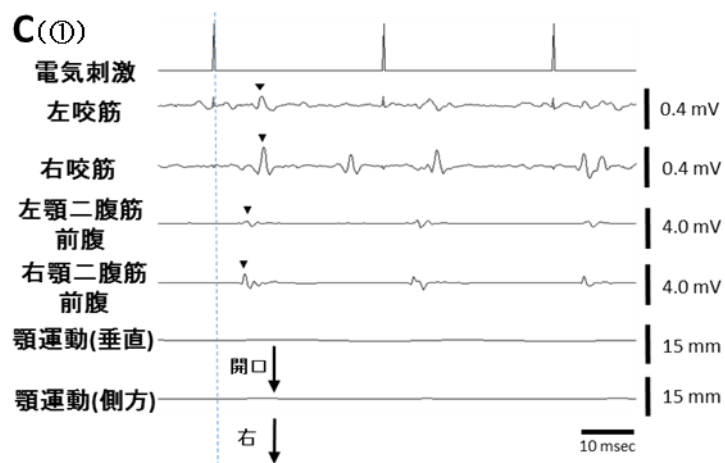
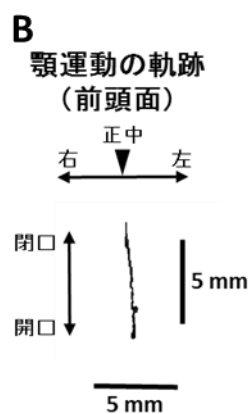
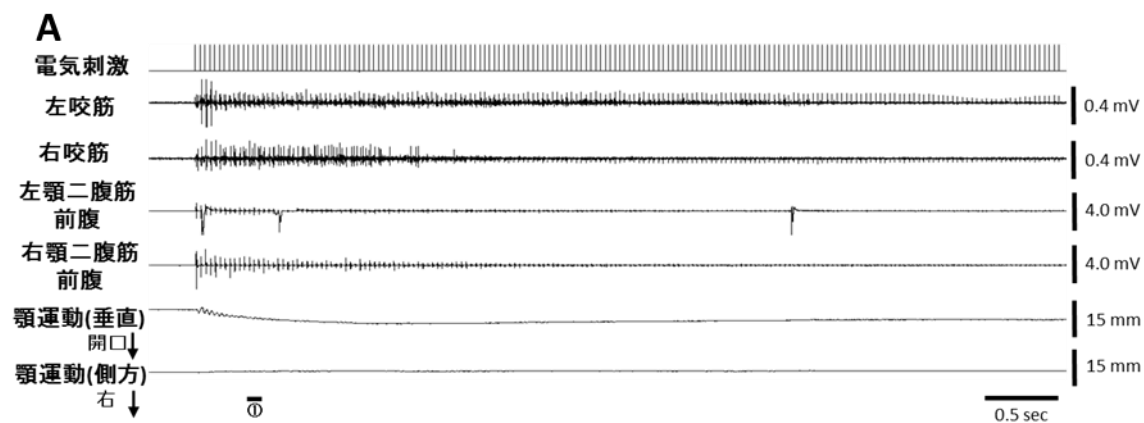


図 5

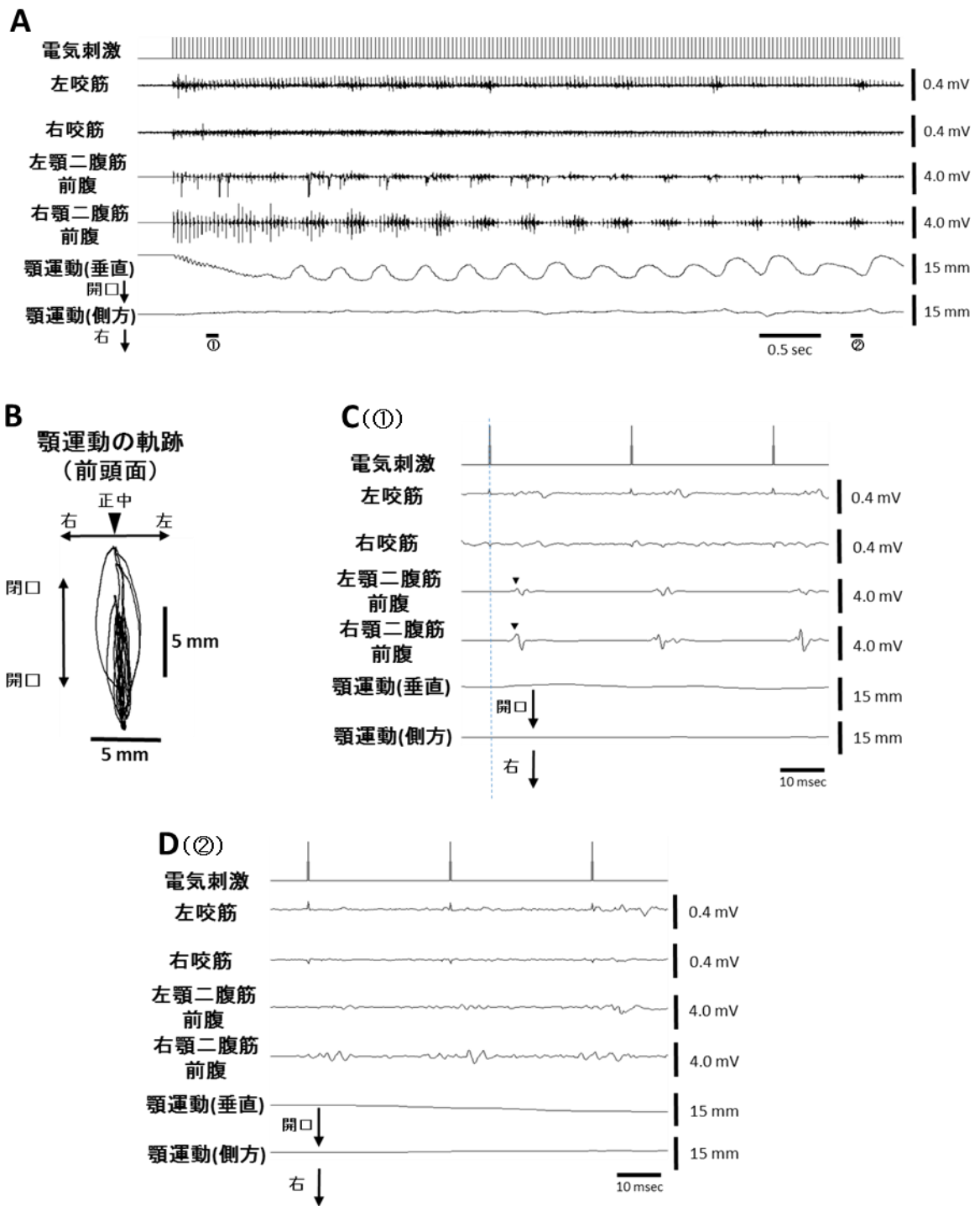


図 6

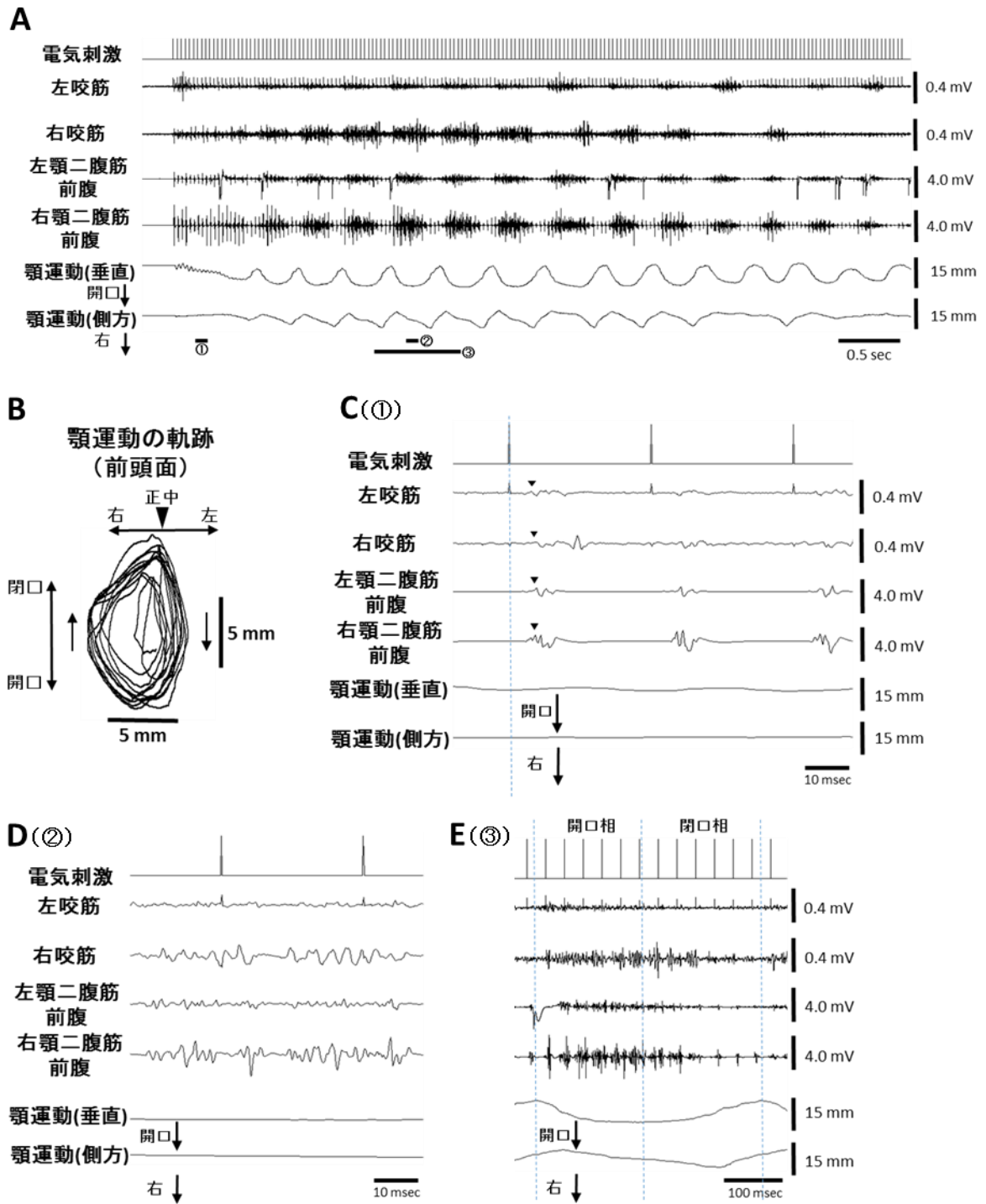


図 7

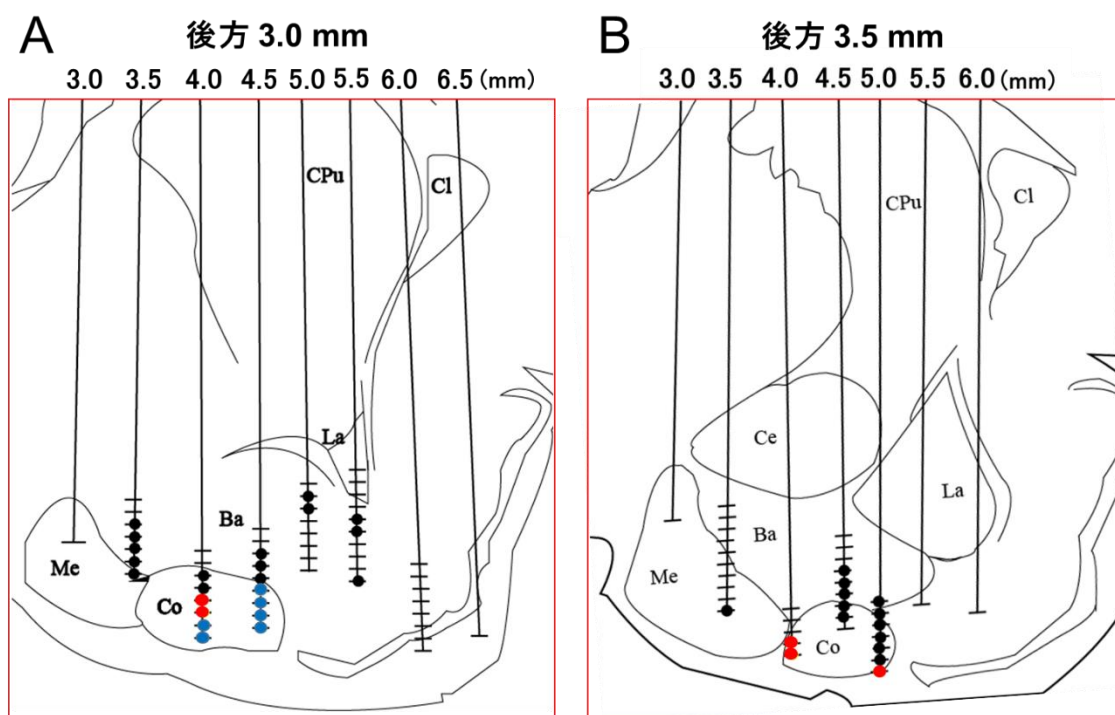


図 8

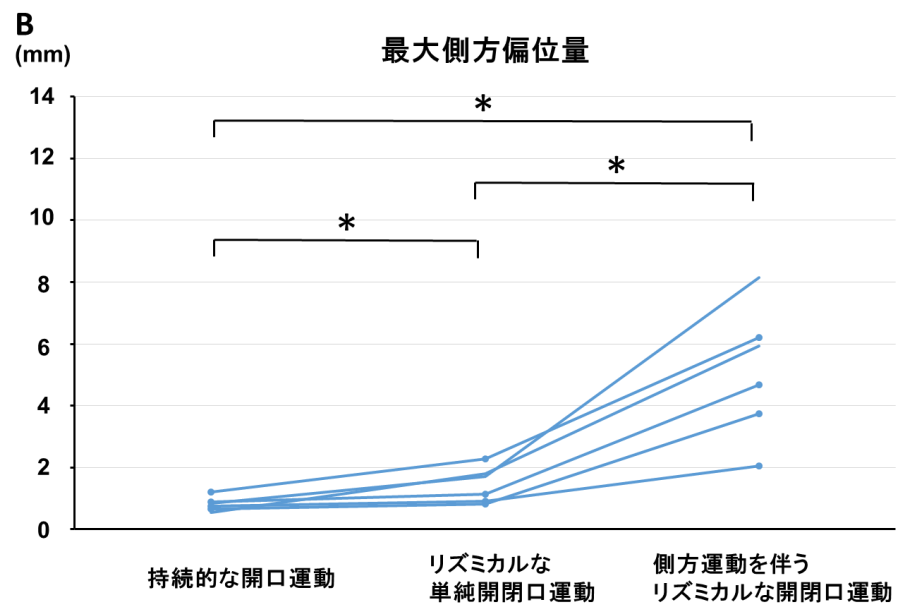
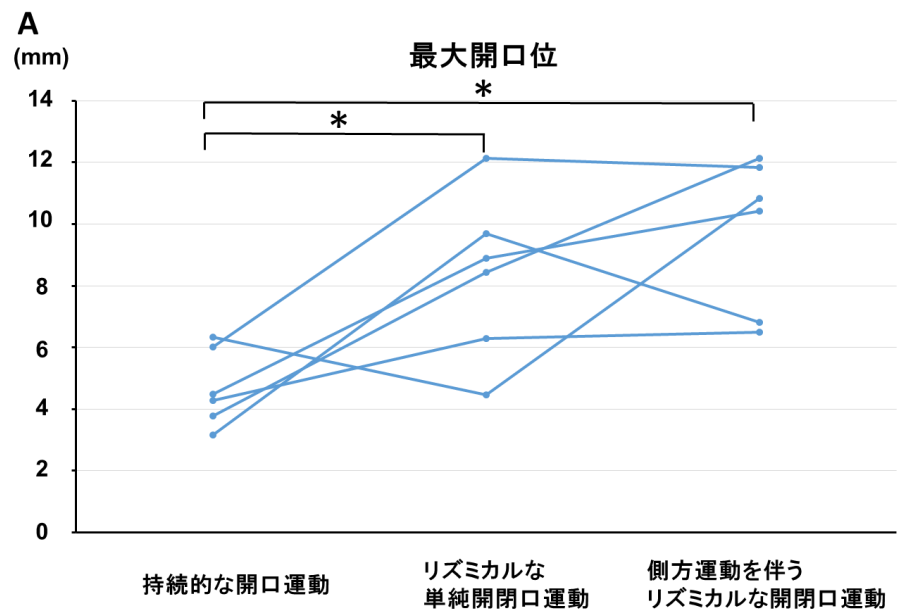


図 9

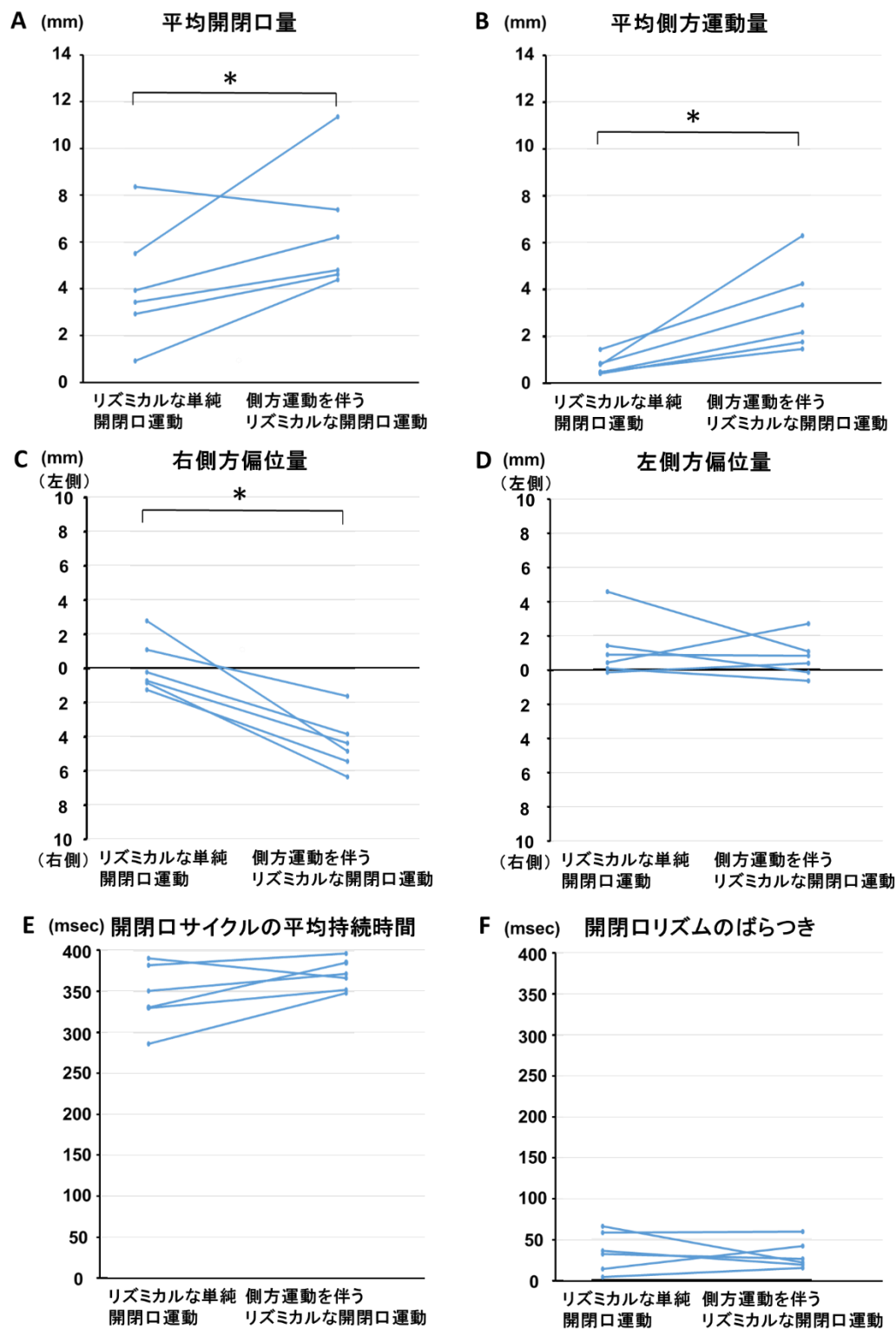


図 10