

閉口筋感覚－運動制御機構の特異性

齋藤 充

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
先進治療科学専攻 生体機能制御学講座 口腔生理学分野

Specificities of the sensorimotor mechanisms controlling jaw movements

Mitsuru Saito

Department of Oral Physiology, Field of Functional Biology and Pharmacology,
Advanced Therapeutic Course,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
8-35-1, Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

ABSTRACT

During eating food, we sense size, hardness and texture, as well as temperature, taste and flavor of foods. We can chew various foods smoothly and efficiently by utilizing such sensory information. This indicates that the excellent sensorimotor mechanisms underlie the control of jaw movements during mastication. The nervous and muscular apparatus involved in mastication can be divided to three groups: 1) higher-order centers such as the cortical masticatory area, basal ganglia, and cerebellum, 2) the “central pattern generator (CPG)” and its closely related neural network in the brainstem, and 3) sensory organs (including muscle spindles, periodontal mechanoreceptors and temporomandibular joint receptors), primary sensory neurons (PSNs), alpha/gamma motor neurons (MNs) and jaw-closing/opening muscles. All these groups of the apparatus play essential roles during mastication. However, it is thought to be essential to clarify the characteristics of stretch reflex circuit when investigating the properties of motor control system. Because sensory inputs into and motor commands from the higher-order centers/CPG are definitely mediated through the PSNs and MNs, respectively, the functions of higher-order centers/CPG cannot completely be elucidated unless the properties of PSNs and MNs is well understood. In this article, I will explain the specificities of the jaw-jerk reflex circuit, PSNs in the mesencephalic trigeminal nucleus and trigeminal MNs with the results of our related research.

Key words: mastication, jaw movement, mesencephalic trigeminal neuron, trigeminal motoneuron, jaw-closing muscle

I 緒言

我々は毎日様々な食物を咀嚼するが、その際に食物の温度・味・匂いなどを感じている。また、これらの感覚ほど明確に認知していないが、食物の大きさ・硬さ・表面のテクスチャも同時に感じ取っており、特に意識しなくとも、そういった食物の性状に応じた顎運

動ボタンを選択し、適した筋力を発揮して咀嚼することができる。つまり、日々何気無く行っている咀嚼運動は、実は高度な感覚－運動制御機構の上に成り立っている。

こうした咀嚼運動を実現している神経筋機構を、大まかに中枢～末梢の3つのレベルに分けると①上位中

枢（大脳皮質咀嚼野・大脳基底核・小脳など）、②脳幹の中樞パターン生成器（central pattern generator; CPG）および周辺の神経回路、③感覚器（筋紡錘・歯根膜機械受容器・顎関節受容器など）・一次感覚ニューロン（primary sensory neuron; PSN）・ α/γ 運動ニューロン（motor neuron; MN）・筋となる。咀嚼運動の遂行には、これら全てがそれぞれ不可欠な働きを担っている。

しかし、運動制御において最も基礎的な機構は「筋紡錘-PSN- α MN-筋」を反射弓とする伸張反射回路であり、その特性を知ることができない。また、上位中枢やCPGに入力する感覚情報およびそこから出力される運動指令は、全て末梢のニューロンを介して伝達されるため、上位脳やCPGの機能を詳らかにする前提としてもPSNやMNの特性を解明することは重要と考えられる。これらの理由から、私はこれまで③の研究に注力してきた。具体的には、閉口筋の伸張反射回路を構成する三叉神経中脳路核（mesencephalic trigeminal nucleus; MTN）および三叉神経運動核（trigeminal motor nucleus; TMN）のニューロンの特性について、主に電気生理学および免疫組織化学的手法を用いて研究を続けてきた。本稿では、四肢筋など他の運動系には認められない、閉口筋の伸張反射回路およびMTN・TMNニューロンの特異な性質について、私と共同研究者の研究成果を交えつつ略説する。

II 閉口筋伸張反射回路の特異性

伸張反射は、筋が引き伸ばされることによって筋紡錘が活性化され、同筋を支配する α MNが興奮し筋が収縮する現象である。この反射の回路は、随意運動において重要な役割を果たすことが知られている。随意運動時には、上位からの運動指令が直接 α MNへ伝達され錘外筋を収縮させる「 α 経路」と、運動指令が先ず γ MNへ伝達され、錘内筋線維の収縮蛋白（中央部には欠如）を収縮させることで筋紡錘を活性化し、伸張反射回路を介して間接的に α MNを興奮させ錘外筋を収縮させる「 γ 経路」がある。この2つの経路の寄与率は、筋ごとに異なり、また同じ筋においても運動の様式に応じて変化するが、一般的に筋力や関節角の正確なコントロールが必要な筋および運動様式で γ 経路の寄与が大きくなる。

図1は、四肢筋（A）と閉口筋（B）の伸張反射回路の解剖学的・組織学的特徴を模式的に表したもので、一次終末（環螺旋形終末）-Ia群感覚神経線維を起点とする単シナプス性の経路のみを描いている。両

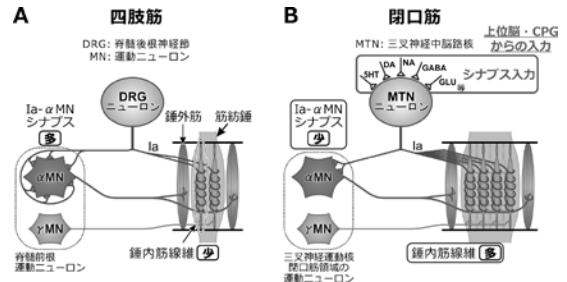


図1 四肢筋と閉口筋の伸張反射回路

者の伸張反射回路には解剖学的・組織学的に大きな違いがあり、それらによって機能的差異が生じる。特に注目すべき相違点として、閉口筋では四肢筋に比して①1個のIaニューロンが1個の α MNに対して形成するシナプス結合が少ない¹⁾、②1個の筋紡錘に含まれる錘内筋線維が多い（ヒトでは咬筋が最多²⁾）、③Iaニューロン（= MTNニューロン）が豊富なシナプス入力を受ける³⁾、という3つが挙げられる。

神経筋疾患が無い状態ではオトガイ部の下方への叩打により生じる下顎張反射（閉口筋における伸張反射）は微弱で、また、閉口筋ではH反射（Ia線維束の電気刺激により伸張反射と同様の応答が得られる）も惹起しにくい⁴⁾ことが知られており、容易に伸張反射やH反射を引き起こすことができる四肢筋とは明らかに対照的である。これは主として、上記①のために興奮性シナプス後電位（excitatory postsynaptic potential; EPSP）の空間的加重が充分でなく閾膜電位に到達し難いことによると考えられる。これらの性質から「閉口筋は、張力調節における筋紡錘の寄与が小さく、劣った制御系である」との意見もあったが、②の特徴と併せて鑑みると逆に「優れた制御系である」ことが示唆される。錘内筋線維数が多いと、一定の筋伸張に対して筋紡錘が生じる活動電位の頻度の変化は急峻となり、分解能は上昇する。一方、Ia- α MNのシナプス結合が弱いことで、 α MNにおける活動電位誘発の成否や発火頻度はEPSPの時間的加重の程度、即ち筋紡錘に由来する活動電位の頻度に依存することになる。つまり、閉口筋の伸張反射回路は、分解能の高い筋紡錘感覚情報に基づいて α MNの活動を緻密に制御することが可能な構造であると考えられる。

閉口筋筋紡錘の応答特性や閉口筋MNの発火特性について、1960~70年代^{5,6)}から現在に至るまで、国内外の複数の研究グループによって主に電気生理学的手法を用いた研究が進められ、上記の想定を支持する所見が蓄積されてきた。しかし、電気生理学的特性を

決定するイオンチャネルの発現様式や、特定の機能型の細胞に発現するマーカー分子の存否について免疫組織化学的手法を用いて得た解析結果を、電気生理学的所見と結び付けて考察した研究は僅少であった。そこで我々のグループは、電気生理学的特性とその基盤となる形態学的・分子的特性を統合的に理解するための研究を進めてきた。

Ⅲ 三叉神経運動核 (TMN) ニューロンの特異性

先に、伸張反射回路を介した筋張力調節の基本機構について触れておく。1 個の α MN とその支配下にある錘外筋線維を合わせて運動単位と呼び、これらが集合して筋を形成している。運動単位を構成する α MN の細胞径と、運動単位が発揮しうる張力には正の相関があり、 α MN が大きいほど、その運動単位は大きな張力を発揮しうる (図 2 A)。

各運動単位の発揮張力は、 α MN の発火頻度が高いほど上昇する。これを筋張力の「頻度調節」という。一方で、どれだけ運動単位が収縮に参加するかによっても筋張力は変化する。これを「運動単位の動員による調節」と呼ぶ。実際には、伸張反射回路を介する α MN への入力強度に応じて、「頻度調節」と「運動単位の動員による調節」が同時に行われる。つまり、筋全体で発揮しようとする張力が小さい時には、小型 α MN の運動単位だけが動員され、かつ、その発火頻度も低い。そこから発揮張力を増そうとすると、既に動員済みの運動単位の発火頻度が上昇していくと共に、より大きな α MN の運動単位が新たに動員される (図 2 B; 改変引用⁷⁾)。この様に平行してみられる個々の運動単位の発火頻度上昇と運動単位の動員進行は、以下の様な機構によっている。

一般的に、1 個の筋紡錘に由来する Ia 群感覚神経線維は、同筋を支配している α MN の大半とシナプス接続しており、これは閉口筋においても当て嵌まる⁸⁾。 γ MN の活動によって Ia 群感覚神経線維の活動電位の頻度が上昇していくと、同筋の α MN 群全体に対しほぼ一様に入力する興奮性シナプス後電流 (excitatory postsynaptic current; EPSC) の頻度も上昇し EPSP の時間的加重が強くなる。細胞径が小さい α MN は、膜表面積が小さくイオンチャネル数が少ないため高い入力抵抗を示す。従って、一定の EPSC に対して小さい α MN ほど大きな EPSP を生じ、より容易に閾膜電位へ到達して運動単位が動員される。 γ MN の活動が更に強まり Ia 群線維の発火頻度が上昇するにつれ、徐々に大きな α MN が動員されて行く。これを、サイズの

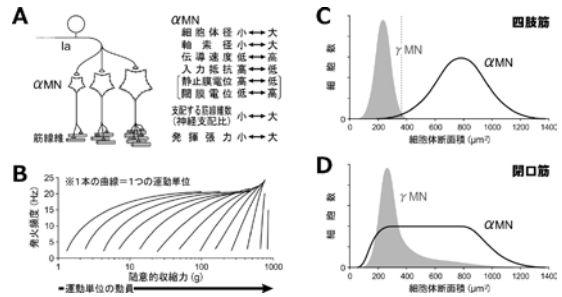


図2 運動単位と MN の細胞体径

原理に基づいた運動単位の序列動員⁹⁾と呼ぶ。よって、 α MN の細胞径の分布は、筋力調節の特性を理解する上で極めて重要である。

A MN の細胞体径分布

Friese らはマウス腰髄前根ニューロン (下肢領域) について、それぞれコリン作動性ニューロン (MN はコリン作動性)、 α MN、 γ MN のマーカーである choline acetyltransferase (ChAT), neuronal nuclei (NeuN), estrogen-related receptor type 3 (Err3) を用いて、 α MN と γ MN を識別した上で細胞径の分布を解析した。MN 全体では明確な二峰性を呈し、大径および小径の細胞群の峰はそれぞれ専ら α MN と γ MN で占められていた (図 2 C; 改変引用¹⁰⁾)。一方、Isogai-Morita らはラット閉口筋運動ニューロンについて同様の手法を用いて解析したところ、 γ MN と同程度の径を持つ小型 α MN が存在しており、 α MN の細胞径の分布が広がった (図 2 D; 執筆中)。また、Fukatsu らは、閉口筋 MN において細胞体径と入力抵抗・静止膜電位・閾膜電位の関係を調べた。すると、細胞体径と入力抵抗・静止膜電位との間に明瞭な負の相関が、細胞体径と閾膜電位との間に正の相関の傾向がそれぞれ認められた (執筆中)。これらことから、閉口筋 α MN の細胞径の広い分布が、閉口筋において広範囲 (弱～強) かつ精緻な張力調節を可能としている、出力側の機構のひとつと考えられる。

B MN における漏洩 K^+ チャネルの発現様式

「細胞径が大きくなるほど膜面積は増大し、膜上の漏洩チャネルの数が増えることで入力抵抗が下がる」というアイデアは、古くから当然のものと考えられてきたし、特に電気生理学的所見との矛盾は見出されて来なかった。しかしこのアイデアは、静止膜電位や入力抵抗を決定していると考えられている、機能的に

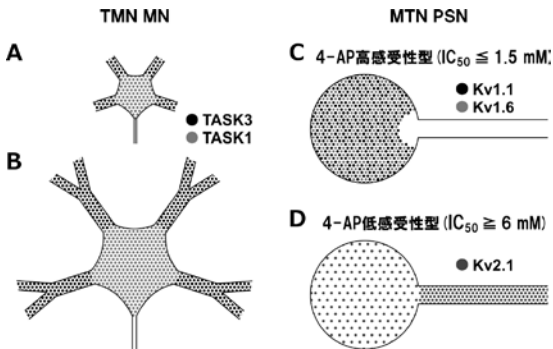


図3 TMN MNにおけるTASKチャンネルとMTN PSNにおける電位依存性K⁺チャンネルの発現様式

「漏洩K⁺チャンネル」¹¹⁾と呼ばれるものが、細胞膜全体に均一に発現している場合にのみ正しいと言える。この「漏洩K⁺チャンネル」の実体は長らく不明であったが、ニューロンにおいてはTASK1およびTASK3と呼ばれるpH感受性K⁺チャンネルであることが近年明らかとなった¹²⁾。

そこで、Emuraらは、TMNのMNにおけるTASK1とTASK3の発現を免疫組織化学的に解析した。その結果、TASK1とTASK3はそれぞれ専ら細胞体と樹状突起に発現しており、その分布は相補的であった(図3A, B; 執筆中)。TASK1とTASK3は生理的pH範囲において異なるコンダクタンスを持つなど、機能的に明確な差があることから、少なくともTMNのMNにおいては、細胞体径と入力抵抗に関する古典的アイデアは正しくないことが明らかとなった。

この特異なチャンネル分布の機能的意義は明らかでは無いが、TMNの大型MNは豊富な樹状突起を有しており、生理的pH範囲ではTASK3がTASK1よりも大きなコンダクタンスを持つことから¹³⁾、大型のMN程TASK3の割合が増大し入力抵抗はより低下する。つまり、漏洩K⁺チャンネルが細胞膜に様に分布している場合に比べ入力抵抗の分布範囲は拡大することになる。先に述べた、TMNの α MNに特異な細胞径の広い分布と併せ、閉口筋における精緻な張力調節を可能とする機構のひとつと考えられる。

C 一酸化窒素による入力抵抗の調節

また、我々が行った培養細胞あるいはアフリカツメガエル卵母細胞におけるチャンネル発現実験の結果から、TASK1は一酸化窒素(NO)-cGMP-cGMP依存性蛋白キナーゼ系の活性化によって上方制御されることが明らかとなり¹⁴⁾、逆にTASK3は抑制されること

が示唆されている(Tanakaら; 執筆中)。TMNはNO作動性の入力を受けることが知られているが¹⁵⁾、実際にそのNO入力系が活性化された場合の影響は未解明である。*in vitro* 標本においてcGMPの膜透過性アナログである8-Br-cGMP溶液を灌流投与した実験では、小型MNで入力抵抗や静止膜電位が有意に低下した。一方、大型MNでは入力抵抗や静止膜電位の変化は有意でないものの、細胞周囲の電気刺激によって誘発されたEPSPの振幅が増大した(Fukatsuら; 執筆中)。

D 各細胞種における電位依存性チャンネルの発現様式

次に、TMN閉口筋領域のニューロンについて、 α MN/ γ MN/介在ニューロンの別および細胞体径によって、発火特性を決定付ける各種電位依存性チャンネルの発現に差があるか否か解析した。詳細は省略するが、 α MNは4-aminopyridine (4-AP)感受性の電位依存性K⁺電流を発現しており、比較的小径で低閾値Ca²⁺スパイク(low-threshold Ca²⁺ spike; LTS)を呈するタイプと、比較的大径でLTSを持たないタイプに分かれた。つまり、大型および小型の α MNは、入力抵抗の違いだけでなく異なる発火特性を示すことが明らかとなった。 γ MNや介在ニューロン(恐らくGABA作動性抑制性ニューロン)もそれぞれ異なる発火特性を示した。これらの発火特性の違いが持つ生理学的意義については今後検討していきたい。

IV 三叉神経中脳路核(MTN)ニューロン

四肢筋の伸張反射回路におけるIaニューロンは脊髄後根神経節(dorsal root ganglion; DRG)、つまり脊髄の外に存在している。一方、閉口筋の伸張反射回路におけるIaニューロンは、先に述べた通りMTNのPSNであり、PSNとして唯一例外的に中枢神経系内に位置している。両者は共に偽単極性の形態を持ち、樹状突起を有していない。しかし、機能的なシナプス入力を事実上受けていないDRGのPSN¹⁶⁾に対し、MTNのPSNにはIIでも述べた様に各種神経伝達物質作動性のシナプスが接合している。

こういった特徴から、MTNのPSNには2つの機能モードが想定される。つまり、ひとつは筋紡錘情報を忠実に伝えるPSNモードであり、もうひとつは上位脳やCPGからのシナプス入力に依存した発火、或いは、Chandlerらのグループが報告してる様な律動的なバースト発火^{17, 18)}により興奮する介在ニューロン(interneuron; IN)モードである。そこで、想定されるこれらの機能モードが、少なくともイオン機構とし

て存在しうるものなのか、存在するならばモードを切り換える「スイッチ」の役割を担うものは何なのか、解析を試みた。

MTN を含む脳幹薄切標本において、MTN 内の PSN ニューロンに対し全細胞パッチクランプを形成し、主に各種電位依存性チャネルの特性の解析を念頭に、電気生理学および免疫組織学的解析を行い、次の所見を得た。

A 電位依存性 K^+ チャネルの発現とその作用

図 3 C, D は、MTN PSN の細胞体および幹軸索における、3つの異なる電位依存性 K^+ チャネル $Kv1.1$, $Kv1.6$, $Kv2.1$ の発現様式を模式的に示したものである¹⁹⁾。この内、4-AP に対する感受性が高い $Kv1.1$ および $Kv1.6$ は細胞体に密に存在し、幹軸索には全く発現していなかった。これとは対照的に、4-AP に対する感受性が低い $Kv2.1$ は、幹軸索において密度が高く、細胞体で低密度であった。

末梢の感覚受容器に由来する活動電位列をミミックするために、幹軸索上に置いた単極微小電極を通じて連続電気刺激を与えた。その状態で、4-AP を投与して $Kv1.1$, $Kv1.6$ を大きく抑制すると、幹軸索上で誘発された活動電位列の不应期が延長し、誘発可能な発火頻度の上限が低下した (図 4 A)。一方、シナプス入力によって生じる活動電位列をミミックするため、パッチ電極を経由して連続的に細胞内通電を与えた。その状態で4-AP を投与すると、見掛け上の閾膜電位が低下し、投与前よりも容易に活動電位を誘発できた (図 4 B)。つまり、4-AP 高感受性の $Kv1.1$ および $Kv1.6$ 電流は、末梢の筋紡錘に由来する活動電位列の中継には促進的に働き、シナプス入力による活動電位の生成には抑制的に働くことが示された。これらの4-AP 高感受性電流は、脱分極によって不活性化され、逆に過分極によって脱不活性化される。つまり、MTN PSN の膜電位が過分極している場合は、4-AP 感受性電流が脱不活性化されることで、シナプス入力による活動電位は発生しにくくなるとともに、末梢由来の活動電位列の不应期が短縮して高頻度の感覚情報をより忠実に伝導できる PSN モードをとり、逆に膜電位が脱分極している時には、4-AP 感受性電流が不活性化されることで、シナプス入力による活動電位生成が促進されることになる。

B HCN チャネルによる興奮性入力の抑制

上記した4-AP 感受性 K^+ 電流のみでは、想定される

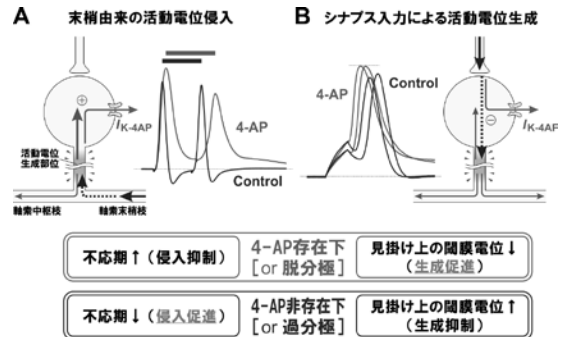


図4 MTN PSN における4-AP 感受性電流の作用

機能モードの切り換えにはインパクトが不足している印象が拭えない。そこで、他の電流系についても検討したところ、hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation (HCN) チャネルによって担われる電流 (h 電流) が AMPA 型グルタミン酸受容体チャネルを介する EPSC / EPSP を抑制することを見出した (投稿中)。

MTN PSN にグルタミン酸あるいは AMPA 溶液をパフ投与し、h 電流を促進する cAMP 溶液および抑制する Cs^+ イオンの影響を観察すると、cAMP および Cs^+ 灌流後は興奮性の電流応答がそれぞれ有意に減少および増大した。h 電流は膜の過分極によって活性化されるので、膜電位が過分極している時には EPSC が抑制され、逆に脱分極している時はその抑制が解除された。

電子顕微鏡レベルの免疫組織学的解析の結果、MTN PSN の細胞体膜表面に無数に存在している微絨毛様の突起²⁰⁾ において、AMPA 型グルタミン酸受容体チャネルと HCN チャネルが共存していることが判明した。電気生理学の実験および数学的シミュレーションによる検討の結果、この興奮性シナプス入力の無効化は、AMPA 受容体チャネルを通じて微絨毛様突起内に流入する Na^+ イオンの一時的な蓄積によることが示唆された。

C 持続性 Na^+ チャネルによる膜電位振動

先に触れた様に、MTN PSN では膜電位が脱分極すると律動的なバースト活動を呈することが知られている。しかし、Chandler らのグループの業績において説明されているイオン機構に疑問が生じたことから、当グループで電気生理学および免疫組織化学的に解析し直したところ、I 型の代謝調節型グルタミン酸受容

体と持続活性化型電位依存性 Na^+ チャネル Nav1.6 が幹軸索に共存しており、蛋白キナーゼC酵素活性によって Nav1.6 が上方制御されると、単発の活動電位発生および膜電位振動発生の閾膜電位が低下し、膜電位振動も増強されることが明らかになった²¹⁾。

D MTN PSN における機能モードの切り換え

これまでの所見をまとめると、4-AP 感受性 K^+ 電流 ($I_{\text{K-4AP}}$)、 h 電流 (I_h)、持続活性化型電位依存性 Na^+ 電流 (persistent Na^+ current; I_{NaP}) の3つの電流系が矛盾無く協調し、MTN PSN が過分極した際には、末梢の感覚情報の忠実な中継に適したモード (PSN モード) に、逆に脱分極した時には、上位からの入力に従って活動電位やバースト発火を生じるモード (IN モード) に切り換わることが示唆された (図5)。

先に述べた様に、四肢筋の運動系にはこれに相当する機構は存在せず、閉口筋に特異的な感覚-運動制御機構の最たるものであると言える。こういった機構が、顎運動制御系の優れた特徴の基礎となっている可能性は高いと考えられるが、具体的な生理学的意義については未解明であり、更なる研究が必要である。

V 今後の研究の展開

口腔と全身の健康が様々な面で密接に関係していることに疑いを挟む余地は無いが、咬合・咀嚼不全が神経系を介して全身機能・高次脳機能の障害を惹起する機構については未だ不明な点が多い。例えば、老齢ラットにおいて、歯冠削除により咬合支持を崩壊させたり、軟性飼料による飼育を長期間行くと、記憶・学習に重要な大脳皮質・海馬へ投射する前脳基底部コリン作動性ニューロン (basal forebrain cholinergic neuron; BFCN) の細胞死が惹起される²²⁾。また、老齢でないモルモットで咬合支持を失わせる、あるいは、逆に咬合を挙上すると、上記の様な BFCN の細胞死は生じないものの、記憶・学習能力は低下するとの実験結果が得られている (Fujinami ら; 執筆中)。これらの現象の神経機構は未解明だが、脳幹内において MTN が、高次脳機能との関連が深い結合腕傍核内側部およびストレス反応に関連する青斑核と互いに近接していることと関係があるのではないかと考えている。

また、咬合状態と全身運動の関連についても不明な点が多い。安定した咬合を行うことで四肢・体幹の筋力は増加すると信じられているが、筋の種類によっては逆に筋力が有意に低下することもある (上肢外転筋群²³⁾)。MTN PSN の軸索末梢枝には頸髄へと下行する

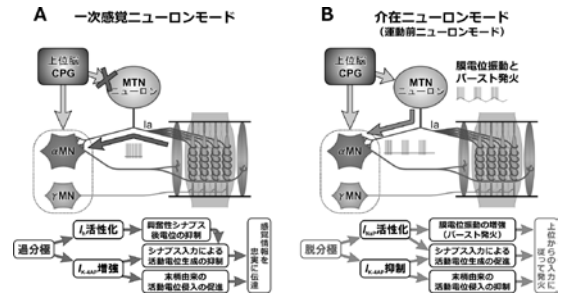


図5 MTN PSN における機能モードの切り換え

枝があることから²⁴⁾、噛み締め運動により高まった MTN PSN ニューロンの活動によって頸髄に存在する抑制性介在ニューロンが活性化され、上肢外転筋群の MN プールを抑制していると考えられるが証明はできていない。

今後は、巧みな咬合・咀嚼運動を遂行するための神経機構に関する研究と平行して、上記の様な咬合・咀嚼機能不全と高次脳機能障害・全身の運動機能との関連について神経生理学的な解析を進めたい。

謝辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたっては、下記の皆様の御指導・御協力を賜りました。厚く御礼申し上げます。

大阪大学大学院歯学研究科 姜英男先生・豊田博紀先生・佐藤元先生、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 倉本恵梨子先生、久留米大学医学部 村井恵良先生、京都大学大学院医学系研究科 金子武嗣先生、京都大学霊長類研究所 高田昌彦先生、IST Austria 重本隆一先生、Freiburg 大学 Akos Kulik 先生、国立循環器病研究センター研究所 岡澤慎先生、慶北大学歯学部 Yong-Chul Bae 先生、ソウル大学歯学部 Gehoon Chung 先生

引用文献

- 1) Appenteng, K., Donga, R., & Williams, R. G.: Morphological and electrophysiological determination of the projections of jaw-elevator muscle spindle afferents in rats. *J Physiol*, 369, 93-113, 1985
- 2) Eriksson, P. O., Butler-Browne, G. S., & Thornell, L. E.: Immunohistochemical characterization of human masseter muscle spindles. *Muscle Nerve*, 17, 31-41, 1994
- 3) Lazarov, N. E.: Comparative analysis of the chemical neuroanatomy of the mammalian trigeminal ganglion

- and mesencephalic trigeminal nucleus. *Prog Neurobiol*, 66, 19-59, 2002
- 4) Fujii, H. & Mitani, H.: Reflex responses of the masseter and temporal muscles in man. *J Dent Res*, 52, 1046-1050, 1973
- 5) Cody, F. W., Lee, R. W., & Taylor, A.: A functional analysis of the components of the mesencephalic nucleus of the fifth nerve in the cat. *J Physiol*, 226, 249-261, 1972
- 6) Takata, M., Kato, I., & Kawamura, Y.: Analysis of the excitation mechanism of the trigeminal motoneuron in the cat. *Jpn J Physiol*, 18, 15-22, 1968
- 7) Monster, A. W. & Chan, H.: Isometric force production by motor units of extensor digitorum communis muscle in man. *J Neurophysiol*, 40, 1432-1443, 1977
- 8) Shigenaga, Y., Mitsuhiro, Y., Shirana, Y., & Tsuru, H.: Two types of jaw-muscle spindle afferents in the cat as demonstrated by intra-axonal staining with HRP. *Brain Res*, 514, 219-237, 1990
- 9) Henneman, E.: The size-principle: a deterministic output emerges from a set of probabilistic connections. *J Exp Biol*, 115, 105-112, 1985
- 10) Friesse, A., Kaltschmidt, J. A., Ladle, D. R., Sigrist, M., Jessell, T. M., & Arber, S.: Gamma and alpha motor neurons distinguished by expression of transcription factor *Err3*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 13588-13593, 2009
- 11) Goldman, D. E.: Potential, Impedance, and Rectification in Membranes. *J Gen Physiol*, 27, 37-60, 1943
- 12) Millar, J. A., Barratt, L., Southan, A. P., Page, K. M., Fyffe, R. E., Robertson, B., & Mathie, A.: A functional role for the two-pore domain potassium channel TASK-1 in cerebellar granule neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 3614-3618, 2000
- 13) Meuth, S. G., Budde, T., Kanyshkova, T., Broicher, T., Munsch, T., & Pape, H. C.: Contribution of TWIK-related acid-sensitive K^+ channel 1 (TASK1) and TASK3 channels to the control of activity modes in thalamocortical neurons. *J Neurosci*, 23, 6460-6469, 2003
- 14) Toyoda, H., Saito, M., Okazawa, M., Hirao, K., Sato, H., Abe, H., Takada, K., Funabiki, K., Takada, M., Kaneko, T., & Kang, Y.: Protein kinase G dynamically modulates TASK1-mediated leak K^+ currents in cholinergic neurons of the basal forebrain. *J Neurosci*, 30, 5677-5689, 2010
- 15) Pose, I., Fung, S., Sampogna, S., Chase, M. H., & Morales, F. R.: Nitroergic innervation of trigeminal and hypoglossal motoneurons in the cat. *Brain Res*, 1041, 29-37, 2005
- 16) Kayahara, T., Takimoto, T., & Sakashita, S.: Synaptic junctions in the cat spinal ganglion. *Brain Res*, 216, 277-290, 1981
- 17) Del Negro, C. A. & Chandler, S. H.: Physiological and theoretical analysis of K^+ currents controlling discharge in neonatal rat mesencephalic trigeminal neurons. *J Neurophysiol*, 77, 537-553, 1997
- 18) Wu, N., Enomoto, A., Tanaka, S., Hsiao, C. F., Nykamp, D. Q., Izhikevich, E., & Chandler, S. H.: Persistent sodium currents in mesencephalic v neurons participate in burst generation and control of membrane excitability. *J Neurophysiol*, 93, 2710-2722, 2005
- 19) Saito, M., Murai, Y., Sato, H., Bae, Y. C., Akaike, T., Takada, M., & Kang, Y.: Two opposing roles of 4-AP-sensitive K^+ current in initiation and invasion of spikes in rat mesencephalic trigeminal neurons. *J Neurophysiol*, 96, 1887-1901, 2006
- 20) Liem, R. S., Copray, J. C., & van Willigen, J. D.: Ultrastructure of the rat mesencephalic trigeminal nucleus. *Acta Anat (Basel)*, 140, 112-119, 1991
- 21) Chung, G., Saito, M., Kawasaki, Y., Kawano, T., Yin, D., Lee, S., Kogo, M., Takada, M., Bae, Y. C., Kim, J. S., Oh, S. B., & Kang, Y.: Generation of resonance-dependent oscillation by mGluR-I activation switches single spiking to bursting in mesencephalic trigeminal sensory neurons. *Eur J Neurosci*, 41, 998-1012, 2015
- 22) Terasawa, H., Hirai, T., Ninomiya, T., Ikeda, Y., Ishijima, T., Yajima, T., Hamaue, N., Nagase, Y., Kang, Y., & Minami, M.: Influence of tooth-loss and concomitant masticatory alterations on cholinergic neurons in rats: immunohistochemical and biochemical studies. *Neurosci Res*, 43, 373-379, 2002
- 23) Sato, H., Kawano, T., Saito, M., Toyoda, H., Maeda, Y., Turker, K. S., & Kang, Y.: Teeth clenching reduces arm abduction force. *Exp Brain Res*, 232, 2281-2291, 2014
- 24) Shigenaga, Y., Sera, M., Nishimori, T., Suemune, S., Nishimura, M., Yoshida, A., & Tsuru, K.: The central

projection of masticatory afferent fibers to the trigeminal sensory nuclear complex and upper cervical spinal cord. J Comp Neurol, 268, 489-507, 1988