

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593036

研究課題名(和文) 食道粘膜の感受性が顎口腔系のパラファンクションに与える影響の解明

研究課題名(英文) The effect of the sensitivity in the esophagus mucous on a parafunction of the stomatognathic system

研究代表者

友成 博 (HIROSHI, TOMONARI)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：70398288

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：口蓋咽頭部における各種化学刺激に対する化学受容メカニズムを分子生物学的・電気生理学的手法により解析した。その結果、甘味、苦味受容伝達機構は、口腔内部位および種間において差があることが明らかとなった。また、顎顔面形態と顎口腔系パラファンクションの相互関係を明らかにするため、不正咬合患者と良好な顎顔面形態と咬合を有する健常者について、口腔機能と形態の解析を行った。その結果、正常咬合者の咀嚼機能の特徴に関して、咬合力は咀嚼能率および下顎運動に関連していること、また、臼歯部の鋏状咬合を呈する不正咬合者では特徴的な咀嚼運動や咀嚼筋活動を有することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：To clarify the mechanism of chemoreception in soft palate taste buds, we examined the co-expression of gustducin with taste receptors and the neural responses to several sweet and bitter compounds. Our results suggest that the regional and species differences exist in both sweet and bitter signal transduction. Furthermore, we evaluate the morphology and the masticatory function in patients with malocclusion and normal subjects to reveal the relationship between the gastrointestinal disease and stomatognathic parafunction. Our findings suggest that the bite force is closely related to the masticatory jaw movements and masticatory performance in normal subject, and the patients with unilateral posterior scissor-s-bite malocclusion may behave the unique masticatory chewing pattern and muscle activity.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：味覚受容メカニズム 咀嚼機能 パラファンクション

1. 研究開始当初の背景

顎口腔系のパラファンクションであるブラキシズムは、睡眠時や覚醒時を問わず、過度に繰り返し加えられる加重により歯周組織の崩壊、顎関節症など重度の障害を引き起こす。我々は、ブラキシズム誘発因子として胃食道逆流に着目して検証を行い、ヒトを対象とした実験的な胃食道逆流による酸刺激が、睡眠時ブラキシズムや嚥下が高頻度に誘発することを明らかにしてきた。一方、内視鏡検査により胃食道酸逆流症例では胸やけ、呑酸の自覚症状を有する者では、食道に粘膜損傷を認めない非びらん性胃食道逆流症 (NERD) が 6~7 割を占めていることが報告されており、NERD 症例のような食道感受性の亢進は、少量の逆流によりブラキシズムを頻発すると推測される。よって、口腔内の軟口蓋部から咽・喉頭および食道における様々な化学刺激に対する感受性メカニズムの解明が必要と考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、口腔内および食道粘膜の化学刺激に対する感受性が顎口腔系のパラファンクションに与える影響を解明するため、口腔内各部位、咽・喉頭および食道粘膜の化学受容メカニズムを分子生物学的・電気生理学的手法により解析することを目的とした。さらに、食道部の不快感、胸やけ、睡眠障害等の症状を呈する胃食道逆流症に罹患する患者や特異的な不正咬合を有する患者について、顎顔面形態および咬合状態、顎運動検査、唾液流出率などの口腔機能を解析し、上部消化器疾患や不正咬合と顎口腔系機能との関連性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

1) 化学受容メカニズムの分子生物学的・電気生理学的手法による解析

口腔内各部位差と種間の差を明らかにするため、マウスとラットを用いて、軟口蓋と茸状乳頭部の味蕾について二重蛍光 in situ hybridization により味覚受容体の発現を解析した。甘味受容体である T1r2/T1r3 ヘテロダイマー、苦味受容体である Tas2rs (マウスは 21 種類、ラットは 4 種類) と G-gustducin

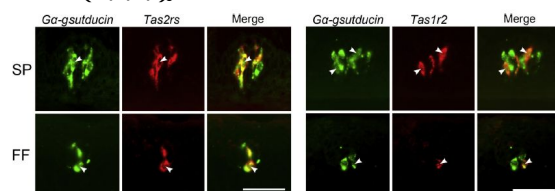
(G タンパク質) との共現パターンを解析した。また、野生型マウスと G-gustducin ノックアウトマウス (gKO) およびラットにおいて、口蓋咽頭部に存在する味蕾を支配する大錐体神経 (GSP) と舌を支配する鼓索神経 (CT) の甘味物質 (Sucrose) と苦味物質 (QHCl) に対する応答特性を解析した。これらの結果から、軟口蓋および茸状乳頭の味覚受容体発現パターンと神経応答特性の対応関係と G-gustducin の味覚受容における役割を検討した。

2) 上部消化器疾患や不正咬合と咀嚼機能との関連

不正咬合患者と良好な顎顔面形態と咬合を有する正常咬合者を対象に以下の 1) - 3) の検査を行った。1) 質問紙調査：消化器症状と睡眠障害に関する問診票 (FSSG、QUEST、ESS)、歯ぎしりの自覚症状の有無に関する質問紙 (International Sleep Disorders Association の臨床的診断基準：最近 6 か月間に 3 回 / 週以上の歯ぎしりの自覚、咬筋の疲労感や違和感、歯の咬耗、咬筋肥大) および調査票 (POMS、WHO QOL26) を用いて、消化器症状や歯ぎしり等の自覚症状の調査。2) 口腔内および顔面形態の診査・検査：顔面・口腔内写真、パノラマ X 線写真および頭部 X 線規格写真撮影と口腔模型の作製を行う。3) 顎口腔機能の検査：咀嚼時の顎運動、咀嚼筋活動 (ナソヘキサグラフ歯科用顎運動検査機器)、咬合力 (接触面積) 検査 (Dental Prescale®)、咀嚼能率検査。

4. 研究成果

1) G タンパク質 G-gustducin の機能について、CT 応答解析では、G-gustducin KO マウスでは苦味応答は変化なく、甘味応答が特異的に低下していた。これは、二重蛍光 in situ hybridization を用いた味覚受容体発現解析により、茸状乳頭では gustducin が甘味受容体と共発現するが、苦味受容体とは共発現しないという組織解析の結果と合致していた (下図)。

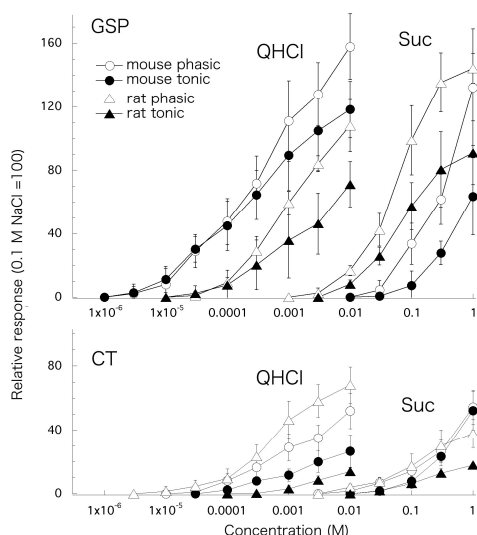


味覚受容体と G タンパク質の 2 重蛍光 in situ

hybridization

また、軟口蓋では、G-gustducin は甘味受容体 T1R3 発現細胞だけでなく、苦味受容体 T2r 発現細胞でも発現しており、GSP 応答解析では、今回行った全ての甘味物質と苦味物質に対して KO マウスで応答性が顕著に低下することと一致していた。これらの結果は、口蓋咽頭部に分布する味細胞は、苦味刺激に対する感受性は高く、これらの受容メカニズムには味覚受容 G タンパク質である G-gustducin が重要な役割を担っていることが明らかとなった。

2) ラットの軟口蓋部では、苦味受容体 Tas2rs を発現する苦味細胞は Tas2rs/Gust : 65%で、甘味受容体 Tas1r2 を発現する甘味細胞の Tas1r2/Gust : 33%に比べて約 2 倍多く存在するにも関わらず、GSP の甘味総応答の方が苦味総応答の約 1.5 倍大きかった(下図)。一方、マウス軟口蓋では、苦味細胞と甘味細胞はほぼ同じ割合であるが、マウスの GSP の苦味応答の方が甘味応答よりも 2.4 - 4.7 倍も大きかった。これらのことから甘味と苦味に対する GSP 応答特性の口腔内各部位や動物種間差は、それぞれの味質に対する受容体を発現する細胞数の差に依存するのではなく、味細胞における甘味と苦味受容体の密度の差に依存することが示唆される。受容細胞で発現する受容体の密度が異なることで、化学刺激の応答特性に違いがあることが示唆された。



マウスとラットの CT、GSP の濃度応答曲線

3) 上部消化器疾患と咀嚼機能との関連については特異的な因果関係は証明できなかった。しかし、不正咬合と咀嚼機能との関連について、缺状咬合側の咀嚼運動は、健常側や正常咬合群に比べ、速度の遅い、チョッピングタイプの咀嚼運動パターンを示しており、缺状咬合側の咬筋と側頭筋の活動低下が認められた。缺状咬合では、上下顎臼歯機能咬頭の咬合接触が喪失し、歯の挺出による咬頭干渉が生じる。このような咬合力支持部位の減少や咬頭干渉は、スムーズで安定した、グライディングタイプの咀嚼運動を制限し、缺状咬合側の咬筋や側頭筋活動の低下に影響していると考えられた。また、缺状咬合を呈する患者の主咀嚼側の保有率は 80%と高く、主咀嚼側の保有側は 96%健常側であった。缺状咬合などの歯列異常に起因する咬合接触の減少や咬頭干渉は、歯根膜の圧受容器や筋紡錘など末梢受容器により、咀嚼に好ましくない末梢情報として受容され、主咀嚼側の発現に関与している可能性が示唆された。これらより、片側性に缺状咬合を呈する非対称な歯列咬合状態は、左右アンバランスな下顎運動や咀嚼筋活動を誘発し、顎口腔系のパラファンクションとの誘発要因になることが示唆された。さらに、正常咬合者の咀嚼機能の特徴に関して、咬合力は咀嚼能率および下顎運動に関連していることについても明らかとなった。

これらの研究成果は、国際雑誌に投稿、受理された。1)、2)の報告は、「胃食道逆流による化学刺激が咽・喉頭および食道に分布するこれら分子センサーを介した感覚がトリガーとなり、覚醒時の不快症状や睡眠時ブラキシズムを惹起する」とする我々研究グループの仮説の基礎的な知見となる。また、3)の報告は、不正咬合と顎口腔系のパラファンクションの因果関係を示唆する知見となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

- 1) Tomonari H, Miura H, Ooki M, Nakayama A, Harada S. Diverse contributions of Tas1r2/Tas2rs within the rat and mouse soft palate to sweet and bitter. *Neurosci Lett*. 2014 May 21;569:63-7.

- doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.14.
Epub 2014 Mar 31. 査読有
- 2) Tomonari H, Kubota T, Yagi T, Kuninori T, Kitashima F, Uehara S, Miyawaki S. Posterior scissors-bite: Masticatory jaw movement and muscle activity. J Oral Rehabil. 2014 Apr; 41(4): 257-265. doi: 10.1111/joor.12148. 査読有
 - 3) Kuninori T, Tomonari H, Uehara S, Kitashima F, Yagi T, Miyawaki S. Influence of maximum bite force on jaw movement during gummy jelly mastication. J Oral Rehabil. 2014 May; 41(5):338-345. doi:10.1111/joor.12149. Epub 2014 Feb 26. 査読有
 - 4) Uehara S, Maeda A, Tomonari H, Miyawaki S. Relationships between the root-crown ratio and the loss of occlusal contact and high mandibular plane angle in patients with open bite. Angle Orthod 2013 Jan; 83(1): 36-42. doi: 10.2319/042412-341.1. Epub 2012 Aug 16. 査読有
 - 5) Tomonari H, Miura H, Nakayama A, Matsumura E, Ooki M, Ninomiya Y, Harada S. G-gustducin is extensively co-expressed with sweet and bitter taste receptors in both the soft palate and fungiform papillae but has a different functional significance. Chem senses 2012 Mar; 37(3): 241-51. 査読有
- [学会発表](計 13 件)
- 1) 三浦裕仁、中山 歩、Jennifer K. Scott、友成 博、大木 誠、Linda A. Barlow、原田秀逸, Development of the basal cells in taste buds and taste cell differentiation, 第91回日本生理学会大会 シンポジウム「口腔・脳・腸に発現する味覚センサーの部位特異性と機能連関」, 平成 26 年(2014) 3 月 16 - 18 日 鹿児島.
 - 2) 永山邦宏、友成 博、北嶋文哲、宮脇正二. 下顎歯列後方部のディスクレパンシーを伴うアンクル 級 2 類不正咬合の 1 治験例. 第 9 回九州矯正歯科学会大会 症例展示 平成 26 年(2014) 2 月 8 - 9 日 沖縄.
 - 3) 窪田健司、友成 博、宮脇正一. カスタムメイドリングブラケット矯正法と歯科矯正用アンカースクリューを用いて上顎大臼歯の遠心移動を行い非抜歯で治療したアンクル 級叢生症例. 第 9 回九州矯正歯科学会大会 症例展示 平成 26 年(2014) 2 月 8 - 9 日 沖縄.
 - 4) 友成 博、窪田健司、宮脇正一. カスタムメイドリングブラケット矯正法と歯科矯正用アンカースクリューを併用して非抜歯で上顎歯列の遠心移動を行った症例. 第 9 回九州矯正歯科学会大会 症例展示 平成 26 年(2014) 2 月 8 - 9 日 沖縄.
 - 5) 池森宇泰、友成 博、八木孝和、窪田健司、上原沢子、高田寛子、宮脇正一. 片側性臼歯部交叉咬合が咀嚼運動に及ぼす影響について. 第 7 2 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 平成 25 年(2013) 10 月 7 日 - 9 日 長野.
 - 6) 友成 博、窪田健司、八木孝和、國則貴玄、北嶋文哲、上原沢子、宮脇正一. 臼歯部鉸状咬合を伴う成人患者の咀嚼機能. 第 7 2 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 平成 25 年(2013) 10 月 7 日 - 9 日 長野.
 - 7) 窪田健司、八木孝和、友成 博、上原沢子、池森宇泰、宮脇正一. 骨格性 級不正咬合患者における外科的矯正治療が咀嚼機能に及ぼす影響. 日本顎口腔機能学会第 50 回学術大会 一般口演 2013 年 4 月 20 - 21 日 東京.
 - 8) 友成 博、窪田健司、池森宇泰、上原沢子、北嶋文哲、八木孝和、宮脇正一. 片側性臼歯部交叉咬合を伴う患者の咀嚼運動について. 第 8 回九州矯正歯科学会学術大会 学術展示平成 25 年(2013) 2 月 2 - 3 日 北九州.
 - 9) Ooki M, Tomonari H, Nakayama A, Miura H and Harada S. Regional differences in gustatory responses to bitter substances between the soft palate and fungiform papillae., XVI International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT), 2012 年 6 月(ストックホルム, スウェーデン).
 - 10) 國則貴玄、友成 博、上原沢子、北嶋文哲、八木孝和、宮脇正一. 正常咬合

者における最大咬合力の強弱がグミゼリー咀嚼時の下顎運動に及ぼす影響の解明．日本顎口腔機能学会第 49 回学術大会 一般口演 平成 25 年（2012）10 月 20 - 21 日 北九州．

- 1 1) 国則貴玄、友成 博、北嶋文哲、八木孝和、宮脇正一．成人正常咬合者における咀嚼機能と歯列咬合状態との関連性について．第 7 回九州矯正歯科学会大会 学術展示 平成 2 4 年（2012）2 月 4 日 - 5 日、大分
- 1 2) 窪田健司、八木孝和、友成 博、前田綾、宮脇正一．骨格性下顎前突症患者の咀嚼運動解析．第 7 回九州矯正歯科学会大会 学術展示 平成 2 4 年（2012）2 月 4 日 - 5 日、大分
- 1 3) 三浦裕仁、友成 博、中山 歩、松村江梨子、大木 誠、原田秀逸．軟口蓋と茸状乳頭における苦味情報伝達系の部位差 (Regional differences in bitter taste signal transduction between the soft palate and fungiform papillae) ，第 9 回国際シンポジウム「味覚・嗅覚の分子神経機構」(The 9th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception)，平成 23 年（2011）11 月 福岡．

〔その他〕

ホームページ等

鹿児島大学研究者総覧 友成博

<http://kuris.cc.kagoshima-u.ac.jp/408369.html>

鹿児島大学大学院歯科矯正学講座研究活動

<http://www.hal.kagoshima-u.ac.jp/kyousei/research1.htm>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

友成 博 (TOMONARI HIROSHI)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

歯科矯正学分野・助教

研究者番号：70398288

(2)研究分担者

宮脇 正一 (MIYAWAKI SHOUICHI)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

歯科矯正学分野・教授

研究者番号：80295807

八木 孝和 (YAGI TAKAKAZU)

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：10346166

上村 裕希 (KAMIMURA HIROKI)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

歯科矯正学分野・助教

研究者番号：50464467

前田 綾 (MAEDA AYA)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

歯科矯正学分野・助教

研究者番号：10457666

植田 紘貴 (UEDA HIROTAKA)

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：10583445

原田 秀逸 (HARADA SHUITSU)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

口腔生理学分野・教授

研究者番号：60128452