

## 咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応 骨格筋 における新たな血流増加機構

著者	石井 久淑, 和泉 博之
雑誌名	北海道医療大学歯学雑誌
巻	29
号	1
ページ	1-23
発行年	2010-06
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1145/00006426/">http://id.nii.ac.jp/1145/00006426/</a>

〔総説〕

## 咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応 —骨格筋における新たな血流増加機構—

石井 久淑, 和泉 博之

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

### Vasodilator responses mediated by autonomic nervous system in the jaw muscles

Hisayoshi ISHII &amp; Hiroshi IZUMI

Division of Physiology, Department of Oral Biology, Health Sciences University of Hokkaido, Hokkaido, Japan

#### Abstract

The jaw muscles controlling the opening and closing of the mouth appear to differ from limb and trunk muscles in their physiological significance, because jaw muscles (1) originate from the branchial arch and are supplied by the trigeminal nerve whereas limb muscles originate from the somites and are innervated by spinal nerves; (2) are involved in a variety of complex movement including mastication, swallowing, and speech; and (3) are much more resistant to fatigue than limb muscles. These factors make it possible that there is a different and specific proprioceptive control system for the blood flow in jaw muscles, which may be important to maintain the delivery of oxygen and other nutrients to muscles in anticipation of metabolic demands during exercise or to supply greater resistance of jaw muscles to fatigue. However, the precise mechanism inducing the vasomotor response, and in particular the vasodilator response, in jaw muscles under physiological conditions is not known in detail. Research into the nervous control of blood flow to the jaw muscles, especially in the masseter muscle, has indicated that sympathetic fibers derived from the superior cervical sympathetic trunk induce vasoconstriction in the masseter muscles of a number of animal species. This review focuses on (i) the presence of parasympathetic vasodilator fibers in the masseter muscle, (ii) neural pathways for vasodilatation reflexively mediated by activation of these fibers, (iii) the role of the sympathoadrenal system in the hemodynamics of the masseter muscle, and (iv) the involvement of vasodilatation mediated by the autonomic nervous system in the physiological role of hemodynamics in jaw muscles, and in the etiology of jaw muscle disorders.

**Key words** : Parasympathetic vasodilator fiber, Trigeminal-parasympathetic reflex, Trigeminal spinal nucleus, Nucleus of the solitary tract, Salivatory nuclei, Sympathoadrenal system

#### 1. 緒 言

顎運動（開口と閉口）の主体を成す咀嚼筋は、体幹や四肢の骨格筋と比較した場合に（1）鰓弓に由来し、脳神経（主として三叉神経）によって支配されている、

（2）咀嚼、嚥下及び発声などの複雑なパターンの運動に携わる、及び（3）疲労しにくいという発生学的、解

剖学的及び機能的特徴を有している（van Steenberghe et al., 1978 ; Jow & Clark, 1989 ; Stål, 1994）。骨格筋の筋活動様式や耐疲労性においては、酸素や栄養素或いは筋活動によって生じた代謝産物などの物質交換を担っている筋の血流動態が重要な因子の一つと考えられている（Guyton & Hall, 1996）。したがって、咀嚼筋にはそれらの機能的特徴に密接に関連する独自の血流調節機構が存

受付：平成22年3月30日

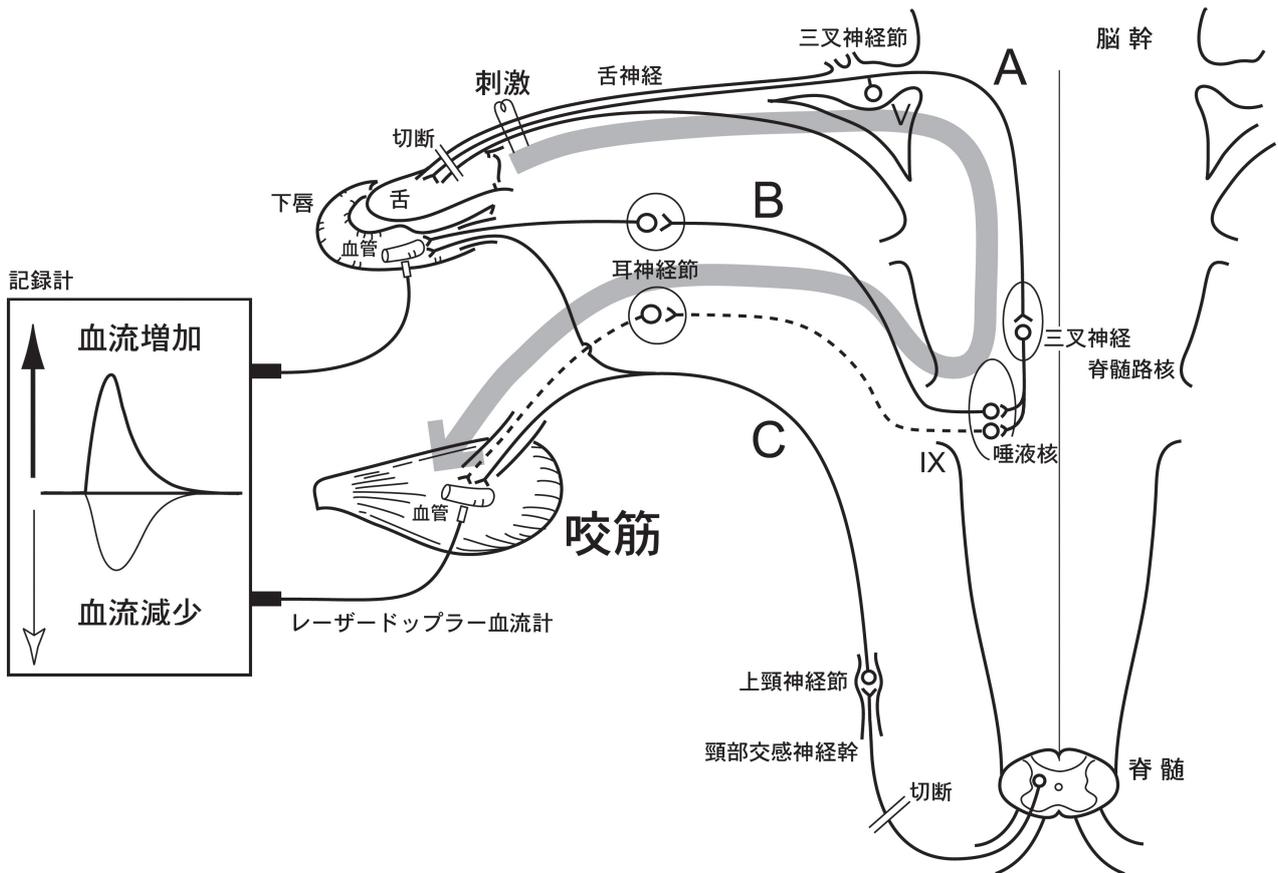


図1 顎・顔面・口腔領域の血流調節に関与する自律神経線維とそれらの中枢の模式図

(A) 三叉神経 (舌神経) の求心性線維, (B) 下唇を支配する副交感神経性血管拡張線維, (C) 咬筋及び下唇を支配する交感神経性血管収縮線維. 三叉神経-副交感神経反射を介して活性化されることが予想される (太矢印) 咬筋の副交感神経性血管拡張線維 (点線). [Ishiiら (2005) より改変]

在していることが予想されるが, 咀嚼筋の血流調節, 特に神経性血流調節については十分な検討が成されていない.

顎・顔面・口腔領域 (口唇, 口蓋や唾液腺など) の血管は, 末梢血管としては稀有な副交感神経性血管拡張線維 (図1-B) と頸部交感神経幹に由来する交感神経性血管収縮線維 (図1-C) による自律神経の二重支配を受けていることが知られている (Izumi, 1995, 1999b; 和泉, 2004a, b; Izumi et al., 2006). 脳神経中に含まれる副交感神経性血管拡張線維の活性化は顎・顔面・口腔領域に急峻な血流増加を誘発し (Izumi & Karita, 1993a; Izumi & Ito, 1998; Mizuta et al., 2000; Izumi et al., 2002; Mizuta et al., 2002; Koeda et al., 2003, 2009; Mizuta & Izumi, 2004; Sakurai et al., 2006), 交感神経性血管収縮線維は持続的なトーンにより同領域の血流の維持に関与していると考えられている (Izumi & Ito, 1998; Izumi, 1999a; Izumi et al., 2004) (図1). したがって, 自律神経系を介する血管反応は顎・顔面・口腔領域の血流調節の基盤を成しており, これらの破綻が同領域の機能障害に密接に関連していると考えられる.

咀嚼筋の血管反応に関しては, 他の顎・顔面・口腔領

域と同様に交感神経性血管収縮線維の存在が報告されている (図1-C) (Alm, 1975; Granstam & Nilsson, 1990; Matsuo et al., 1995). これらの線維の活性化は咀嚼筋の血管にアドレナリン $\alpha$ 受容体を介した血管収縮反応を誘発し, 咀嚼筋の血流減少を招くことが知られている (Granstam & Nilsson, 1990). しかしながら, 咀嚼筋の筋活動時の血流増加に重要と思われる血管拡張反応と自律神経系との関連性については不明な点が多く残されている.

本稿では咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応に関して, これまでの我々の一連の研究 (Ishii et al., 2005, 2007a, b, 2009a, b, 2010; Niioka et al., 2009a, b; Sudo et al., 2009) によって明らかにされたラットの咀嚼筋における (i) 副交感神経性血管拡張線維の存在, (ii) 脳神経中 (三叉神経や迷走神経) の求心性線維を介して反射的に活性化される副交感神経性血管拡張反応に関わる神経機構 (末梢性及び中枢性), 及び (iii) 交感神経-副腎系の役割について述べるとともに, (iv) それらの生理学的役割と咀嚼機能障害との関連性について考察する.

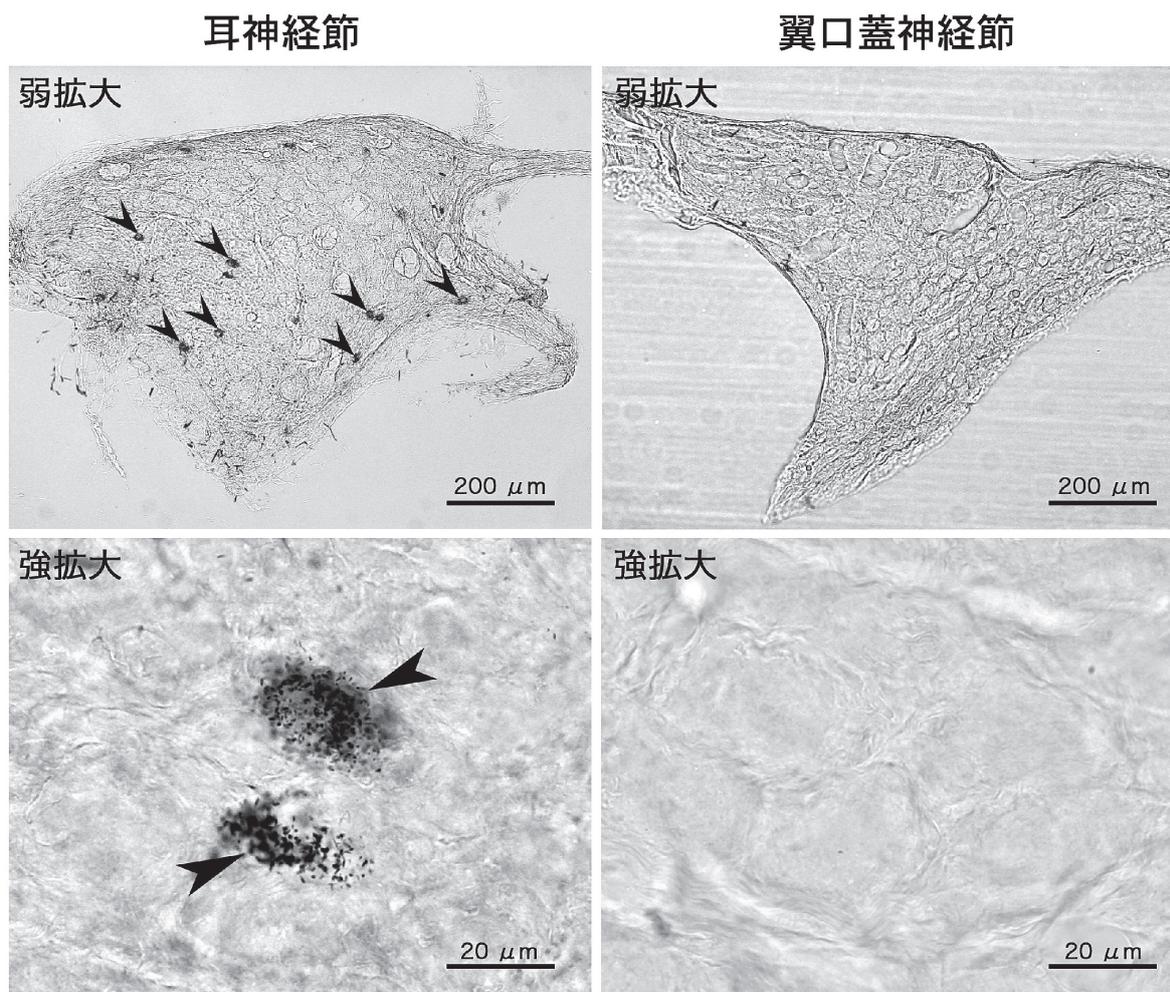


図2 咬筋へのWGA-HRPの注入により逆行性に標識されたニューロン(矢頭)の組織像(耳神経節;左,翼口蓋神経節;右)[Ishiiら(2005)より改変]

## 2. 咀嚼筋の副交感神経性血管拡張線維

### 1) 咀嚼筋の副交感神経支配

顎・顔面・口腔領域の血管を支配する副交感神経性血管拡張線維は、主として舌咽神経(耳神経節;図1)や顔面神経(翼口蓋神経節)に由来することが知られている(Izumi & Karita, 1991, 1992, 1993a; Kaji et al., 1991; Kuchiiwa et al., 1992; Izumi, 1999b, 和泉, 2004a, b). 咀嚼筋における副交感神経線維の存在はネコ(Gibbins et al., 1984)やウサギ(Zhu et al., 1997)の咬筋において免疫組織化学的に報告されているが、それらの機能的な特徴は不明である。ラットの咀嚼筋では副交感神経線維の存在さえ明らかにされていない。そこで、ラットの咬筋を支配する副交感神経線維の有無について軸索輸送性試薬であるWGA-HRP(Ishii et al., 2005)或いはFluorogold(Niioka et al., 2009a; Sudo et al., 2009)を用いて組織化学的に検討した。これらの試薬は注入した組織に分布する神経線維の終末部から回収されて、軸索輸送によりそれらの神経細胞体まで運搬されることから、注入部

位を支配する神経線維の由来(シナプスを越えない)を調べることができる。

ペントバルビタール(50 mg/kg)を用いて麻酔したラットの咬筋の筋腹中央部に5%WGA-HRP(10 μl)を注入した。ラットは48-72時間生存させた後、1.25%グルタルアルデヒドと25%ホルマリン混合固定液(0.1 Mリン酸緩衝, pH 7.4)にて灌流固定した。自律神経節を含む神経及び周囲組織を一塊として30%ショ糖液中で後固定した後、耳神経節と翼口蓋神経節を摘出し、厚さ40-50 μmの連続凍結切片を作製した。得られた切片はテトラメチルベンジジン反応を行って光学顕微鏡を用いて観察した。

図2に示すように、耳神経節には複数のHRPの顆粒を含む細胞体(矢頭)が存在していたが、翼口蓋神経節にはこれらの陽性像が認められなかった。顎二腹筋前腹に2% Fluorogold(1 μl)を注入した場合においても、同様の結果が得られた(Sudo et al., 2009)。これらの結果から、ラットの咀嚼筋には副交感神経線維の神経支配が存在し、その節後線維の細胞体は耳神経節に由来すること

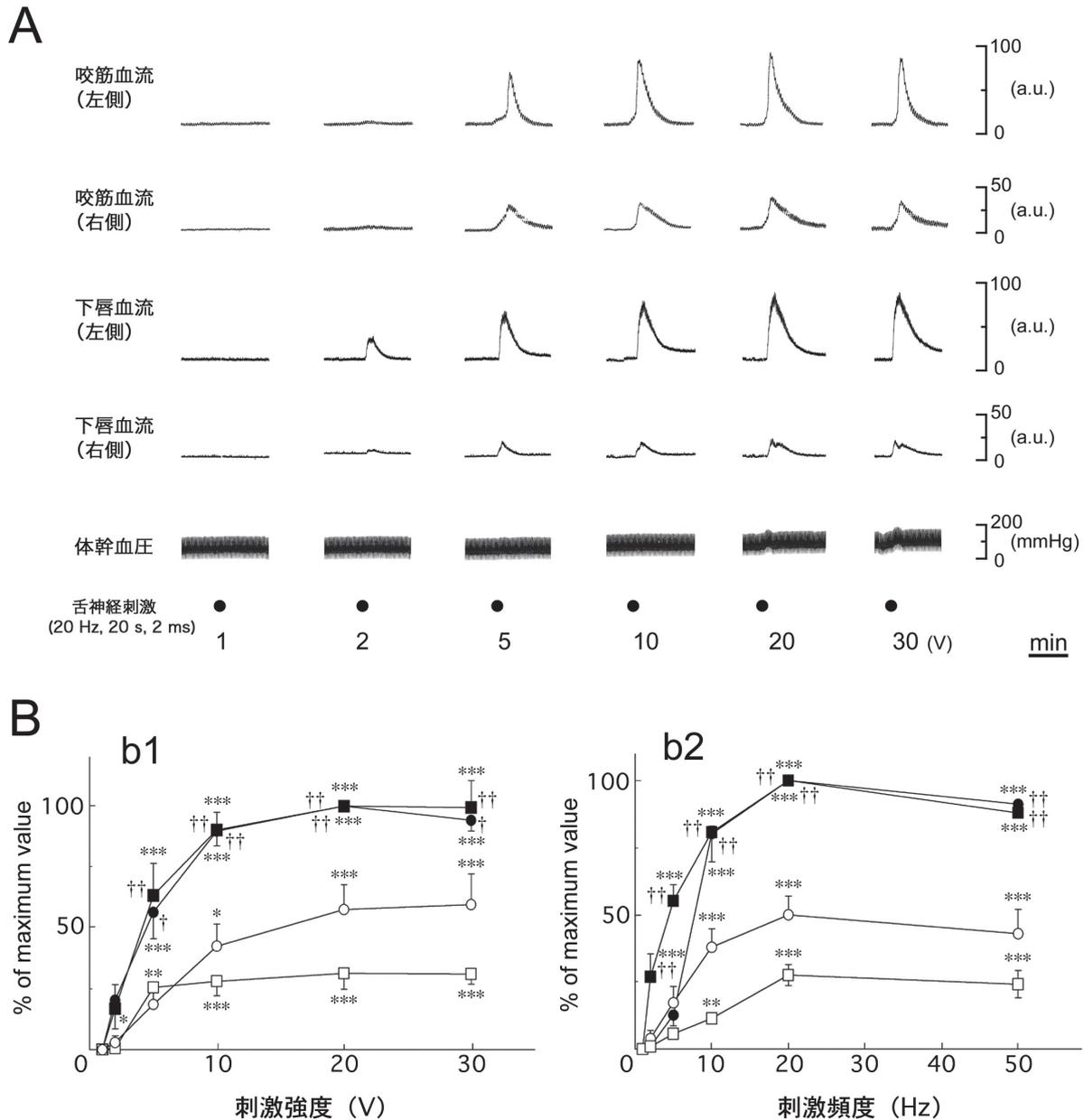


図3 三叉神経の求心性入力が発・顔面・口腔領域の血流と体幹血圧に与える影響

(A) 舌神経(左側)の中樞性の電気刺激(●)で生じる咬筋及び下唇の血流変化と体幹血圧の変化。(B) 舌神経の刺激強度(b1, 1-30 V)及び刺激頻度(b2, 1-50 Hz)と咬筋(●, ○)及び下唇(■, □)の血流量との関係(左側;黒, 右側;白). 舌神経の求心性刺激で生じる血流増加量の最大値を100%とした. a.u., arbitrary units. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs. 基準値(1 Hz及び1 Vの舌神経刺激に対するそれぞれの血流量). † $p < 0.01$ , †† $p < 0.001$ , 咬筋血流量 vs. 下唇血流量. [Ishiiら(2005)より改変]

が明らかになった(図1-点線).

## 2) 咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応

咀嚼筋における血管拡張線維の存在は, 生理学的及び薬理学的的手法を用いた実験により示唆されている(Faraci et al., 1986; Kuo et al., 1995). Faraciら(1986)は, ピククリンやペンチレンテトラゾールの投与によって生じるてんかん様発作はラットの咬筋及び側頭筋に非コリン作動性血管拡張反応を誘発することを報告している. また, Kuoら(1995)は脳幹のdorsal facial areaの電気刺激がネコの咬筋にアトロピン感受性の血管拡張反応

を誘発することを明らかにし, 咀嚼筋におけるコリン作動性血管拡張線維の存在を示唆している. しかしながら, これら血管拡張反応に対する副交感神経系の関与については明確にされていない. そこで, これまでの我々の研究(Izumi & Karita, 1993a; Izumi & Ito, 1998; Mizuta et al., 2000; Izumi et al., 2002; Mizuta et al., 2002; Koeda et al., 2003, 2009; Mizuta & Izumi, 2004; Sakurai et al., 2006)によって確立された三叉神経の求心性刺激(図1-刺激)で副交感神経性血管拡張線維を活性化する方法(三叉神経-副交感神経反射; 図1-太矢印)を用いて, 咬筋に副交感神経性血管拡張反応を介する血流増加

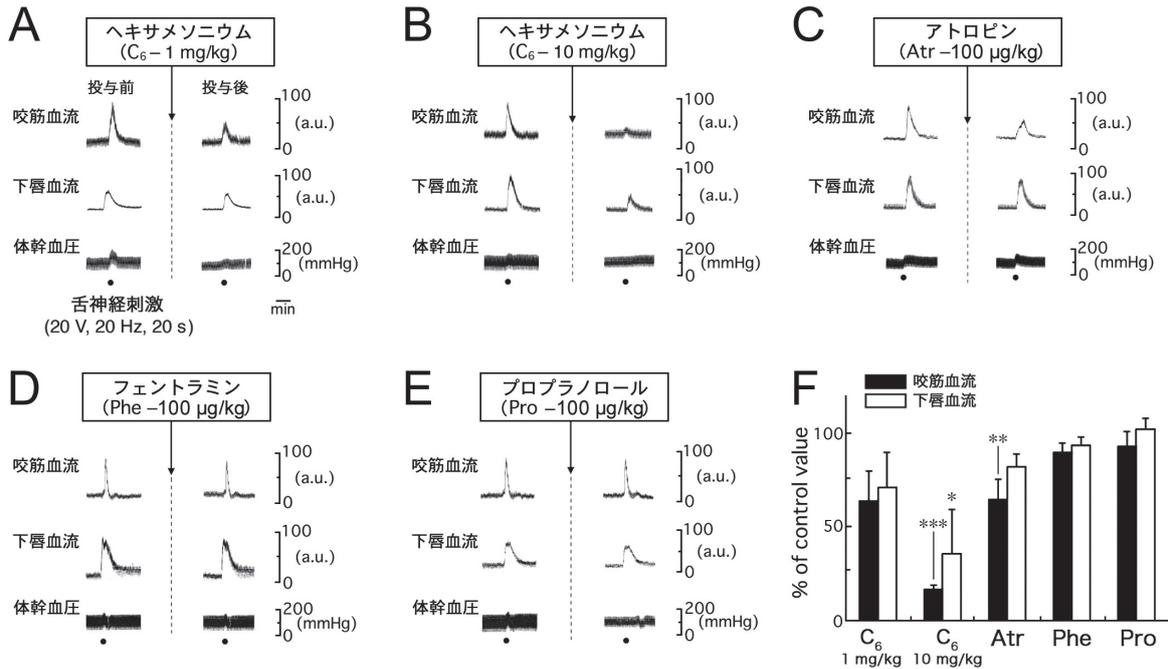


図4 自律神経遮断薬が舌神経の求心性刺激で生じる咬筋及び下唇の血流増加と体幹血圧に与える影響  
 ヘキサメソニウム (C<sub>6</sub>; A, B), アトロピン (Atr; C), フェントラミン (Phe; D), 及びプロプラノロール (Pro; E) の静脈内投与が舌神経の求心性刺激 (●) で生じる咬筋及び下唇の血流増加 (同側) と体幹血圧に与える影響. (F) 各遮断薬の投与後に舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加量. 各遮断薬の投与前に舌神経刺激で生じるそれぞれの血流増加量をコントロールとした (control). \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs. control. [Ishiiら (2005) より改変]

が生じるか否かについて検討した (Ishii et al., 2005). 本法は脳幹の諸神経核を介して反射的に副交感神経線維を活性化することから (図1), 従来の直接的な神経刺激法では困難であった副交感神経線維の単独作用を生理的条件下にて効率的に観察することが可能である. また, 刺激時に伴う咀嚼筋及びそれらの周囲組織 (血管や神経など) に対する侵襲も殆どないことから, 極めて安定した血管反応の記録を可能としている.

ラットはウレタン (1 g/kg) により麻酔して筋弛緩剤で非動化した後, 人工呼吸器を用いて管理した. 体幹血圧は大腿動脈から観血的に記録し, 諸種の薬物は大腿静脈に挿入したカテーテルから投与した. 咬筋及び下唇の血流量は, レーザードップラー血流計を用いて測定した (図1). 三叉神経の求心性刺激は, 下顎神経の分枝である舌神経の中枢性の電気刺激を用いた (図1-刺激). 下唇の血流は舌神経の求心性刺激で副交感神経性血管拡張反応を介して増加することが報告されているので (Koeda et al., 2003), コントロールとして同時記録した (図1, 3). また, 全ての実験は刺激に先立って両側の頸部交感神経幹と迷走神経を頸部で切断し, これらの影響を完全に除去した状態で行われた.

図3Aは, 舌神経 (左側) の求心性刺激で生じる咬筋及び下唇の血流変化と体幹血圧の変化を示している. 舌神経の求心性刺激は刺激強度 (1-30 V; 図3B-b1) と刺激頻度 (1-50 Hz; 図3B-b2) に依存した一過性の

咬筋及び下唇の血流増加を誘発し, これらの血流増加は20 V及び20 Hzで最大値に達した (図3). 以降の舌神経の求心性刺激は, この閾上刺激 (20 V, 20 Hz, 20 s, 2 ms) を用いて行った. これらの血流増加は (1) 刺激側と同側が反対側よりも常に大きい及び (2) 体幹血圧の変化に非依存的に生じることから (図3A), 体幹血圧の上昇に伴う2次的な反応ではなく, 血管拡張反応によって生じていることが明らかになった.

舌神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は自律神経節遮断薬 (ヘキサメソニウム; 図4A, B) の静脈内投与によって濃度依存性 (1-10 mg/kg) に抑制された (図4F). これは, 咬筋の血管拡張反応は自律神経系を介して生じていることを示している. また, この血流増加はムスカリン受容体遮断薬 (アトロピン, 100 µg/kg; 図4C) の投与により有意に抑制されたが, アドレナリンα及びβ受容体遮断薬 (フェントラミン及びプロプラノロール, 100 µg/kg; 図4D, E) の投与では影響を受けなかった (図4F). これらの結果は, 舌神経の求心性刺激で生じる咬筋の血管拡張反応に対する交感神経系の関与を否定するとともに, この血管拡張反応が副交感神経系を介した反応であることを示唆している. 最近, オトガイ神経の求心性刺激で生じる顎二腹筋前腹の血流増加においても, 同様の結果が得られている (Sudo et al., 2009). 以上より, 三叉神経の求心性刺激で誘発される咀嚼筋の血流増加は, 咀嚼筋の血管を支配す

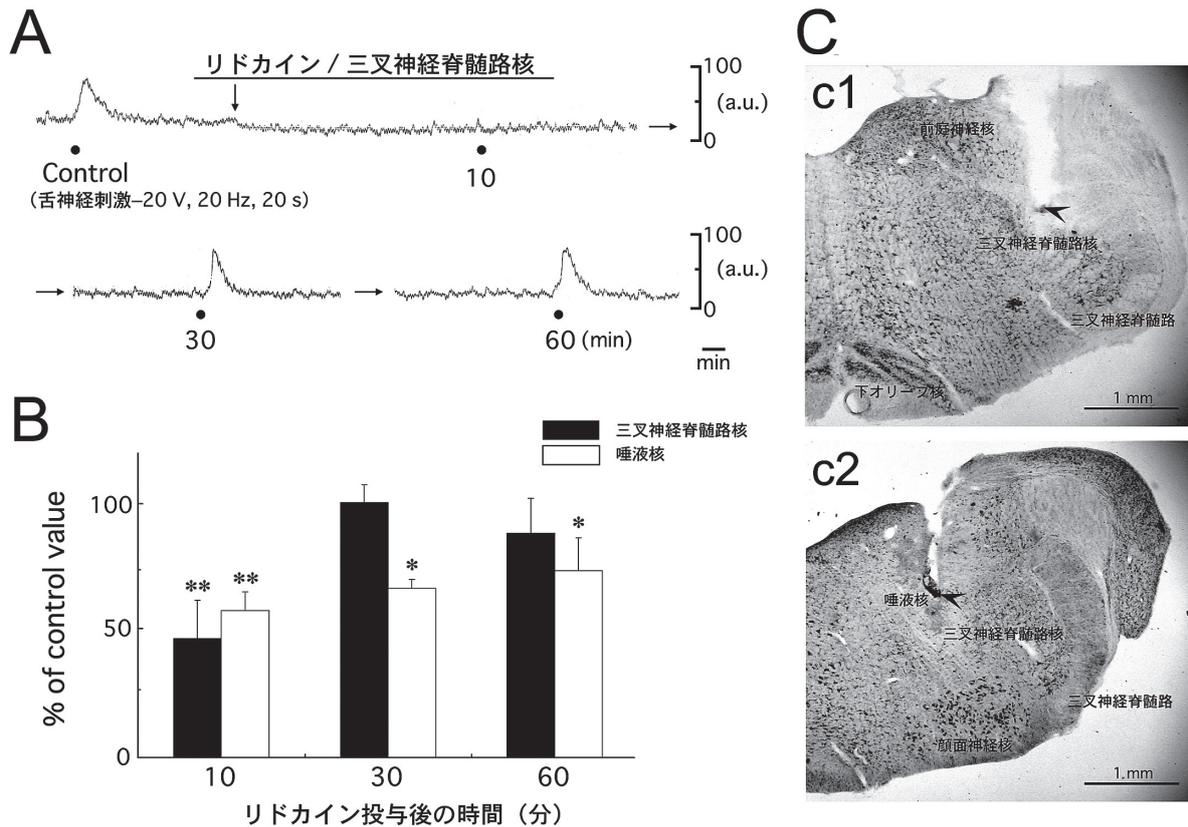


図5 脳幹の神経核に対する局所麻酔薬（リドカイン）の微量注入が舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加に与える影響

(A) 三叉神経脊髄路核に対する4%リドカインの微量注入（0.3  $\mu$ l/site）が舌神経の求心性刺激（●）で生じる咬筋の血流増加（同側）に与える影響。(B) 三叉神経脊髄路核（黒棒）及び唾液核（白棒）に対するリドカインの微量注入後に舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加量の経時的変化（10-60 min）。リドカインの投与前に舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした（control）。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  vs. control. (C) 三叉神経脊髄路核（c1）及び唾液核（c2）における微量注入部位（矢頭）の組織像（チオニン染色）。[Ishiiら（2005）より改変]

る副交感神経性血管拡張線維の活性化によって生じることが示唆される。

### 3. 咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応に関わる神経機構

#### 1) 末梢性神経機構

副交感神経性血管拡張線維はアトロピンにより抑制されるか否かによって、コリン作動性と非コリン作動性の節後線維に分類される（Izumi, 1999b；和泉, 2004a, b）。下唇（Izumi & Karita, 1992）や歯肉（Izumi et al., 1990；Izumi & Karita, 1991）に誘発される副交感神経性血管拡張反応はアトロピンで殆ど抑制されないことから、これらの器官の血流増加は非コリン作動性副交感神経性血管拡張線維が中心的な役割を担っていると考えられている。これらの線維の神経伝達物質としては、生理学・薬理的（Lundberg et al., 1980, 1981；Goadsby & MacDonald, 1985；Beattie & Connor, 1994）及び組織化学的（Lundberg et al., 1980, 1981；Gibbins et al., 1984；Leblanc et al., 1987；Kaji et al., 1988；Hardebo et al., 1992）な研究から、vasoactive intestinal polypeptide（VIP）が重要であると示唆されている。また、Andersonら（2006）

はラットの顎下腺の副交感神経性血管拡張反応はタキキニンレセプター（サブスタンスPの受容体）のアンタゴニストであるスパンタイドIの投与により濃度依存性に抑制されることを報告しており、顎・顔面・口腔領域の非コリン作動性副交感神経性血管拡張反応に対するサブスタンスPの関与を示唆している。

三叉神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は、アトロピンによって40-50%有意に抑制された（図4F）。これは、咬筋の副交感神経性血管拡張反応は顎・顔面・口腔領域の他の部位の血管とは異なり、コリン及び非コリン作動性の両線維によって調節されていることを示唆している。咬筋の非コリン作動性副交感神経性血管拡張反応の神経機構については不明な点が多く残されている。しかしながら、最近の我々の研究（Nioka et al., 2009a）は（1）VIPの免疫陽性像が耳神経節や咬筋の血管周囲に存在する及び（2）VIPの静脈内投与は咬筋に血管拡張反応を誘発することを明らかにし、VIPが咬筋の非コリン作動性副交感神経性血管拡張反応に関与していることを示唆している。

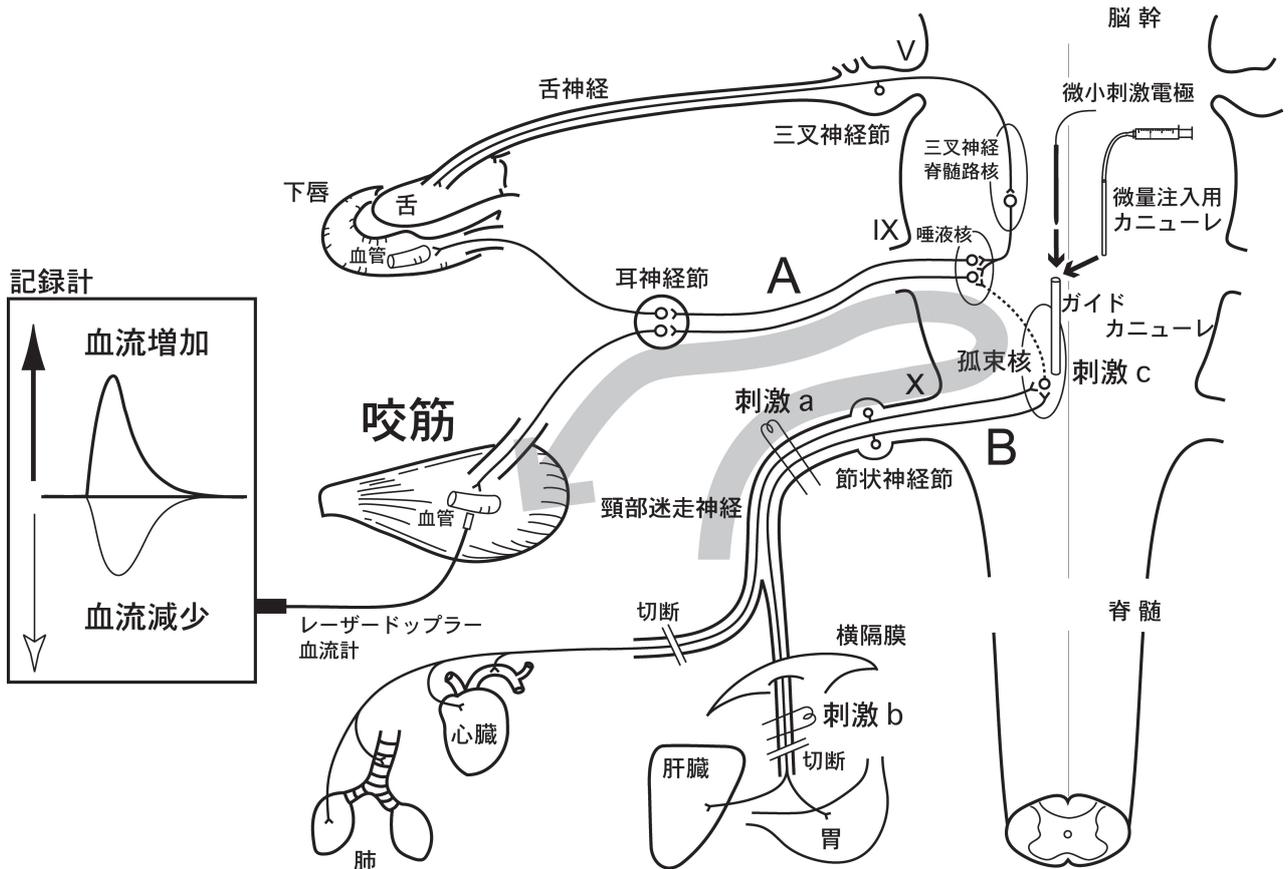


図6 咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応の誘発に関与することが予想される(太矢印)内臓求心性線維とその投射核である孤束核の模式図 (A) 咬筋及び下唇の血管を支配する副交感神経性血管拡張線維. (B) 頸部迷走神経に含まれる内臓求心性線維. [Ishiiら (2010) より改変]

2) 中枢性神経機構

舌神経中の一次感覚神経線維は、主に脳幹の三叉神経脊髄路核(図1)と孤束核(図6)に投射することが知られている(Imbe et al., 1999; Sakurai et al., 2006). 三叉神経脊髄路核は顎・顔面・口腔領域の痛覚、温度覚及び触圧覚に関連し、孤束核は主として味覚の発現に関与すると考えられている(Blessing, 1997; Izumi, 1999b). 舌神経の求心性刺激で生じる口唇(Izumi et al., 2002; Mizuta et al., 2002)や口蓋(Mizuta & Izumi, 2004)の血管拡張反応は三叉神経脊髄路核に対するリドカイン(局所麻酔薬)或いはカイニン酸(神経細胞体のみを不可逆的に破壊する)の微量注入によって抑制されることから、三叉神経脊髄路核は三叉神経入力を介する副交感神経性血管拡張反応の投射核として重要であると示唆されている(図1). また、三叉神経脊髄路核は吻側亜核、中間亜核及び尾側亜核に大別されるが、c-Fos発現(Sakurai et al., 2006)或いは各亜核の微小電気刺激(Koeda et al., 2009)を用いたこれまでの我々の研究により、中間亜核と尾側亜核の移行部に局在するニューロンがこれら血管拡張反応に重要な役割を果たしていることが示唆されている. さらに、これらの副交感神経性血管拡張反応は(1)唾液核に対するリドカインやカイニ

ン酸の微量注入(Izumi et al., 2002; Mizuta et al., 2002; Mizuta & Izumi, 2004; 和泉, 2004a, b)或いは(2)舌咽神経根(唾液核に起始する副交感神経節前線維を含む)(図1-IX)の切断(Izumi & Karita, 1992)によって抑制されることから、唾液核は副交感神経性血管拡張線維の節前線維の起始核として重要であると考えられている(図1). そこで、咬筋の三叉神経入力を介する副交感神経性血管拡張反応に対するこれらの神経核の役割を明らかにするために、三叉神経脊髄路核及び唾液核に対するリドカインの微量注入が舌神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加に与える影響について検討した(Ishii et al., 2005).

ラットは腹臥位にて脳定位固定装置に固定し、後頭骨と頭頂間骨の一部を電気エンジンを用いて切削・除去した. 硬膜とクモ膜を除去し、小脳及び脳幹(延髄)の背側部を露出させた(図9A-上). 微量注入に用いるカニューレ(内径0.3 mm)は、マイクロマニピレーターにより三叉神経脊髄路核及び唾液核に位置されたガイドカニューレ(内径0.6 mm)に挿入した(図6). それぞれの神経核の位置は脳地図(Paxinos & Watson, 1998)及び予め作製した脳組織切片を参照して同定した. 実験終了後、ラットは10%ホルマリン固定液(0.1 M リン

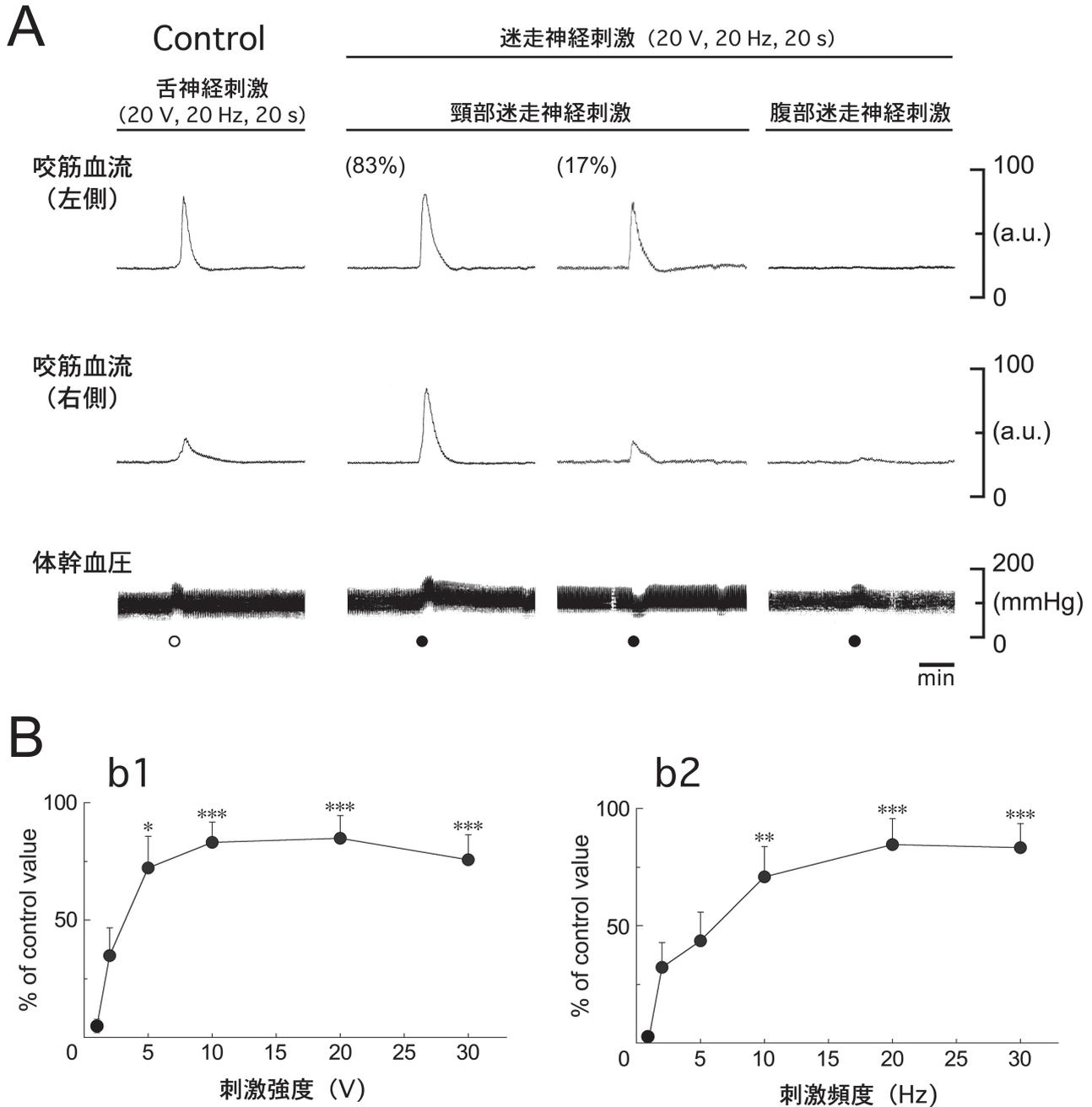


図7 迷走神経の求心性入力に咬筋の血流と体幹血圧に与える影響

(A) 頸部及び腹部迷走神経(左側)の中枢性の電気刺激(●)で生じる咬筋の血流変化と体幹血圧の変化。頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流変化の出現頻度は、記録左上部の括弧内に示されている。(B) 頸部迷走神経の刺激強度(b1, 1-30 V)及び刺激頻度(b2, 1-30 Hz)と咬筋の血流量(同側, ●)との関係。舌神経の求心性刺激(○)で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした(control)。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs. 基準値(1 Hz及び1 Vの頸部迷走神経の求心性刺激に対する咬筋の血流量)。[Ishiiら(2010)より改変]

酸緩衝, pH 7.4)にて灌流固定した。摘出した脳幹は30%シヨ糖液中で後固定した後、厚さ50  $\mu\text{m}$ の連続凍結切片を作製した。得られた切片はチオニン染色を行って、光学顕微鏡により注入部位の確認に用いた。

三叉神経脊髄路核に対する4%リドカインの微量注入(0.3  $\mu\text{l}/\text{site}$ )は舌神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加を可逆的に有意に抑制した(図5A, B)。また、この血流増加は唾液核に対するリドカインの微量注入でも有意に抑制された(図5B)。なお、これらの微量注入

部位がそれぞれの神経核内に局在していることを組織化学的に確認できた(図5C)。これらの結果から、三叉神経脊髄路核及び唾液核は咬筋の三叉神経入力を介する副交感神経性血管拡張反応の誘発においても重要な役割を果たしていることが示唆される。

三叉神経入力を介する副交感神経性血管拡張反応と孤束核との明確な関連性は明らかにされていない。しかしながら、孤束核は味覚神経線維に加えて頸部(食道や気道)、胸部(心臓や肺)及び腹部(胃消化器系)からの

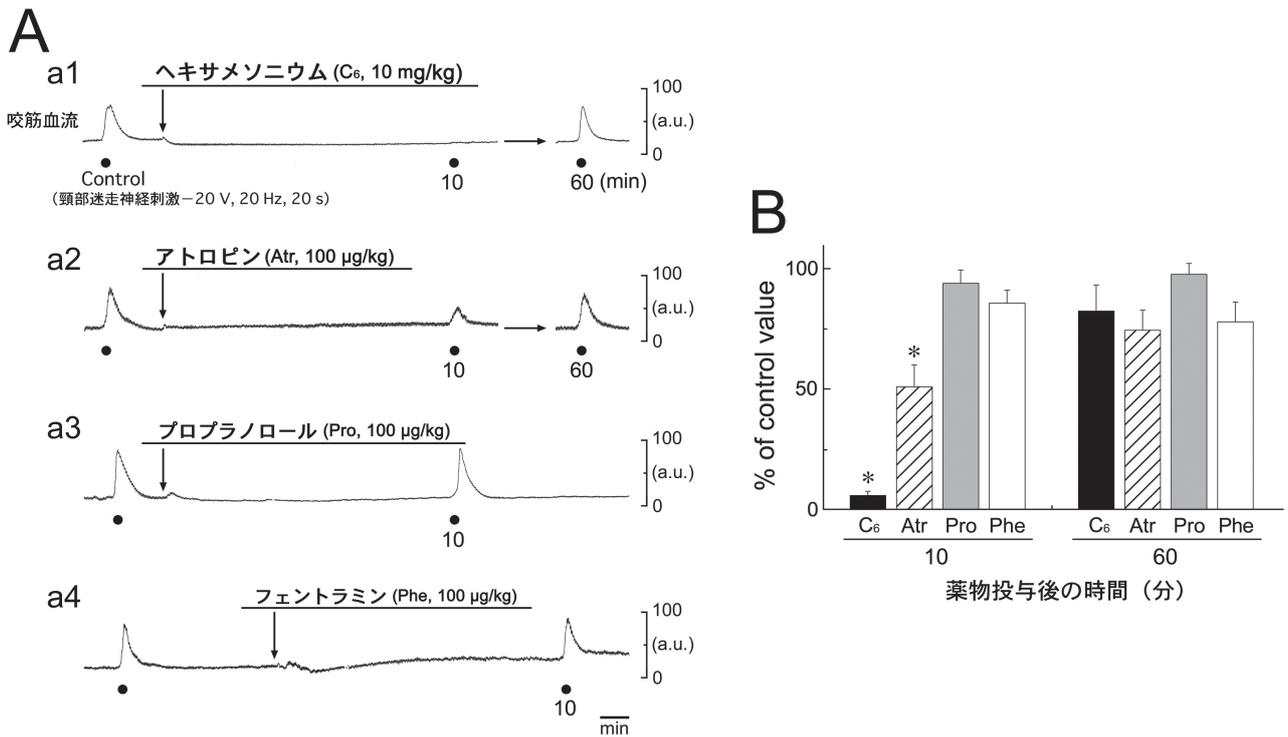


図8 自律神経遮断薬が頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加に与える影響 (A) ヘキサメソニウム (C<sub>6</sub>; a1), アトロピン (Atr; a2), プロプラノロール (Pro; a3), 及びフェントラミン (Phe; a4) の静脈内投与が頸部迷走神経の求心性刺激 (●) で生じる咬筋の血流増加 (同側) に与える影響. (B) 各遮断薬の投与後に頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流増加量の経時的変化 (10-60 min). 各遮断薬の投与前に頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした (control). \*p<0.001 vs. control. [Ishiiら (2010) より改変]

内臓求心性線維の投射を受けており (Paintal, 1973; Berthoud & Neuhuber, 2000) (図6), これらの求心性入力 は中枢神経系の活性化に極めて有用であることが知られている (Uthman et al., 1993; Schachter & Saper, 1998). これまでに, 我々は頸部迷走神経の求心性刺激 (図6 -刺激a) が下唇に副交感神経性血管拡張反応を介する血流増加を誘発することを報告しており (Izumi & Karita, 1993b), 内臓求心性入力は顎・顔面・口腔領域の副交感神経性血管拡張反応の誘発に重要であることを示唆している. しかしながら, これらの中枢性神経機構は明らかにされていない. また, 内臓求心性線維の活性化が咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応を誘発するか否かも不明である (図6 -太矢印). そこで, 内臓求心性入力の咀嚼筋の血流調節における役割とそれらに関わる神経機構を明らかにするために, 迷走神経の内臓求心性線維 (頸部と腹部) とそれらの主たる投射核である孤束核 (Kalia & Sullivan, 1982; Hamilton & Norgren, 1984; Berthoud & Neuhuber, 2000) の活性化が咀嚼筋の血流に与える影響について検討した (Ishii et al., 2010).

図7は頸部迷走神経 (図6 -刺激a) 或いは腹部迷走神経 (図6 -刺激b) を中枢性に電気刺激した時に生じる咬筋の血流変化と体幹血圧の変化を示している. 頸部迷走神経の求心性刺激は刺激強度 (1-30 V; 図7 B-b1) と

刺激頻度 (1-30 Hz; 図7 B-b2) に依存した咬筋の血流増加を誘発し, これらの血流増加は20 V及び20 Hzで最大値に達した (図7 B). 以降の頸部迷走神経の求心性刺激は, この閾上刺激 (20 V, 20 Hz, 20 s, 2 ms) を用いて行った. これらの血流増加は体幹血圧の変化に非依存的に生じることから (図7 A), 咬筋における血管拡張反応によって生じていることは明らかである. 一方, 腹部迷走神経の求心性刺激は咬筋の血流に影響を与えなかった (図7 A). 本実験における頸部迷走神経の求心性刺激は上喉頭神経が分枝する部位よりも末梢側 (咽頭, 喉頭及び気管への分枝を含まない) で行っていることを考慮すると, 迷走神経の内臓求心性入力を介する咬筋の血管拡張反応には腹部 (胃消化器系) よりも胸部 (循環器や呼吸器系) からの入力が必要であることが示唆される. また, 三叉神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は同側優位に誘発されるのに対して, 迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は大部分 (83%) が両側性に生じた (図7 A). これらの差違は, 三叉神経と迷走神経の脳幹への投射様式の違いに基づいていることが推測される. なぜならば, 三叉神経の求心性入力は主に片側性に三叉神経脊髄路核に投射されるのに対して (Mizuta et al., 2002; Sakurai et al., 2006), 迷走神経の求心性入力は両側性に孤束核に投射されるからで

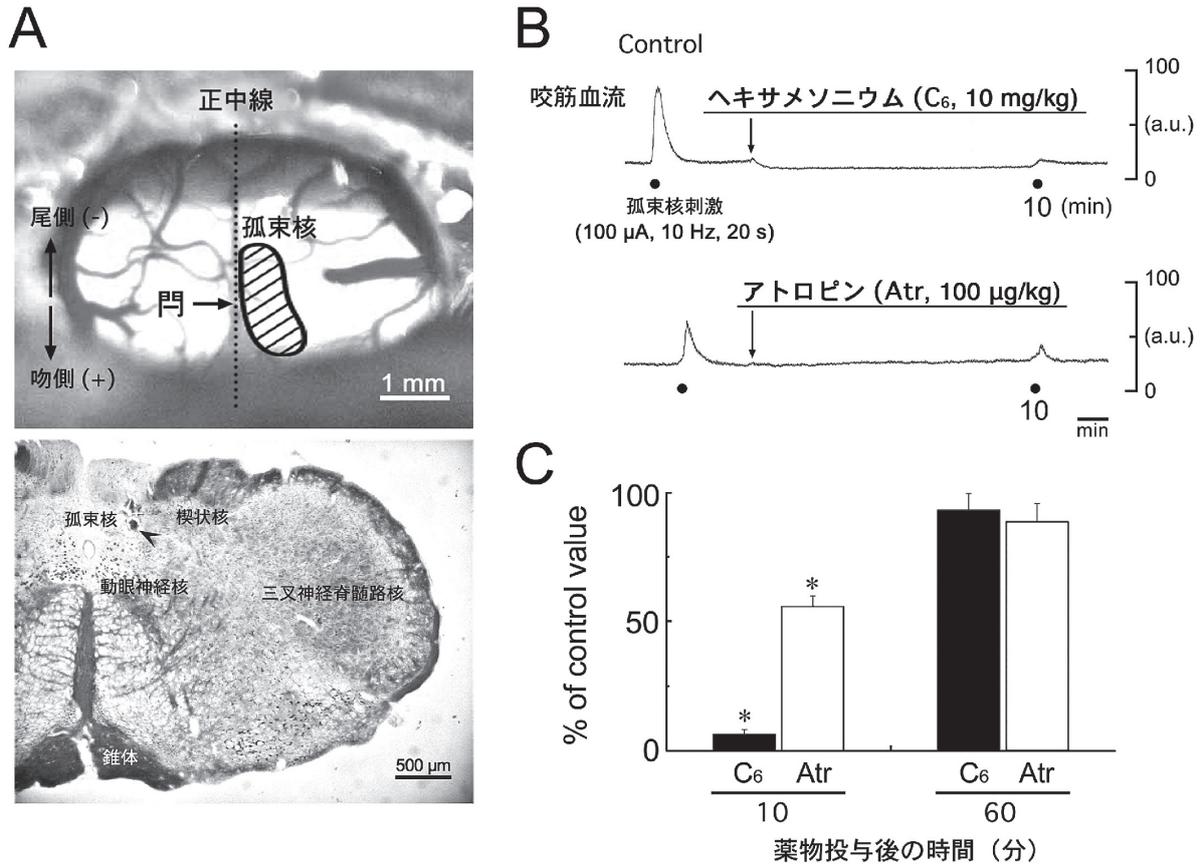


図9 孤束核の微小電気刺激が咬筋の血流に与える影響

(A) 後頭骨切除後の脳幹の背側面観(上)と微小電気刺激部位(矢頭)の組織像(下)。(B) ヘキサメソニウム(C<sub>6</sub>)とアトロピン(Atr)の静脈内投与が孤束核の微小電気刺激(●)で生じる咬筋の血流増加に与える影響。(C) 両遮断薬の投与後に孤束核の電気刺激で生じる咬筋の血流増加量の経時変化(10-60 min)。両遮断薬の投与前に孤束核刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした(control)。\* $p < 0.001$  vs. control. [Ishiiら(2010)より改変]

ある(Kalia & Sullivan, 1982; Hamilton & Norgren, 1984)。

図8に示すように、頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加はヘキサメソニウム及びアトロピンの静脈内投与で可逆的に有意に抑制されたが(図8 A-a1, a2, B)、プロプラノロール及びフェントラミンの投与では影響を受けなかった(図8 A-a3, a4, B)。これは、頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は、咬筋の血管を支配する副交感神経性血管拡張線維の活性化によって生じていることを示唆している。

孤束核(門から吻側-1.0-1.0 mm, 正中から外側0-1.0 mm; 図9 A-上)の微小電気刺激(50-100  $\mu$ A, 5-10 Hz, 20 s; 図6-刺激c)は咬筋に顕著な血流増加を誘発し、この血流増加はヘキサメソニウム及びアトロピンの静脈内投与で可逆的に有意に抑制された(図9 B, C)。また、これらの刺激部位が孤束核に局在していることを組織化学的に確認できた(図9 A-下)。したがって、孤束核は咬筋の副交感神経性血管拡張線維の活性化に関与することが示唆されるが、微小電気刺激は神経核内とその周囲の神経細胞体及び神経線維を興奮させてし

まう可能性があることから、本法では孤束核に近接する神経核群の影響を完全に否定することはできない。そこで、咬筋の副交感神経性血管拡張線維の活性化に関わるニューロンの細胞体が孤束核に局在しているか否かを明確にするために、神経細胞体だけに作用する(i)興奮性神経伝達物質(グルタミン酸)の孤束核に対する微量注入が咬筋の血流に与える影響と(ii)抑制性神経伝達物質(ムシモール, GABA<sub>A</sub>受容体のアゴニスト)の微量注入が頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加に与える影響について検討した(Ishii et al., 2010)。

孤束核に対する薬物の微量注入は、予め微小電気刺激で咬筋の血流増加が誘発された部位について行われた(図10A-a1)。微小刺激電極と微量注入に用いるカニューレは同じ長さを有していることから、ガイドカニューレを介して両者を交換することで極めて限局した脳幹の同一部位に対して電気刺激と微量注入を行うことが可能である(図6)。微量注入(50 nl/site)には0.5  $\mu$ lのハルトンシリンジを用いた。なお、同量の生理的食塩水をコントロールとして用い、これらの微量注入が咬筋の血流動態及び体幹血圧に影響を与えないことを予め確かめ

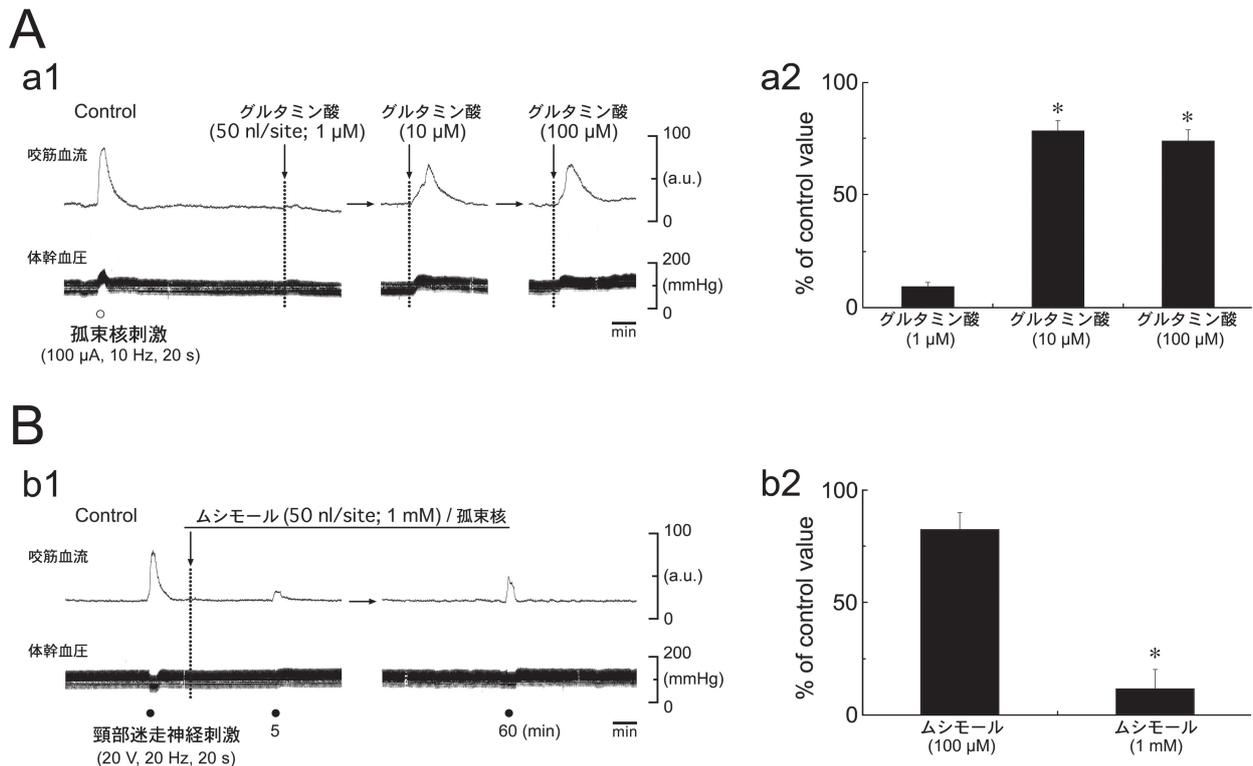


図10 孤束核に対する薬物の微量注入が咬筋の血流と体幹血圧に与える影響

(A) グルタミン酸 (1-100 μM) の微量注入 (50 nl/site) で生じる咬筋の血流変化 (a1) とグルタミン酸の注入濃度と咬筋の血流増加量との関係 (a2). 孤束核の微小電気刺激 (○) で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした (control). \* $p < 0.001$  vs. 1 μM. (B) ムシモール (100 μM, 1 mM) の微量注入が頸部迷走神経の求心性刺激 (●) で生じる咬筋の血流増加に与える影響 (b1) とムシモールの注入濃度と頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流増加量との関係 (b2). ムシモールの投与前に頸部迷走神経刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした (control). \* $p < 0.001$  vs. control. [Ishiiら (2010) より改変]

た。

孤束核に対するグルタミン酸の微量注入 (50 nl/site) は濃度依存性 (1-100 μM) に咬筋の血流増加を誘発した (図10A). また, 頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血流増加は孤束核に対するムシモール (1 mM) の微量注入 (50 nl/site) で顕著に抑制された (図10B). これらの結果は, 頸部迷走神経の求心性刺激で生じる咬筋の血管拡張反応は孤束核に位置する介在ニューロンの活性化によって生じていることを示している. さらに, 孤束核周囲の楔状核や動眼神経核 (図9A-下) に対するこれらの薬物の微量注入は咬筋の血流動態及び体幹血圧に全く影響を与えないことから, 微量注入液の拡散による他の神経核に対する影響も無視出来るものと考えられる. 以上より, 孤束核を経由する迷走神経の内臓求心性入力, 咬筋の副交感神経性血管拡張反応に密接に関わることが示唆される.

#### 4. 交感神経-副腎系の活性化により誘発される咀嚼筋の血管拡張反応

これまで述べたように, 副交感神経系は咀嚼筋に血管拡張反応を介した急峻な血流増加を誘発することから, 咀嚼筋における血流の促進に重要であると考えられる.

一方, 頸部交感神経 (図11B) の電気刺激は常に咬筋に血管収縮反応による血流減少を誘発することから (Alm, 1975; Granstam & Nilsson, 1990; Matsuo et al., 1995; Ishii et al., 2005, 2007b), 交感神経系は咀嚼筋の血流に対して抑制的に作用すると考えられる. ところが, 一方で寒冷刺激による交感神経緊張状態は, 咀嚼筋に血流増加を誘発することが報告されている (Maekawa et al., 1998). 交感神経緊張状態では心臓や全身の血管を支配する交感神経線維の活動が亢進するとともに, 交感神経-副腎系の活性化によって副腎髄質から末梢循環へのカテコラミンの分泌が促進することが知られている (Popper et al., 1977; Kumakura et al., 1988; Herd, 1991; Vollmer et al., 2000). 分泌されたカテコラミンは循環器系 (心臓と全身の末梢血管) の体液性調節に重要であると考えられている (Celander, 1954; Herd, 1991). したがって, 交感神経-副腎系を介して分泌された循環カテコラミンが交感神経緊張状態に認められる咀嚼筋の血流増加に関与していると予想されるが, 顎・顔面・口腔領域において自律神経系を介して体液性に誘発される血管拡張反応の報告はない. そこで, 咀嚼筋の血流調節における交感神経-副腎系の役割 (図11-太矢印) を明らかにするために, カテコラミン (アドレナリンとノルアドレ

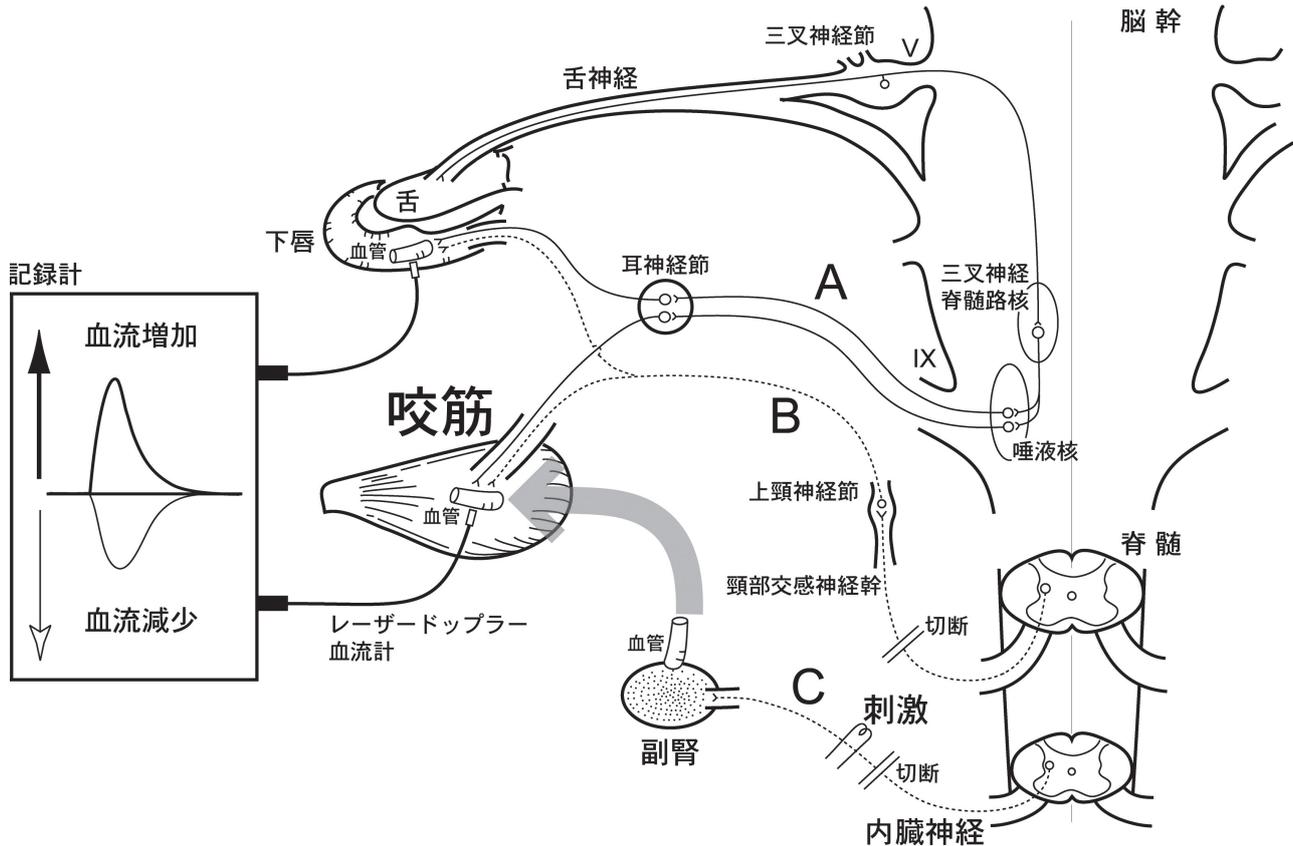


図11 咀嚼筋の血流調節に関する自律神経線維と体液性の血管拡張反応に関わることが予想される (太矢印) 交感神経-副腎系の模式図。咬筋及び下唇の血管を支配する副交感神経性血管拡張線維 (A) と交感神経性血管収縮線維 (B)、(C) 副腎髓質を支配する内臓神経中の交感神経節前線維。[Ishiiら (2009a) より改変]

ナリン) の静脈内投与或いは交感神経-副腎系の活性化により副腎髓質から分泌される循環カテコラミンが咬筋及び下唇の血流に与える影響について検討した (Ishii et al., 2009a)。

咬筋の血流は、アドレナリンの静脈内投与によって濃度依存性 (0.01-1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) に初期の顕著な血流増加とそれに続くわずかな血流減少から成る2相性の変化を示した (図12A-a 1)。しかしながら、アドレナリンの投与は、下唇の血流に対して影響を与えなかった (図12A-a 1, B-b 1)。また、ノルアドレナリンの投与は、いずれの血流に対しても影響を及ぼさなかった (図12A-a 2, B-b 2)。これらの結果は、麻酔下のネコ (Celandier, 1954) やイヌ (Diana et al., 1990) の皮膚及び後肢の筋肉に認められるアドレナリンの投与 (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) で生じる血流変化の結果と一致している。体幹血圧は1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  のカテコラミンの投与で有意な増加を示したが、咬筋の血流増加は体幹血圧の上昇が認められない0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  のアドレナリンの投与でも誘発された (図12A)。したがって、アドレナリンの静脈内投与で生じる咬筋の血流増加は、咬筋における体液性の血管拡張反応によって生じていることが示唆される。

アドレナリン (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) の静脈内投与で生じる咬筋

の血流増加はヘキサメソニウム (10  $\text{mg}/\text{kg}$ ; 図13A-a 1) 及びアトロピン (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 図13A-a 2) の静脈内前投与で影響されないことから (図13B), この血流増加に対する咬筋の血管を支配する交感神経或いは副交感神経線維の関与は否定された。一方、この血流増加はプロプラノロール (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 13A-a 3) の前投与で有意に抑制され、フェントラミン (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 図13A-a 4) の前投与では影響を受けなかった (図13B)。これらの結果から、循環アドレナリンによる咬筋の血流増加はアドレナリン $\beta$ 受容体を介した咬筋の血管拡張反応に起因していることが示唆される。

ラットの副腎髓質のクローム親和性細胞は内臓神経中に含まれる交感神経節前線維の活性化によって、循環血液中にアドレナリンとノルアドレナリンを4:1の割合で分泌することが知られている (Kumakura et al., 1988; Vollmer et al., 2000)。これは、交感神経-副腎系の活性化によって生じる循環動態の変化は主として循環アドレナリンの作用を反映していることが伺える。そこで、生理的に副腎髓質から分泌されるアドレナリンでも咬筋に血管拡張反応が誘発されるか否かを明らかにするために、副腎髓質を支配する内臓神経中の交感神経節前線維の電気刺激が咬筋の血流に与える影響について検討した

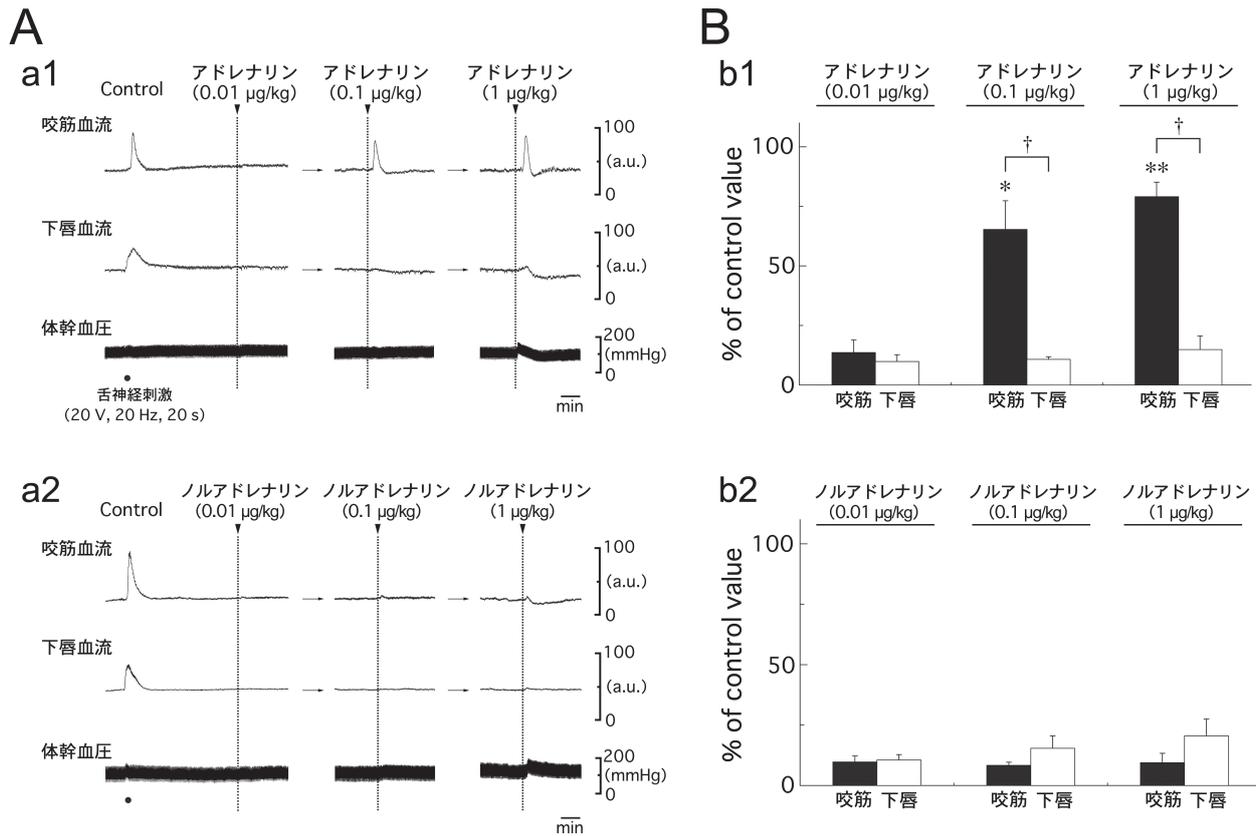


図12 循環カテコラミンが顎・顔面・口腔領域の血流と体幹血圧に与える影響

(A) アドレナリン (a1) とノルアドレナリン (a2) の静脈内投与 (0.01-1 µg/kg) で生じる咬筋及び下唇の血流変化と体幹血圧の変化。(B) アドレナリン (b1) とノルアドレナリン (b2) の投与濃度と咬筋及び下唇の血流量との関係。舌神経の求心性刺激 (●) で生じるそれぞれの血流増加量をコントロールとした (control)。\*p<0.01, \*\*p<0.001 vs. 基準値 (0.01 µg/kgのカテコラミンの投与に対する咬筋の血流量)。†p<0.001,咬筋血流量 vs. 下唇血流量。[Ishiiら (2009a) より改変]

(Ishii et al., 2009a).

ラットは仰臥位にて開腹し、左側副腎とその周囲に分布する血管及び神経を露出させた。副腎髓質を支配する内臓神経は末梢性に電気刺激した (10 V, 1-20 Hz, 1 min) (図11-刺激)。内臓神経の刺激強度 (10 V) 及び刺激時間 (1 min) は、副腎髓質から分泌されるカテコラミンの血中濃度が刺激 (10 V) 開始後20-30秒で最大値に達するという報告 (Kumakura et al., 1988; Vollmer et al., 2000) に基づいて設定された。

内臓神経の末梢性の電気刺激は刺激頻度 (1-20 Hz) に依存した咬筋の血流増加と体幹血圧の上昇を誘発し、これらの変化は10-20 Hzで最大値に達した (図14)。以降の内臓神経の末梢性刺激は、この閾上刺激 (10 V, 20 Hz, 1 min, 2 ms) を用いて行った。この血流増加は (1) 内臓神経の神経活動は諸種の生理的条件下において5-20 Hzの範囲で変化する (Okuma et al., 1995), (2) 内臓神経の末梢性刺激 (10 V, 20 Hz, 1 min) で分泌されるアドレナリンの分泌量 (80 ng/min) (Kumakura et al., 1988; Vollmer et al., 2000) と咬筋の血流増加を誘発するアドレナリンの静脈内投与濃度 (>100 ng/kg; 図12A-a1, B-b1) が近似している、及び (3)

内臓神経の末梢性刺激とアドレナリンの投与で生じる咬筋の血流増加量はほぼ等しいことから、生理的条件下における交感神経-副腎系のはたらきを反映していると考えられる。

Maekawaら (1999) は交感神経緊張状態 (寒冷刺激) で認められる咬筋の血流増加はプロプラノロールの静脈内投与で有意に抑制されることから、この血流増加はアドレナリンβ受容体を介する循環器系の変化によって生じていると報告している。しかしながら、この血流増加が (i) 咬筋の血管拡張反応 (アドレナリンβ<sub>2</sub>受容体) 或いは (ii) 心収縮力の増大 (アドレナリンβ<sub>1</sub>受容体) 及びそれに伴う血圧上昇による2次的な反応に起因しているか否かは明らかにされていない。そこで、交感神経緊張状態における咬筋の血流増加に関連するメカニズムを明らかにするために、交感神経-副腎系の活性化 (内臓神経の末梢性刺激) で生じる咬筋の血流増加に対する選択的アドレナリンβ<sub>1</sub>受容体遮断薬 (アテノロール) と選択的アドレナリンβ<sub>2</sub>受容体遮断薬 (ICI118551) の影響について検討した (Ishii et al., 2009a)。

図15に示すように、内臓神経の末梢性刺激で生じる咬筋の血流増加はICI118551 (0.5 mg/kg) の静脈内投与に

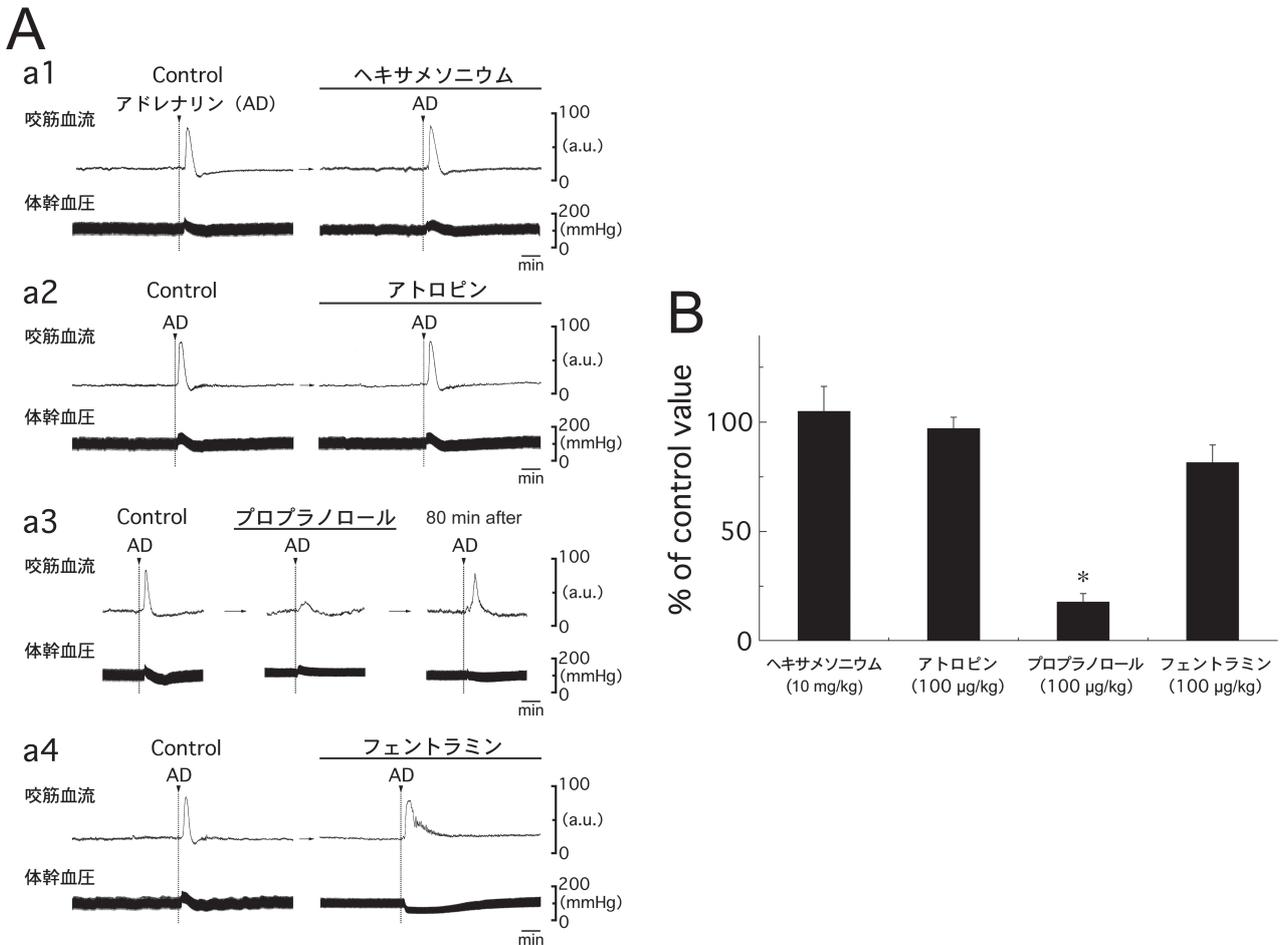


図13 自律神経遮断薬がアドレナリンの静脈内投与で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響

(A) ヘキサメソニウム (a1), アトロピン (a2), プロプラノロール (a3), 及びフェントラミン (a4) の静脈内前投与がアドレナリン (AD) の投与で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響. (B) 各遮断薬の前投与後にアドレナリンの投与で生じる咬筋の血流増加量. 各遮断薬の前投与前にアドレナリンの投与で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした (control). \* $p < 0.001$  vs. control. [Ishii et al. (2009a) より改変]

よって顕著に抑制された (図15A-a1, B). これに対して, アテノロール (1 mg/kg) の投与は咬筋の血流増加に影響を与えなかった (図15A-a2, B). それぞれの薬物の投与後における体幹血圧及び内臓神経の末梢性刺激時の体幹血圧の上昇には, 顕著な差が認められなかった (図15A). したがって, 交感神経緊張状態における咬筋の血流増加は, 交感神経-副腎系の活性化により分泌された循環アドレナリンと咬筋の血管に存在するアドレナリン $\beta_2$ 受容体を介した体液性の血管拡張反応によって生じることが示唆される.

## 5. 咀嚼筋の自律神経性血管拡張反応の生理学的役割と咀嚼機能障害との関連性

### 1) 生理学的役割

骨格筋の血流は, 局所性因子 (酸素や二酸化炭素濃度, カリウムイオン, アセチルコリン, ATP, 及び乳酸など) による調節と神経性調節 (自律神経系) により制御されていると考えられている (Guyton & Hall, 1996). とりわけ, 神経性調節はその急峻な反応ゆえに筋活動時

の血流増加に重要な役割を果たしていると考えられる. ところが, この血流増加に関わる血管拡張線維の存在は体幹及び四肢の筋肉において未だ不透明であり (Guidry & Landis, 2000; Joyner & Halliwill, 2000), 神経性に誘発される血管拡張反応は筋活動時の血流増加において本質的ではないと考えられている (Buckwalter & Clifford, 1999; Reed et al., 2000; Thomas & Segal, 2004). しかしながら, 我々の咀嚼筋の血流調節機構に関する一連の研究 (Ishii et al., 2005, 2007a, b, 2009a, b, 2010; Niioka et al., 2009a, b; Sudo et al., 2009) は咀嚼筋の血流増加においては自律神経系を介して神経性及び体液性に生じる血管拡張反応が重要な役割を果たしていることを示唆しており, 骨格筋における新たな血流増加機構の存在を提唱している (Ishii et al., 2007a). 本研究によって得られた結果とそれらの生理学的役割との関連性は, 以下のように集約することができる.

(1) 咀嚼筋には, 三叉神経や頸部迷走神経の求心性入力によって活性化される副交感神経性血管拡張線維が存在する. この血管拡張線維は体幹や四肢の骨格筋には

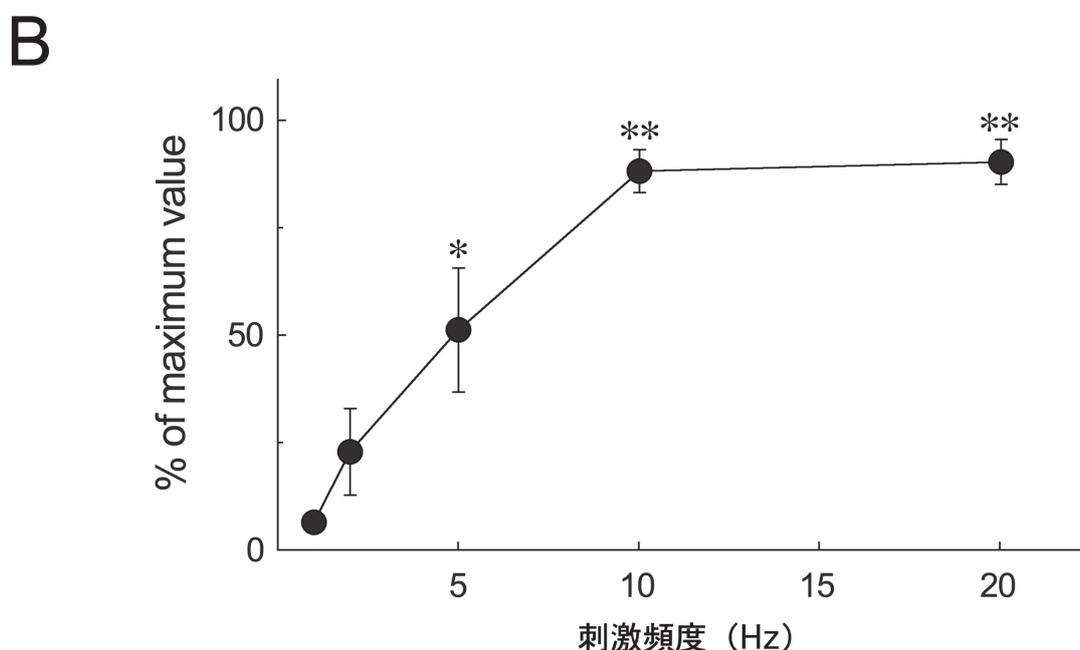
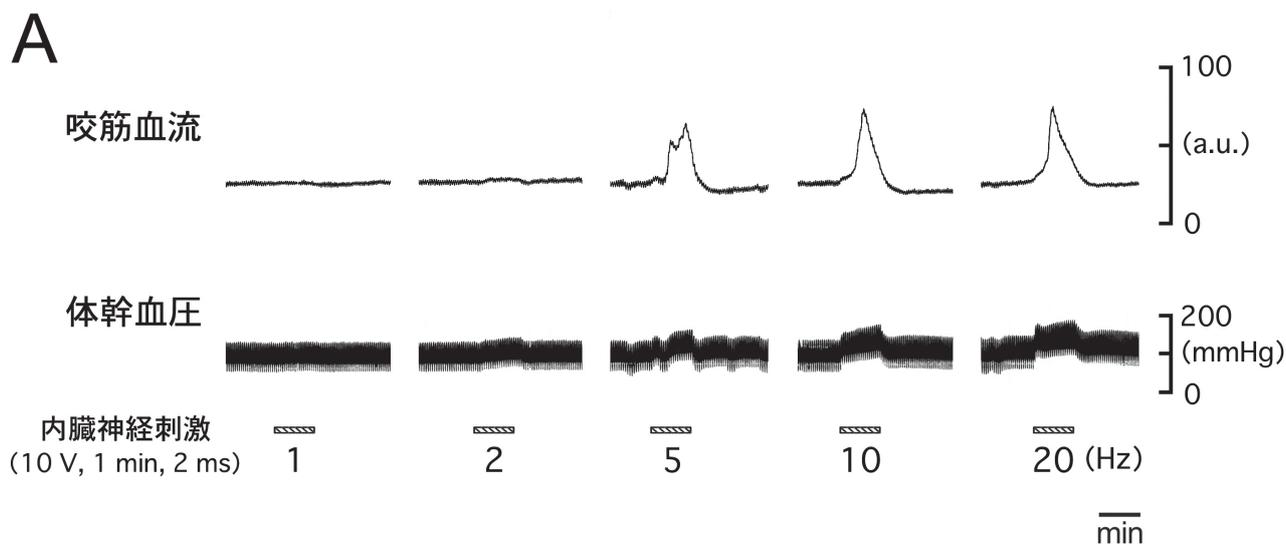


図14 交感神経-副腎系の活性化が咬筋の血流と体幹血圧に与える影響

(A) 内臓神経中の交感神経節前線維 (左側) の末梢性の電気刺激 (斜線棒; 1-20 Hz) で生じる咬筋の血流変化と体幹血圧の変化。(B) 内臓神経の刺激頻度 (1-20 Hz) と咬筋の血流増加量 (●) との関係。内臓神経の末梢性刺激で生じる咬筋の血流増加量の最大値を100%とした。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$  vs. 基準値 (1 Hzの内臓神経刺激に対する咬筋の血流量)。[Ishiiら (2009a) より改変]

存在が認められていないことから、咀嚼筋の機能的特徴に密接に関連していることが予想される。三叉神経の求心路は顎・顔面・口腔領域に分布する体性感覚神経線維が主体であり、特に口腔領域では摂食行動時の円滑な咀嚼運動に不可欠な口腔感覚を発現する (Blessing, 1997; Izumi, 1999b)。したがって、副交感神経性血管拡張線維は食物摂取に伴う触・圧刺激や温度刺激による求心性入力を通じて反射的に活性化され、咀嚼筋の円滑な筋活動に必要な血液の供給に重要な役割を果たしていると考えられる。一方、頸部迷走神経の求心路の大部分は内臓求心性線維によって構成されている (Paintal, 1973; Berthoud & Neuhuber, 2000)。本研究の結果から、腹部

迷走神経 (胃消化器系を支配) の求心性刺激は咀嚼筋の血流に影響を与えないことから (図7A)、特に頸部迷走神経に含まれる心臓や肺に由来する内臓求心性線維が咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応に重要であると推測される (図6)。実際に、動脈圧受容器反射において副交感神経系は脳の血流動態に影響を与えることが報告されており (Talman et al., 1994)、循環器系に由来する内臓求心性入力と副交感神経性血管拡張線維との関連性が示唆されている。また、循環器系からの求心性入力投射される孤束核の2次中継ニューロンにおいて、唾液核の副交感神経節前ニューロンに直接シナプスする介在ニューロンの存在が組織化学的に証明されている (Agas-

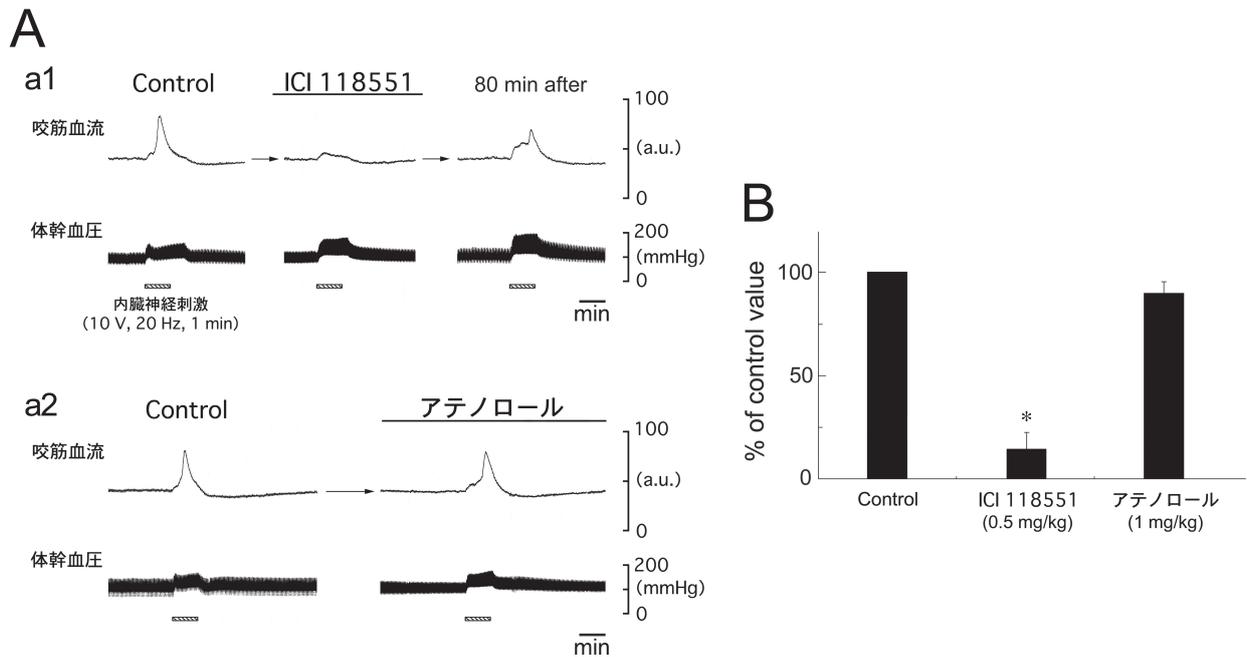


図15 選択的アドレナリン $\beta$ 受容体遮断薬の静脈内投与が内臓神経の末梢性刺激で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響 (A) 選択的アドレナリン $\beta$ 受容体遮断薬 (ICI118551; 0.5 mg/kg) (a1) と $\beta$ 受容体遮断薬 (アテノロール; 1 mg/kg) (a2) の静脈内投与が内臓神経の末梢性刺激 (斜線棒) で生じる咬筋の血流増加と体幹血圧に与える影響. (B) 両遮断薬の投与後に内臓神経刺激で生じる咬筋の血流増加量. 両遮断薬の投与前に内臓神経刺激で生じる咬筋の血流増加量をコントロールとした (control). \* $p < 0.001$  vs. control. [Ishiiら (2009a) より改変]

sandian et al., 2002). これらの知見から, 咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応は全身の循環機能と密接に関連していることが示唆されるが, どのような種類の内臓求心性入力に副交感神経性血管拡張反応に関わっているのか及びそれらの入力で生じる咀嚼筋の血流増加の役割を明確にするためには今後の詳細な検討が必要である.

(2) 咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応には, 脳幹の三叉神経脊髄路核, 孤束核及び唾液核が重要な役割を果たしている. これらの中枢は摂食行動における顎運動, 内臓諸器官の運動及び消化腺の分泌機能の調節に関わる下位中枢であり, 咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応は摂食行動に伴う生体反応の一環としてこれら中枢における感覚系と運動系の統合により調節されていると思われる. 一方, 顎・顔面・口腔領域からの感覚入力によらず, 同領域に副交感神経性血管拡張反応を介して血流増加が生じる場合がある. その例としては, 恥ずかしいなどの情動変化が挙げられる (和泉, 2004b). これらの血流増加は, 情動・記憶に関係する大脳辺縁系, ホメオスターシスに関連する視床下部及び大脳皮質などの上位中枢からの出力に由来するものと考えられる. したがって, これらの上位中枢は直接的或いは下位中枢に働きかけて間接的に副交感神経性血管拡張反応を介する咀嚼筋の血流増加に関わることが予想される. 実際に, 視床下部外側野の活性化は直接唾液核の興奮性を高めるとともに (Matsuo & Kusano, 1984), 脳幹部の口腔感覚の中継核 (孤束核など) の活動もある程度高めて (Matsuo et

al., 1984), 脳幹部で生じる自律神経反射 (味覚-唾液反射) を促進する可能性が示唆されている (松尾, 2006).

(3) 交感神経-副腎系の活性化は, 咀嚼筋における体液性の血管拡張反応に関与している. 交感神経-副腎系はメンタルストレスなどの交感神経緊張状態において活性化されることから (Herd, 1991), 副腎髄質から分泌される循環アドレナリンとアドレナリン $\beta$ 受容体を介した体液性の血管拡張反応は交感神経緊張状態における咀嚼筋の血流増加の主体を成していると考えられる. また, 咀嚼筋の血管に分布する頸部交感神経線維の活性化は一貫して血管収縮反応を誘発することから (Ishii et al., 2005, 2007b), 交感神経-副腎系によって調節される体液性の血管拡張反応と交感神経性血管収縮反応との協調関係は交感神経緊張状態における咀嚼筋の血流の維持に重要であると思われる.

## 2) 咀嚼障害との関連性

咀嚼筋の疼痛や疲労は顎・顔面・頭部領域の機能障害 (顎関節症, ブラキシズム及び頭痛など) に最も多く認められる症候であり, それらの発症機構や病態には咀嚼筋の血流障害が密接に関連していることが示唆されている (Delcanho, 1995; Delcanho et al., 1996; Maekawa et al., 2002; Hidaka et al., 2004). しかしながら, 咀嚼筋の血流障害の詳細なメカニズムは明らかにされておらず, 根治的な治療法も確立されていないのが現状である. また, 咀嚼筋の機能障害は (1) 自律神経活動の乱れ (交

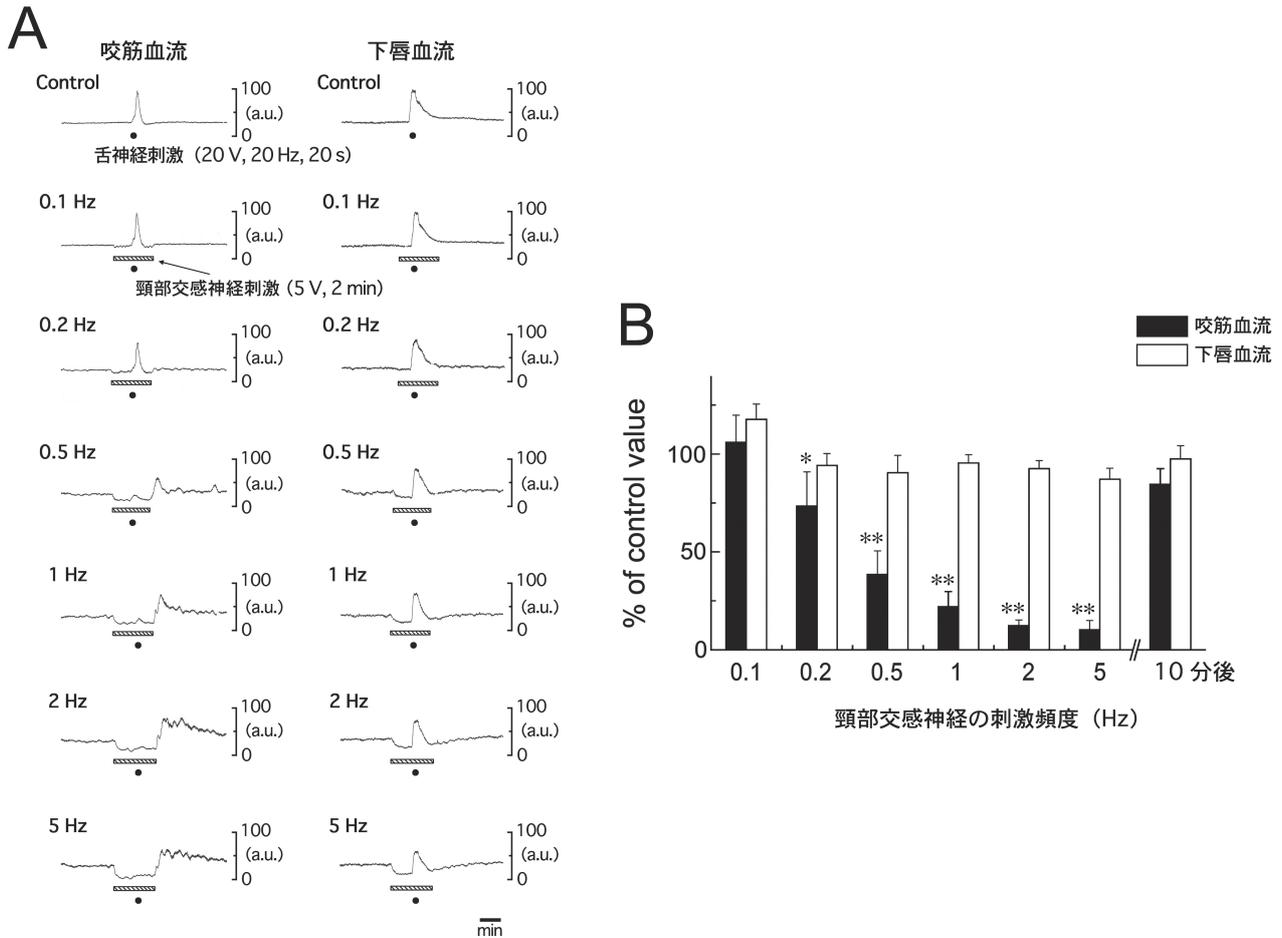


図16 頸部交感神経活動が副交感神経性血管拡張反応に与える影響 (A) 頸部交感神経の持続的な末梢性の電気刺激 (斜線棒; 0.1-5 Hz) 時に舌神経刺激 (●) で生じる咬筋及び下唇の血流変化. (B) 頸部交感神経の末梢性刺激時及び刺激終了後 (10分後) に舌神経の求心性刺激で生じる咬筋及び下唇の血流増加量. 交感神経非刺激時の舌神経刺激で生じるそれぞれの血流増加量をコントロールとした (control). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$  vs. control. [Ishiiら (2007b) より改変]

感神経活動の亢進)を伴う場合が多い (Delcanho, 1995; Delcanho et al., 1996; Hidaka et al., 2004) 及び (2) 発症率に著しい性差 (女性に多い) が存在することが知られている (Pedroni et al., 2003; Cairns, 2007). しかしながら, こうした圧倒的な影響力を持つと考えられる自律神経系のはたらきや性差と咀嚼機能障害との関連性は未だ明確ではない.

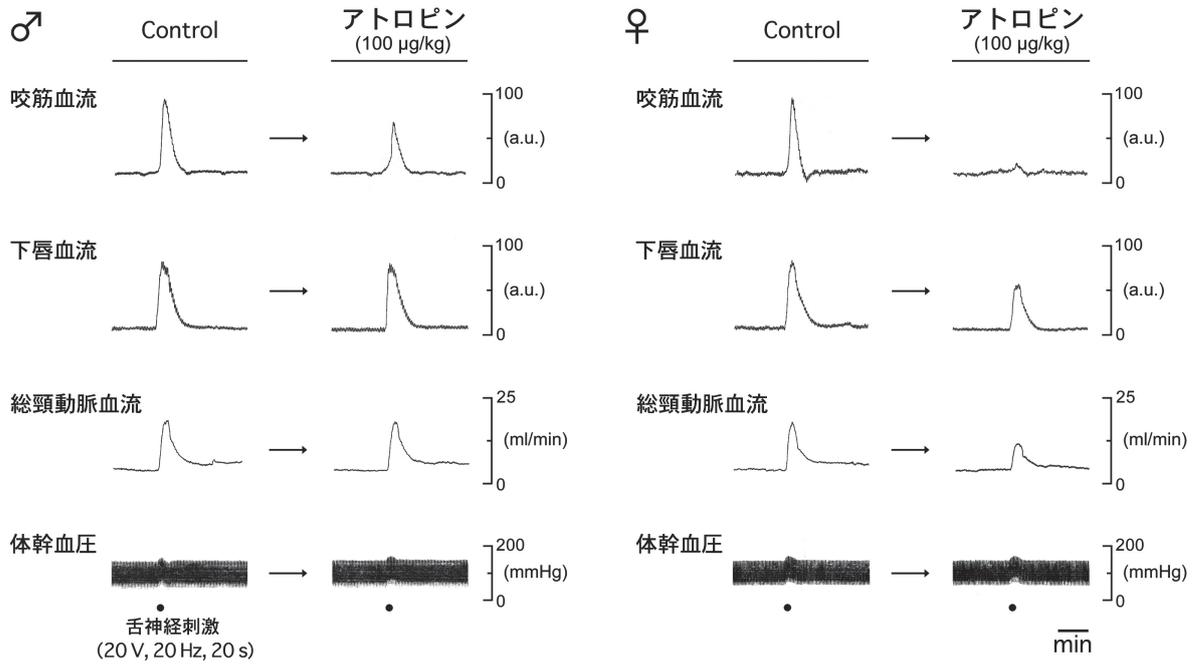
近年, 我々は交感神経活動が咀嚼筋の血流増加に与える影響について検討し, 過度の頸部交感神経活動は咀嚼筋の副交感神経性血管拡張反応を介する血流増加を著しく抑制することを明らかにしている (図16) (Ishii et al., 2007b). また, この血流増加の抑制作用は下唇では顕著でないことから (図16), 咬筋の血流動態は他の顎・顔面・口腔領域の諸器官に比べて交感神経活動の影響を受けやすいことが示唆される. これらの結果は, 咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応の良否が咀嚼筋の血流, さらには咀嚼機能に大きな影響を与えることを予見している.

咀嚼筋の血流増加に対する交感神経の抑制作用の詳細

なメカニズムは明らかにされていない. しかしながら, この抑制作用はフェントラミンやプロプラノロールの静脈内投与によって影響されないことから (Ishii et al., 2007b), 血管収縮と血管拡張反応に基づく単なる血流量の加減によるものではないことが示唆される. おそらく, 非アドレナリン性の神経伝達物質とそれらの受容体を介する交感神経と副交感神経との相互作用が, 咀嚼筋の血流障害に密接に関連していると思われる. 頸部交感神経線維の非アドレナリン性の神経伝達物質としてはニューロペプチドY, ガラニンやATPなどの存在が示唆されているが (Burnstock & Kennedy, 1986; Lacroix et al., 1994; Smith-White et al., 2003), これらの神経伝達物質が咀嚼筋の血流に与える影響については不明であり, 今後の検討が待たれる.

最近, 我々は顎・顔面・口腔領域に生じる副交感神経性血管拡張反応において性差の有無を検討し, 雌ラットの顎・顔面・口腔領域, 特に咀嚼筋 (咬筋) の副交感神経性血管拡張反応は雄ラットよりもアトロピンによって顕著に抑制されることを明らかにしている (図17A, B-b

**A**



**B**

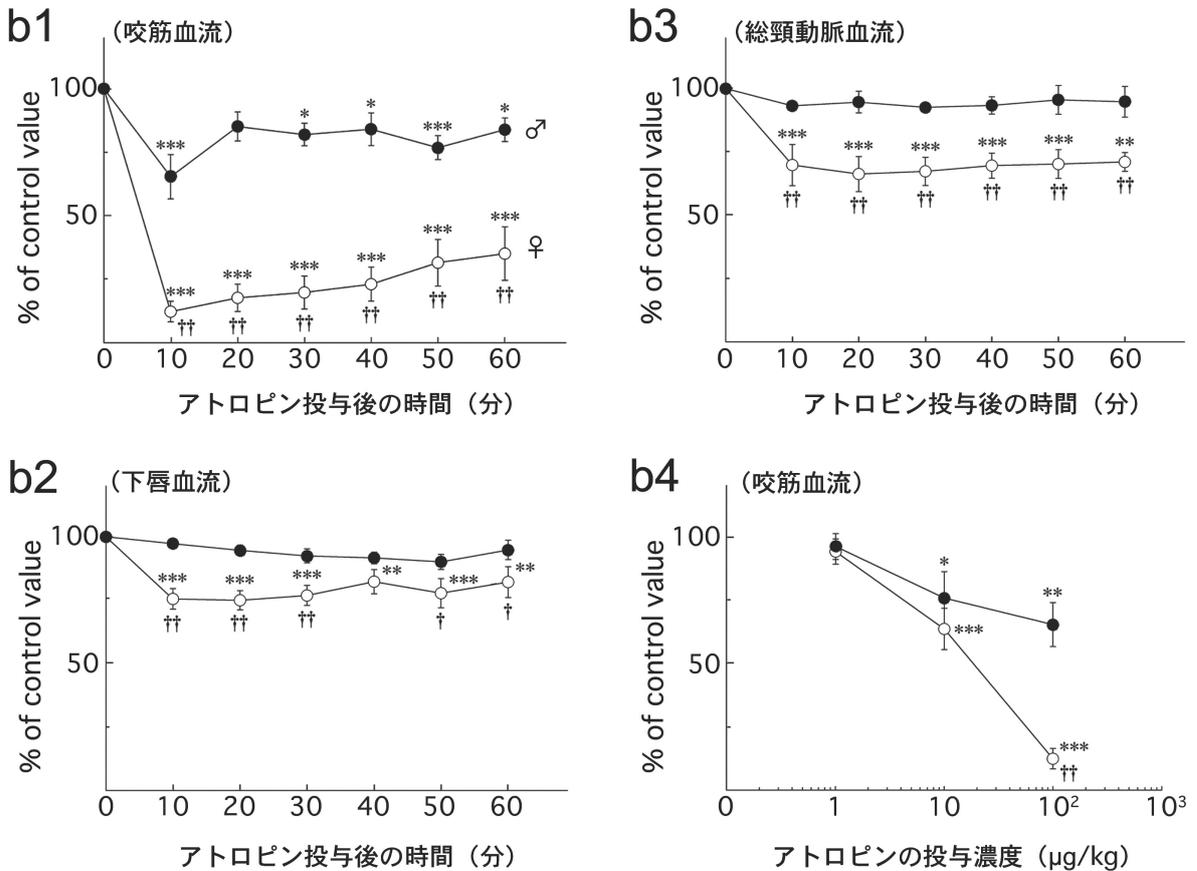


図17 三叉神経の求心性刺激で生じる顎・顔面・口腔領域の副交感神経性血管拡張反応と総頸動脈の血流増加に認められるアトロピン感受性の性差 (A) アトロピンの静脈内投与が雄 (♂) 及び雌 (♀) ラットにおける舌神経の求心性刺激 (●) で生じる咬筋, 下唇及び総頸動脈の血流増加と体幹血圧に与える影響. (B) アトロピンの投与後に♂ (●) 及び♀ (○) ラットにおける舌神経刺激で生じる咬筋 (b1), 下唇 (b2) 及び総頸動脈 (b3) の血流増加量の経時的変化 (10-60 min). アトロピンの投与前に舌神経刺激で生じるそれぞれの血流増加量をコントロールとした (control). (b4) アトロピンの投与濃度 (1-100 µg/kg) と舌神経刺激で生じる咬筋の血流増加量との関係. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs. control (b1-b3) 或いは基準値 (1 µg/kgのアトロピンに対する咬筋の血流量; b4). †p<0.05, ††p<0.001, ♂ vs. ♀. [Ishiiら (2009b) より改変]

1, 2, 4) (Ishii et al., 2009b). また, このアトロピンに対する感受性の性差は, 舌神経刺激で生じる総頸動脈の血流増加においても認められた (図17A, B-b3). これらの結果は, コリン作動性副交感神経性血管拡張反応が, 男性よりも女性の顎・顔面・口腔領域の血流調節に密接に関わっていることを示唆している. コリン作動性線維の活性は性周期或いは加齢に伴う女性ホルモン (エストロゲン) の血中濃度の変化に影響されることが多数報告されていることから (McEwen & Parsons, 1982; Miller, 1983; Luine, 1985; Loy & Sheldon, 1987; Du et al., 1994; Rhodes & Rubin, 1999; Richeri et al., 2002; Smith & Bradshaw, 2004; Ting et al., 2004), エストロゲンとコリン作動性副交感神経性血管拡張線維のはたらきは密接に関連しており, これらが咀嚼障害の発症率に認められる著しい性差を生じさせる要因の一つである可能性が示唆される.

中枢神経系のコリン作動性線維に関しては, 雌ラットのコリンアセチルトランスフェラーゼの活性 (Brown & Brooksbank, 1979; Loy & Sheldon, 1987; Rhodes & Rubin, 1999) やアセチルコリンの濃度 (Hortnagl et al., 1993; Rhodes & Rubin, 1999) が雄ラットよりも高いことが報告されており, これらの要因がコリン作動性線維の性差に関連するメカニズムとして重要であると考えられている. 一方, 末梢神経系におけるこれらの性差は十分な検討が成されていないが, Duら (1994) は心臓を支配する迷走神経 (コリン作動性副交感神経を含む) の電気刺激で生じる心拍数及び血圧低下作用は雌ラットの方が雄ラットよりも顕著であることを示している. また, 顎・顔面・口腔領域においては, 雌マウスの顎下腺中に含まれるアセチルコリンの濃度は雄マウスよりも高いことが報告されている (Murai et al., 1998). さらに, アセチルコリンの静脈内投与 (0.01-100 ng/kg) で誘発される咬筋の血流増加量には性差が認められないことから (Ishii et al., 2009b), 咬筋の血管に存在するムスカリン受容体の発現量やそれらのアセチルコリンに対する親和性には性差がないと思われる. したがって, コリン作動性副交感神経性血管拡張反応における性差はこれらの線維の終末部から放出されるアセチルコリンの濃度の違いに起因すると推測されるが, これらの性差に関連するメカニズムを明確にするためには性ホルモンの影響を考慮したさらに詳細な検討が必要である.

## 6. 今後の展望

これまでの研究から, 咀嚼筋の自律神経系を介する血管拡張反応は咀嚼筋活動時における血流増加の一翼を担

っており, 円滑な咀嚼 (顎運動) を行うための重要な因子の一つであると思われる. これら血管拡張反応の活性化には, 脳神経を介する感覚入力と脳幹の諸神経核 (三叉神経脊髄路核, 孤束核及び唾液核) のはたらきが重要であると考えられる. さらに, 自律機能の統合中枢である視床下部或いは大脳辺縁系や連合野などの上位中枢は摂食行動における食欲の発現や摂食の可否において重要な役割を担っていることから, 実際の摂食行動においては, これらの上位中枢と咀嚼筋の自律神経性血流調節には密接な関連性があることが予想される. 今後, 我々は咀嚼筋の自律神経性血管反応に対するこれら上位中枢の役割とそれらの中枢性神経機構について検討し, 咀嚼筋の自律神経性血流調節の総合的な理解を目指していきたいと考えている. また, これら調節系に与える身体内部或いは外部環境要因 (性周期, ホルモンバランス或いはストレスなど) の影響を明らかにし, 咀嚼筋の血流動態と咀嚼障害との関係を明確にしていきたいと考えている. そして, 本研究により得られた知見が咀嚼機能障害における新たな治療のアプローチを築くための基盤として展開していくことが期待される.

## 7. 結 語

咀嚼筋には, 体幹や四肢の骨格筋には存在が認められていない副交感神経性血管拡張線維が存在する. これらの線維は脳神経 (三叉神経や迷走神経) に含まれる感覚神経線維 (体性感覚神経や内臓求心性線維) の求心性入力により反射的に活性化されて, 咀嚼筋に副交感神経性血管拡張反応を介した血流増加を誘発する. この血管拡張反応の中枢性神経機構には, 脳幹の三叉神経脊髄路核, 孤束核及び唾液核が重要であると考えられる. また, 交感神経-副腎系は体液性に活性化される咀嚼筋の血管拡張反応に関与しており, 交感神経緊張状態における咀嚼筋の血流増加の主体を成していると思われる. したがって, 自律神経系を介する神経性及び体液性の血管拡張反応は, 摂食行動時のみならず様々な環境に適した咀嚼筋の恒常性及び筋活動の基盤として重要な役割を担っており, これらの破綻は咀嚼筋の血流障害, さらに咀嚼機能障害の発症機構や病態に密接に関わっていることが示唆される.

## 8. 謝 辞

本研究の一部は, 平成18-19年度及び平成20-21年度科学研究費補助金若手研究B (課題番号18791372, 20791359; 石井久淑), 平成21-23年度基盤研究C (課題番号21592370; 和泉博之), 平成16年度ノーステック財

団基盤的研究開発育成事業若手研究補助金（石井久淑），平成19-20年度北海道医療大学个体差健康科学研究所研究プロジェクト（石井久淑），平成20-21年度歯学研究科ハイテク・リサーチ・センター整備事業（和泉博之），平成21年度財団法人秋山記念生命科学振興財団（石井久淑）からの助成を受けて行われた。現在，本研究は平成22-23年度科学研究費補助金若手研究B（課題番号22791796；石井久淑）の助成を受けて継続中である。

## 9. 文 献

- Agassandian K, Fazan VP, Adanina V & Talman WT. Direct projections from the cardiovascular nucleus tractus solitarius to pontine preganglionic parasympathetic neurons : a link to cerebrovascular regulation. *J Comp Neurol* 452 : 242-254, 2002.
- Alm A. The effect of stimulation of the cervical sympathetic chain on regional cerebral blood flow in monkeys. A study with radioactively labelled microspheres. *Acta Physiol Scand* 93 : 483-489, 1975.
- Anderson LC, Martin DJ, Phillips DL, Killpack KJ, Bone SE & Rahimian R. The influence of gender on parasympathetic vasodilatation in the submandibular gland of the rat. *Exp Physiol* 91 : 435-444, 2006.
- Beattie DT & Connor HE. The influence of the trigeminal ganglion on carotid blood flow in anaesthetized guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 112 : 262-266, 1994.
- Berthoud HR & Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci* 85 : 1-17, 2000.
- Blessing WW. Anatomy of the lower brainstem. In : Blessing WW editor. *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis*. New York : Oxford Univ. Press, 1997, p29-99.
- Brown R & Brooksbank BW. Developmental changes in choline acetyltransferase and glutamate decarboxylase activity in various regions of the brain of the male, female, and neonatally androgenized female rat. *Neurochem Res* 4 : 127-136, 1979.
- Buckwalter JB & Clifford PS. Autonomic control of skeletal muscle blood flow at the onset of exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 277 : H1872-H1877, 1999.
- Burnstock G & Kennedy C. A dual function for adenosine 5'-triphosphate in the regulation of vascular tone. Excitatory cotransmitter with noradrenaline from perivascular nerves and locally released inhibitory intravascular agent. *Circ Res* 58 : 319-330, 1986.
- Cairns BE. The influence of gender and sex steroids on craniofacial nociception. *Headache* 47 : 319-324, 2007.
- Celander O. The range of control exercised by the sympathico-adrenal system ; a quantitative study on blood vessels and other smooth muscle effectors in the cat. *Acta Physiol Scand Suppl* 32 : 1-132, 1954.
- Delcanho RE. Masticatory muscle pain : a review of clinical features, research findings and possible mechanisms. *Aust Prosthodont J* 9 : 49-59, 1995.
- Delcanho RE, Kim YJ & Clark GT. Haemodynamic changes induced by submaximal isometric contraction in painful and non-painful human masseter using near-infra-red spectroscopy. *Arch Oral Biol* 41 : 585-596, 1996.
- Diana JN, Qian SF, Heesch CM, Barron KW & Chien CY. Nicotine-induced skeletal muscle vasodilation is mediated by release of epinephrine from nerve terminals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 259 : H1718-H1729, 1990.
- Du XJ, Dart AM & Riemersma RA. Sex differences in the parasympathetic nerve control of rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21 : 485-493, 1994.
- Faraci FM, Motley MG & Heistad DD. Activation of a cranial vasodilator pathway during seizures in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 251 : H969-H975, 1986.
- Gibbins IL, Brayden JE & Bevan JA. Perivascular nerves with immunoreactivity to vasoactive intestinal polypeptide in cephalic arteries of the cat : distribution, possible origins and functional implications. *Neuroscience* 13 : 1327-1346, 1984.
- Goadsby PJ & MacDonald GJ. Extracranial vasodilation mediated by vasoactive intestinal polypeptide (VIP). *Brain Res* 329 : 285-288, 1985.
- Granstam E & Nilsson SF. Non-adrenergic sympathetic vasoconstriction in the eye and some other facial tissues in the rabbit. *Eur J Pharmacol* 175 : 175-186, 1990.
- Guidry G & Landis SC. Absence of cholinergic sympathetic innervation from limb muscle vasculature in rats and mice. *Auton Neurosci* 82 : 97-108, 2000.
- Guyton AC & Hall JE. Textbook of medical physiology. In : Guyton AC, Hall JE, editors. *Muscle blood flow and cardiac output during exercise : the coronary circulation and ischemic heart disease*. Philadelphia : W. B. Saunders, 1996, p253-264.
- Hamilton RB & Norgren R. Central projections of gustatory nerves in the rat. *J Comp Neurol* 222 : 560-577, 1984.
- Hardebo JE, Suzuki N, Ekblad E & Owman C. Vasoactive intestinal polypeptide and acetylcholine coexist with neuropeptide Y, dopamine- $\beta$ -hydroxylase, tyrosine hydroxylase, substance P or calcitonin gene-related peptide in neuronal subpopulations in cranial parasympathetic ganglia of rat. *Cell Tissue Res* 267 : 291-300, 1992.
- Herd JA. Cardiovascular response to stress. *Physiol Rev* 71 : 305-330, 1991.
- Hidaka O, Yanagi M & Takada K. Mental stress-induced physiological changes in the human masseter muscle. *J Dent Res* 83 : 227-231, 2004.
- Hortnagl H, Hansen L, Kindel G, Schneider B, el Tamer A & Hanin I. Sex differences and estrous cycle-variations in the AF64A-induced cholinergic deficit in the rat hippocampus. *Brain Res Bull* 31 : 129-134, 1993.
- Imbe H, Dubner R & Ren K. Masseteric inflammation-induced Fos protein expression in the trigeminal interpolaris/caudalis transition zone : contribution of somatosensory-vagal-adrenal integration. *Brain Res* 845 : 165-175, 1999.
- Ishii H, Niioka T, Sudo E & Izumi H. Evidence for parasympathetic vasodilator fibres in the rat masseter muscle. *J Physiol* 569 : 617-629, 2005.
- Ishii H, Niioka T & Izumi H. Parasympathetic vasodilator fibers in masseter muscle. *J Oral Biosci* 49 : 163-172, 2007a.
- Ishii H, Niioka T, Watanabe H & Izumi H. Inhibitory effects of excess sympathetic activity on parasympathetic vasodilation in the rat masseter muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293 : R729-R736, 2007b.

- Ishii H, Niioka T & Izumi H. Circulating adrenaline released by sympathoadrenal activation elicits acute vasodilatation in the rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 486–494, 2009a.
- Ishii H, Niioka T & Izumi H. Difference between male and female rats in cholinergic activity of parasympathetic vasodilatation in the masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 533–542, 2009b.
- Ishii H, Niioka T & Izumi H. Vagal visceral inputs to the nucleus of the solitary tract : involvement in a parasympathetic reflex vasodilator pathway in the rat masseter muscle. *Brain Res* 1312 : 41–53, 2010.
- Izumi H, Kuriwada S, Karita K, Sasano T & Sanjo D. The nervous control of gingival blood flow in cats. *Microvasc Res* 39 : 94–104, 1990.
- Izumi H & Karita K. Vasodilator responses following intracranial stimulation of the trigeminal, facial and glossopharyngeal nerves in the cat gingiva. *Brain Res* 560 : 71–75, 1991.
- Izumi H & Karita K. Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilatation in cat lip. *J Physiol* 450 : 191–202, 1992.
- Izumi H & Karita K. Innervation of the cat lip by two groups of parasympathetic vasodilator fibres. *J Physiol* 465 : 501–512, 1993a.
- Izumi H & Karita K. Reflex vasodilatation in the cat lip evoked by stimulation of vagal afferents. *J Auton Nerv Syst* 42 : 215–223, 1993b.
- Izumi H. Reflex parasympathetic vasodilatation in facial skin. *Gen Pharmacol* 26 : 237–244, 1995.
- Izumi H & Ito Y. Sympathetic attenuation of parasympathetic vasodilatation in oro-facial areas in the cat. *J Physiol* 510 : 915–921, 1998.
- Izumi H. Functional roles played by the sympathetic supply to lip blood vessels in the cat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 277 : R682–R689, 1999a.
- Izumi H. Nervous control of blood flow in the orofacial region. *Pharmacol Ther* 81 : 141–161, 1999b.
- Izumi H, Mizuta K & Kuchiiwa S. Simultaneous measurement of parasympathetic reflex vasodilator and arterial blood pressure responses in the cat. *Brain Res* 952 : 61–70, 2002.
- Izumi H, Nakamura I & Ishii H. Suppression of inferior alveolar nerve-induced vasoconstrictor response by ongoing cervical sympathetic nerve activity in cat. *Arch Oral Biol* 49 : 1035–1041, 2004.
- 和泉博之. 顔面口腔領域での副交感性血管拡張反応について. *東北歯誌* 23 : 11–25, 2004a.
- 和泉博之. 顔面口腔領域での血管運動神経. *東日本歯誌* 23 : 153–174, 2004b.
- Izumi H, Ishii H & Niioka T. Parasympathetic vasodilator fibers in the orofacial region. *J Oral Biosci* 48 : 30–41, 2006.
- Jow RW & Clark GT. Endurance and recovery from a sustained isometric contraction in human jaw-elevating muscles. *Arch Oral Biol* 34 : 857–862, 1989.
- Joyner MJ & Halliwill JR. Sympathetic vasodilatation in human limbs. *J Physiol* 526 : 471–480, 2000.
- Kaji A, Shigematsu H, Fujita K, Maeda T & Watanabe S. Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels by vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive and acetylcholinesterase-positive nerves : histochemical and experimental study on rat lower lip. *Neuroscience* 25 : 353–362, 1988.
- Kaji A, Maeda T & Watanabe S. Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels examined by retrograde tracing in the rat lower lip. *J Auton Nerv Syst* 32 : 153–158, 1991.
- Kalia M & Sullivan JM. Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J Comp Neurol* 211 : 248–265, 1982.
- Koeda S, Yasuda M & Izumi H. Species differences in the reflex effects of lingual afferent nerve stimulation on lip blood flow and arterial pressure. *J Comp Physiol [B]* 173 : 629–636, 2003.
- Koeda S, Ishii H, Kuchiiwa S & Izumi H. Role of the spinal trigeminal nucleus in the rat autonomic reflex. *Arch Oral Biol* 54 : 1136–1142, 2009.
- Kuchiiwa S, Izumi H, Karita K & Nakagawa S. Origins of parasympathetic postganglionic vasodilator fibers supplying the lips and gingivae ; an WGA-HRP study in the cat. *Neurosci Lett* 142 : 237–240, 1992.
- Kumakura K, Sato A & Suzuki H. Direct recording of total catecholamine secretion from the adrenal gland in response to splanchnic nerve stimulation in rats. *J Neurosci Methods* 24 : 39–43, 1988.
- Kuo JS, Chyi T, Yang MC & Chai CY. Changes in intra- and extracranial tissue blood flow upon stimulation of a reticular area dorsal to the facial nucleus in cats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22 : 87–93, 1995.
- Lacroix JS, Ulman LG & Potter EK. Sympathetic and parasympathetic interaction in vascular control of the nasal mucosa in anaesthetized cats. *J Physiol* 480 : 325–331, 1994.
- Leblanc GG, Trimmer BA & Landis SC. Neuropeptide Y-like immunoreactivity in rat cranial parasympathetic neurons : coexistence with vasoactive intestinal peptide and choline acetyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 3511–3515, 1987.
- Loy R & Sheldon RA. Sexually dimorphic development of cholinergic enzymes in the rat septohippocampal system. *Brain Res* 431 : 156–160, 1987.
- Luine VN. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol* 89 : 484–490, 1985.
- Lundberg JM, Änggård A, Fahrenkrug J, Hökfelt T & Mutt V. Vasoactive intestinal polypeptide in cholinergic neurons of exocrine glands : functional significance of coexisting transmitters for vasodilatation and secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 77 : 1651–1655, 1980.
- Lundberg JM, Änggård A, Emson P, Fahrenkrug J & Hökfelt T. Vasoactive intestinal polypeptide and cholinergic mechanisms in cat nasal mucosa : studies on choline acetyltransferase and release of vasoactive intestinal polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 78 : 5255–5259, 1981.
- Maekawa K, Kuboki T, Clark GT, Shinoda M & Yamashita A. Cold pressor stimulus temperature and resting masseter muscle haemodynamics in normal humans. *Arch Oral Biol* 43 : 849–859, 1998.
- Maekawa K, Kuboki T, Miyawaki T, Shimada M, Yamashita A & Clark GT. Effect of intravenous infusion of a  $\beta$ -adrenergic blocking agent on the haemodynamic changes in human masseter muscle induced by cold-pressor stimulation. *Arch Oral Biol* 44 : 475–483, 1999.
- Maekawa K, Clark GT & Kuboki T. Intramuscular hypoperfusion, adrenergic receptors, and chronic muscle pain. *J Pain* 3 : 251–260, 2002.
- Matsuo R & Kusano K. Lateral hypothalamic modulation of the gustatory-salivary reflex in rats. *J Neurosci* 4 : 1208–1216, 1984.
- Matsuo R, Shimizu N & Kusano K. Lateral hypothalamic modulation of oral sensory afferent activity in nucleus tractus solitarius neurons

- of rats. *J Neurosci* 4 : 1201–1207, 1984.
- Matsuo R, Ikehara A, Nokubi T & Morimoto T. Inhibitory effect of sympathetic stimulation on activities of masseter muscle spindles and the jaw jerk reflex in rats. *J Physiol* 483 : 239–250, 1995.
- 松尾龍二. 行動学的、神経生理学的にみた咀嚼と唾液分泌の関係. *日咀嚙誌* 16 : 39–47, 2006.
- McEwen BS & Parsons B. Gonadal steroid action on the brain : neurochemistry and neuropharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 22 : 555–598, 1982.
- Miller JC. Sex differences in dopaminergic and cholinergic activity and function in the nigro-striatal system of the rat. *Psychoneuroendocrinology* 8 : 225–236, 1983.
- Mizuta K, Karita K & Izumi H. Parasympathetic reflex vasodilatation in rat submandibular gland. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279 : R677–R683, 2000.
- Mizuta K, Kuchiiwa S, Saito T, Mayanagi H, Karita K & Izumi H. Involvement of trigeminal spinal nucleus in parasympathetic reflex vasodilatation in cat lower lip. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282 : R492–R500, 2002.
- Mizuta K & Izumi H. Bulbar pathway for contralateral lingual nerve-evoked reflex vasodilatation in cat palate. *Brain Res* 1020 : 86–94, 2004.
- Murai S, Saito H, Masuda Y, Itoh T & Kawaguchi T. Sex-dependent differences in the concentrations of the principal neurotransmitters, noradrenaline and acetylcholine, in the three major salivary glands of mice. *Arch Oral Biol* 43 : 9–14, 1998.
- Niioka T, Ishii H & Izumi H. Involvement of vasoactive intestinal polypeptide in the parasympathetic vasodilatation of the rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 909–916, 2009a.
- Niioka T, Ishii H & Izumi H. Regional differences in blood flow variation in rat masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54 : 1022–1028, 2009b.
- Okuma Y, Yokotani K & Osumi Y. Centrally applied bombesin increases nerve activity of both sympathetic and adrenal branch of the splanchnic nerves. *Jpn J Pharmacol* 68 : 227–230, 1995.
- Paintal AS. Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev* 53 : 159–227, 1973.
- Paxinos G & Watson C. *The Rat Brain*. California : Academic Press, 1998.
- Pedroni CR, De Oliveira AS & Guaratini MI. Prevalence study of signs and symptoms of temporomandibular disorders in university students. *J Oral Rehabil* 30 : 283–289, 2003.
- Popper CW, Chiueh CC & Kopin IJ. Plasma catecholamine concentrations in unanesthetized rats during sleep, wakefulness, immobilization and after decapitation. *J Pharmacol Exp Ther* 202 : 144–148, 1977.
- Reed AS, Tschakovsky ME, Minson CT, Halliwill JR, Torp KD, Nauss LA & Joyner MJ. Skeletal muscle vasodilatation during sympathoexcitation is not neurally mediated in humans. *J Physiol* 525 : 253–262, 2000.
- Rhodes ME & Rubin RT. Functional sex differences ('sexual dimorphism') of central nervous system cholinergic systems, vasopressin, and hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity in mammals : a selective review. *Brain Res Brain Res Rev* 30 : 135–152, 1999.
- Richeri A, Vietto L, Chávez–Genaro R, Burnstock G, Cowen T & Brauer MM. Effects of infantile/prepubertal chronic estrogen treatment and chemical sympathectomy with guanethidine on developing cholinergic nerves of the rat uterus. *J Histochem Cytochem* 50 : 839–850, 2002.
- Sakurai Y, Echigo S, Kuchiiwa S & Izumi H. Lingual nerve stimulation-induced c-Fos expression in the trigeminal spinal nucleus. *Dent J Health Sci Univ Hokkaido* 25 : 97–107, 2006.
- Schachter SC & Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 39 : 677–686, 1998.
- Smith PG & Bradshaw S. Innervation of the proximal urethra of ovariectomized and estrogen-treated female rats. *Histology & Histopathology* 19 : 1109–1116, 2004.
- Smith–White MA, Iismaa TP & Potter EK. Galanin and neuropeptide Y reduce cholinergic transmission in the heart of the anaesthetised mouse. *Br J Pharmacol* 40 : 170–178, 2003.
- Stål P. Characterization of human oro-facial and masticatory muscles with respect to fibre types, myosins and capillaries. Morphological, enzyme-histochemical, immuno-histochemical and biochemical investigations. *Swed Dent J Suppl* 98 : 1–55, 1994.
- Sudo E, Ishii H, Niioka T, Hirai T & Izumi H. Parasympathetic vasodilator fibers in rat digastric muscle. *Brain Res* 1302 : 125–131, 2009.
- Talman WT, Dragon DN & Ohta H. Baroreflexes influence autoregulation of cerebral blood flow during hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 267 : H1183–H1189, 1994.
- Thomas GD & Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol* 97 : 731–738, 2004.
- Ting AY, Blacklock AD & Smith PG. Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat. *Biol Reprod* 71 : 1397–1404, 2004.
- Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, Hammond EJ, Tarver WB & Wernicke JF. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 43 : 1338–1345, 1993.
- van Steenberghe D, De Vries JH & Hollander AP. Resistance of jaw-closing muscles to fatigue during repetitive maximal voluntary clenching efforts in man. *Arch Oral Biol* 23 : 697–701, 1978.
- Vollmer RR, Balcita–Pedicino JJ, Debnam AJ & Edwards DJ. Adrenal medullary catecholamine secretion patterns in rats evoked by reflex and direct neural stimulation. *Clin Exp Hypertens* 22 : 705–715, 2000.
- Zhu BS, Blessing WW & Gibbins IL. Parasympathetic innervation of cephalic arteries in rabbits : comparison with sympathetic and sensory innervation. *J Comp Neurol* 389 : 484–495, 1997.



石井 久淑

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

略歴

平成7年3月 北海道医療大学歯学部歯学科卒業

平成7年4月 北海道医療大学歯学部口腔生理学講座 助手

平成13年3月 博士(歯学)学位取得

平成14年11月 北海道医療大学歯学部口腔生理学講座 講師

平成19年4月 北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

(名称変更) 講師, 現在に至る