

---

二次出版

---

## 咀嚼機能と認知機能をつなぐ未知の神経連絡の探究

姜 英男<sup>a\*</sup>, 豊田博紀<sup>b</sup>, 齋藤 充<sup>c\*</sup>

Search for unknown neural link between the masticatory and cognitive brain systems.

Youngnam Kang<sup>a\*</sup>, Hiroki Toyoda<sup>b</sup>, Mitsuru Saito<sup>c\*</sup>

—Frontiers in Cellular Neuroscienceに掲載された英語論文の日本語による二次出版—

---

### 抄 録

孤発性アルツハイマー病 (AD) における脳病変は、ノルアドレナリン作動性ニューロンの集団である青斑核において最も早期に観察され、過リン酸化タウ蛋白の発現や $\beta$ アミロイド ( $A\beta$ ) の蓄積が始まる。それに伴い、前脳基底部コリン作動性ニューロン (マイネルト基底核) においても同様な変化が生じる。これら二つの神経核細胞の変性により、海馬や大脳皮質でBDNF等の神経栄養因子の減少がおり、その結果、 $A\beta$ や過リン酸化タウ蛋白が蓄積し、最終的には神経細胞死を引き起こす。一方、歯の喪失や咀嚼機能障害が認知症のリスク因子であることは膨大な疫学研究により示されている。また、実験動物を用いた多数の研究においても、咀嚼機能障害がヒトADで観察される前脳基底部・海馬・大脳皮質の脳病変と同様な変化を引き起こし、それに伴い学習・記憶機能が障害されることが示されてきた。しかしながら、咀嚼機能障害がどのような脳機構によりヒトAD類似の脳病変を引き起こすのかについては依然として不明であり、咀嚼機能を担う三叉神経系と認知記憶脳機能系をつなぐ神経機構がミッシングリンクとして残されたままである。本稿では、**青斑核**と咬合咀嚼機能において中心的役割を果たす三叉神経中脳路核 (MTN) との発生学的、解剖学的、生理学的関係について、これまで得られている知見に基づき考察を行うことにより、そうしたミッシングリンク探索の糸口を提供したい。

### キーワード

アルツハイマー病, 青斑核, 三叉神経中脳路核, NT-3, DOPEGAL

---

### ABSTRACT

Brain degenerations in sporadic Alzheimer's disease (AD) are observed earliest in the locus coeruleus (LC), a population of noradrenergic neurons, in which hyperphosphorylated tau protein expression and  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) accumulation begin. Along with this, similar changes occur in the basal forebrain cholinergic neurons, such as the nucleus basalis of Meynert. Neuronal degeneration of the two neuronal nuclei leads to a decrease in neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus and cerebral cortex, which results in the accumulation of  $A\beta$  and hyperphosphorylated tau protein and ultimately causes neuronal cell death in those cortices. On the other hand, a large number of epidemiological studies have shown that tooth loss or masticatory dysfunction is a risk factor for dementia including AD, and numerous studies using experimental animals have also shown that masticatory dysfunction causes brain degeneration in the basal forebrain, hippocampus, and cerebral cortex similar to those observed in human AD, and that learning and memory functions are impaired accordingly. However, it remains unclear how masticatory dysfunction can induce such brain degeneration similar to AD, and the neural mechanism linking the trigeminal nervous system responsible for mastication and the cognitive and memory brain system remains unknown. In this review paper, we provide clues to the search for such "missing link" by discussing the embryological, anatomical, and physiological relationship between LC and its laterally adjoining mesencephalic trigeminal nucleus which plays a central role in the masticatory functions.

### Key words:

Alzheimer's disease, Locus coeruleus, Mesencephalic trigeminal nucleus (MTN), Neurotrophic factor-3 (NT-3), 3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde (DOPEGAL)

---

<sup>a</sup> 大阪大学大学院人間科学研究科行動生理学研究分野

<sup>b</sup> 大阪大学大学院歯学研究科口腔生理学講座

<sup>c</sup> 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔生理学分野

<sup>a</sup> Department of Behavioral Physiology, Osaka University Graduate School of Human Sciences

<sup>b</sup> Department of Oral Physiology, Osaka University Graduate School of Dentistry

<sup>c</sup> Department of Oral Physiology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

受理：2024 年 10 月 26 日 / 公開：XXXX 年 X 月 X 日

Accepted on October 10, 2024 / Published on XXXX X, XXXX

本論文は以下の論文を日本語翻訳した二次出版です。引用を行う場合には原典を確認のうえ、下記を引用してください。

Kang, Y., Toyoda, H., and Saito, M. Search for unknown neural link between the masticatory and cognitive brain systems to clarify the involvement of its impairment in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

Front Cell Neurosci 2024; 18:1425645. doi: 10.3389/fncel.2024.1425645. © 2024 Kang, Toyoda and Saito. CC BY license

## I. 緒 言

孤発性アルツハイマー病 (sporadic Alzheimer's disease; SAD) における脳病変は、最も早期に、ノルアドレナリン (NA) 作動性ニューロンの集団である青斑核 (LC) において認められ、過リン酸化タウ蛋白が発現し、 $\beta$  アミロイド ( $A\beta$ ) も次第に蓄積され、最大で 80% のニューロンに細胞死が引き起こされる<sup>1,2)</sup>。それに伴い、前脳基底部分 (basal forebrain; BF) のコリン作動性ニューロン (BFC ニューロン) においても細胞死が生じるが<sup>3)</sup>、特に、マイネルト核 (MN) では、最大で 75% 以上のニューロンに細胞死が引き起こされる<sup>4)</sup>。こうした二つの神経核細胞の変性・細胞死により、海馬や大脳皮質へ投射するアセチルコリン (ACh) 入力と NA 入力が増弱する。その結果、海馬や大脳皮質で BDNF 等の神経栄養因子の減少が起こり、その後、 $A\beta$  や過リン酸化タウ蛋白が蓄積し、最終的には海馬や大脳皮質における神経細胞死や脳萎縮を引き起こすことになる。このように、AD の発症や進行には、 $A\beta$  や過リン酸化タウ蛋白以外に、NGF, BDNF, NT-3 等の神経栄養因子や、それらの受容体である TrkA/B/C 等の key 分子が関与することがこれまで明らかになっている<sup>5)</sup>。認知記憶障害を引き起こす AD 発病の核心神経核である LC および MN (BF) の細胞死は共に 1982 年までに確定されたが<sup>2,4)</sup>、こうした研究成果を踏まえたその後の研究により、LC および BF が学習・記憶・認知機能において重要な役割を果たすことの詳細が明らかにされてきた<sup>6-9)</sup>。

一方、咀嚼機能障害に起因する認知症研究は、膨大な疫学研究の裏付けがある<sup>10,11)</sup>。しかしながら、咀嚼

機能障害がどのような脳機構により key 分子の減少や蓄積を引き起こすのかは依然として不明であり、咬合咀嚼機能を担う三叉神経系と認知記憶の脳機能系をつなぐ神経メカニズムが依然として不明なままである。

ラットやマウスを用いた多数の研究において、咀嚼機能障害が MN ニューロンの細胞死を引き起こし<sup>12)</sup>、海馬や大脳皮質において ACh<sup>13,14)</sup> や BDNF<sup>15,16)</sup> の減少や  $A\beta$  の蓄積を引き起こし<sup>17,18)</sup>、その結果として、海馬や大脳皮質でのシナプス機能障害や細胞死が引き起こされた<sup>19)</sup>。また、それに伴い学習・記憶機能が障害されることが報告されてきた<sup>13,18,20-22)</sup>。こうした実験動物の研究に加えて、最近、ヒト AD 患者においても、残存歯数と LC や海馬におけるタウ病変との間に有意な負の相関関係があることが、陽電子放射断層撮影 (PET) を用いた研究において報告された<sup>23)</sup>。

本稿では、これまで明らかにされてきた AD 発病機序において重要視されている BF (MN) 及び LC と、咬合咀嚼機能において中心的役割を果たす三叉神経中脳路核 (MTN) との発生学的、解剖学的、生理学的関係について解説をおこなうことにより、ミッシングリンク発見の一助としたい。

## II. 遺伝子改変 AD モデルマウスを用いた三叉神経系研究の現状

最近、AD モデルマウスの一種である 5xFAD マウスを用いた研究により、5 か月齢の時点で三叉神経運動核ニューロンに  $A\beta$  が蓄積し、細胞死が起こることや閉口筋線維が萎縮すること等が明らかにされ<sup>24)</sup>、AD に伴い咀嚼機能が障害される可能性が示された。しかし、こうした三叉神経運動核の病変はヒト AD 患

者の死後脳では観察されていない<sup>25-27)</sup>。さらに、ヒト AD では 75% を超える MN ニューロンの細胞死が認められるが、9～15 か月齢の 5xFAD マウスでも BFC ニューロンの 10～20% に留まっており<sup>28)</sup>、ヒト AD の LC での NA 作動性ニューロンの細胞死や A $\beta$  の蓄積や過リン酸化タウ蛋白の発現も、5 か月齢の 5xFAD マウスでは認められなかった。そのため、5 か月齢 5xFAD マウスを用いて示された三叉神経運動核ニューロンでの A $\beta$  蓄積による細胞死の学術的評価は容易ではない。

AD 発病の出発点となる LC ニューロンの細胞死の内因性メカニズム (後述) は多くの研究によりほぼ確立されており<sup>29-31)</sup>、脳その他部位に先行して過リン酸化タウ蛋白の発現や A $\beta$  蓄積が生じることも確立されている<sup>32)</sup>。そうした中で、4～5 か月齢の遺伝子改変 3xTG-AD マウスを用いた研究において、MTN ニューロンに A $\beta$  が蓄積し、抜歯により MTN ニューロンの細胞死を誘導すると、蓄積されていた A $\beta$  が細胞外に漏出拡散した結果炎症反応が惹起され、隣接する LC ニューロンの細胞死を引き起こし、記憶障害を引き起こすことが観察・報告された<sup>33)</sup>。しかし、これは AD における LC ニューロンの内因性メカニズムによる細胞死 (後述) とは合致せず、こうした研究の合理性を見出すことは容易ではない。なぜなら、この研究では、LC ニューロン自体には過リン酸化タウ蛋白や A $\beta$  が検出されていないことから、AD での LC ニューロンの内因性メカニズムによる細胞死を加速させたわけではなく、あくまで炎症反応が波及した結果の細胞死と考えられるからである。この場合には、AD ではなく、他のタイプの認知症の病因因子にはなり得る。したがって、隣接する MTN からの栄養因子が減弱することにより LC 細胞死の内因性メカニズムが加速されるとする仮説を検証するほうが、AD との関連を調べるうえでは、より合理的であると考えられる。また、5 か月齢の 5xFAD マウスにおいても、三叉神経運動核のみならず、MTN にも A $\beta$  が蓄積して細胞死を引き起こすが、LC への影響は認められなかった<sup>24; personal communication)</sup>。そもそも、AD 患者の死後脳では、LC での過リン酸化タウ蛋白や A $\beta$  の蓄積は観察されているが、MTN における A $\beta$  の蓄積は認められていない<sup>25[Tables 6, 7], 26)</sup>。

このように、三叉神経系と AD をつなぐ、つまり、LC や BF へ影響を与える三叉神経系神経回路の働きはいまだ確立されていない。

### III. A $\beta$ は AD 発病の最上流責任因子か？

認知障害を示さない老人と AD 判定を受けていた老人の死後脳剖検により、両群ともに、老人斑のほとんどは A $\beta$ 42 免疫陽性であり、それらの老人斑のうち、A $\beta$ 40 免疫陽性でもある老人斑の割合が AD 群のほうが非認知症群に比べてわずかに高い (25% vs. 13%) が、老人斑の A $\beta$  型のパターンに顕著な定性的差異がないと報告され、preclinical AD の存在が示唆された<sup>34)</sup>。しかし、正常老人には A $\beta$ 42 陽性のびまん性老人斑が多く存在するが、AD 患者にはびまん性老人斑とともに A $\beta$ 40 陽性のコア形成を伴う典型的老人斑が正常老人よりも多く認められることが近年知られるようになった<sup>35)</sup>。さらに、最近、A $\beta$ 42 の N 末端がピログルタミル化されて疎水性を持つことが、A $\beta$ 42 陽性びまん性老人斑の凝集性を高め、かつ、A $\beta$ 40 陽性老人斑の生成も促進し、それらが病原性老人斑生成の点火薬となり成熟化に決定的役割を果たすことが提唱された<sup>36)</sup>。しかし、A $\beta$  ワクチン AN-1972 による治験では、老人斑そのものは有意に減少したが認知機能障害そのものの進行を抑制できなかったこと等が報告されている<sup>37)</sup>。また、後述するように、LC ニューロンでは、NA の代謝産物が A $\beta$  産生を引き起こすことが知られている<sup>29)</sup>。こうしたことから、A $\beta$  が真に AD の最上流責任因子であるかどうかは依然として確定されたわけではない。しかしながら、一方では、A $\beta$  の蓄積は認知機能障害の 15-20 年前から始まり、同時に、過リン酸化タウ蛋白や Neurofibrillary Tangle (NFT) の生成につながることや、認知機能障害が見られなくても老人斑の蓄積が見られる人やコリン作動性神経線維の減少が見られる人は、AD を発症するリスクが高い (Preclinical AD) ことも知られている<sup>38-40)</sup>。こうしたことから、現在も AD 発病の最も上流の過程に A $\beta$  が関与すると考えられている。

1987 年にアミロイド前駆体蛋白質産生に関与する遺伝子が家族性 AD 患者で同定され<sup>41)</sup>、また、その遺伝子が正常遺伝子のどのような変異なのかや、正常遺伝子の場合と比べて A $\beta$  がどれくらい過剰産生されるのかも明らかにされた<sup>42)</sup>。それ以来現在まで、A $\beta$  や過リン酸化タウ蛋白を過剰産生する 200 種類にも上るアミロイド前駆体蛋白質およびプレセリニン遺伝子改変マウスが開発されてきた。そうした遺伝子改変マウスを用いて、A $\beta$  と NFT の神経毒性が調べられた。A $\beta$  は、膜電位の脱分極を引き起こし<sup>43, 44)</sup>、それが最初の引き金となり、酸化ストレス、ミトコンド

リア脱分極, そして, アポトーシスなどの神経毒カスケード反応を引き起こす<sup>45)</sup>. あるいは, ミクログリアを活性化し, 神経炎症を引き起こす<sup>46)</sup>.

しかしながら, こうした遺伝子改変マウスを用いた研究においても, AD の発症機構が依然として確立されていないことから, A $\beta$  が真に最上流過程の責任因子であるかどうかは問われなければならない. 実際, A $\beta$  や NFT を過剰産生する遺伝子改変マウスでは, ヒト AD に特徴的な MN ニューロンの顕著な細胞死を引き起こすことはできなかった<sup>28)</sup>. そこで, MN 等の BFC ニューロンの役割を明らかにするため, そうした遺伝子改変マウスにおいて, 免疫毒 p75-saporin を用いて BFC ニューロンを選択的に除去すると, 大脳皮質や海馬での A $\beta$  の蓄積と記憶障害がより早期に出現した<sup>47, 48)</sup>. また, BFC ニューロンの除去は大脳皮質や海馬における神経栄養因子の減少を引き起こし, その結果, A $\beta$  の産生を促進したが, NFT の生成は促進されないことが明らかにされた<sup>49)</sup>.

BFC ニューロンによる大脳皮質錐体細胞のニコチン受容体の活性化が錐体細胞における神経栄養因子の産生を引き起こす可能性があることも報告されている<sup>50)</sup>. このように BFC ニューロンの除去は A $\beta$  の蓄積を促進したが, A $\beta$  や NFT を過剰産生する遺伝子改変マウス単独では, ヒト AD の特徴である早期の顕著な BFC ニューロンの細胞死を引き起こさなかった<sup>28)</sup>. 一方, BFC ニューロンの変性が AD 患者の大脳皮質における変性拡大に先行し, かつ, その程度を予測することができることが MRI を用いたヒト研究において報告されている<sup>51)</sup>. 多様な AD モデル動物が開発されて以降, AD が BF から始まるのか, あるいは, 海馬から始まるのかについて多くの論争が行われてきたが, 2016 年までに BF から始まることが多くの研究により結論づけられ<sup>51, 52)</sup>, これによっても A $\beta$  最上流説に疑問符がつくとともに, BFC ニューロンの重要性が明らかになった. こうした研究結果は, A $\beta$  産生より, BFC ニューロンの細胞死による神経栄養因子の減少の方が AD 発病のより上流過程である可能性を示唆する<sup>48-50, 52)</sup>.

#### IV. LC-NA システムが大脳皮質に与える影響

LC-NA システムは老年期の認知機能を決定するうえで重要な役割を果たす. LC は, しばしば AD 関連の病理学的所見が最初に見出される脳部位であり, 20 歳代の中頃までにタウ蛋白が認められる<sup>32)</sup>. そして, AD では, LC での広範な細胞死が, 大脳皮質や海馬に

先行して生じる<sup>32, 51)</sup>.

LC の神経伝達物質である NA は大脳皮質や海馬の錐体細胞における  $\beta$  受容体を活性化することにより, NGF や BDNF の傍分泌を引き起こし, A $\beta$  により引き起こされる酸化ストレス, ミトコンドリア脱分極, さらに, カスパーゼ活性化を抑制する<sup>53)</sup>. また, NA は脳における神経炎症反応を抑制する. NA により刺激されたミクログリアは, A $\beta$  誘導性のサイトカインとケモカインの産生を抑制し, ミクログリアの遊走を増加して, A $\beta$  の貪食を促進する<sup>54)</sup>. さらに, NA を欠乏させた AD モデルマウスでは, 大脳皮質における A $\beta$  沈着の増加が引き起こされることが報告されている<sup>54)</sup>. こうしたことから, Robertson は, 老人性アルツハイマー病における顕著な LC 細胞死やノルアドレナリンの神経保護作用の発見に基づき, “Noradrenergic Theory of Cognitive Reserve” を提唱した<sup>55)</sup>. つまり, 生涯における教育・学習を通じての LC-NA システムの上方制御が認知機能を刺激し向上させて, 神経変性を防ぐ認知予備力に貢献するという説を提唱している.

#### V. MTN ニューロン活動が LC の生存・維持に影響を与える可能性

興味深いことに, 胎生後期における LC の分化発育は閉口筋紡錘を支配する MTN の分化発育能を担う Onecut 因子に依存している<sup>56)</sup>. そのため, 本来脳神経節内に存在し, 脳内部には存在しないはずの MTN が LC に隣接して存在しており, 成熟後も LC の機能は, 筋紡錘活動に依存して MTN から傍分泌される栄養因子 (NT-3) の働きにより維持されている可能性がある. なぜなら, 6-OH-dopamine は LC ニューロンの細胞死を引き起こすことができるが, あらかじめ NT-3 を産生する fibroblast を LC に移植することにより, そうした細胞死を減少させることができたからである<sup>57)</sup>. NT-3 は通常筋紡錘で産生され<sup>58, 59)</sup>, 筋紡錘を支配する一次感覚ニューロンの末梢線維終末に発現している TrkC 受容体に結合して, エンドソームとして神経終末内に取り込まれ逆行性軸索輸送により細胞体に運ばれる<sup>60)</sup>. LC は, そのすぐ外側で, 閉口筋の筋紡錘を支配する一次感覚ニューロンが集積する MTN と隣接する<sup>61, 62)</sup> (図 1).

MTN は, すべての一次感覚ニューロン中, 唯一例外的に脳内に存在し, さらに LC に隣接している. そのため, さまざまなシナプス入力を受け, LC から豊富な NA 性神経投射を受ける<sup>62)</sup>. また, MTN

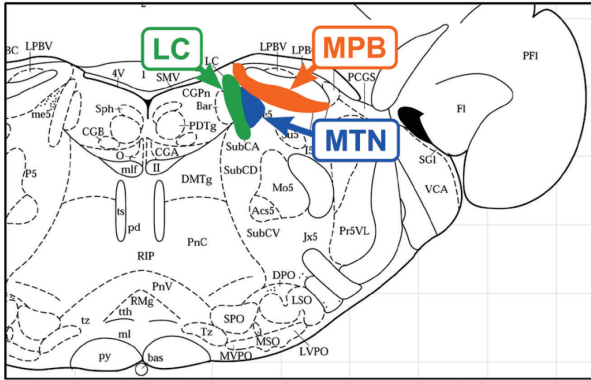


図1 ラット脳幹部冠状断における神経核の配置。内側から外側へ順に、青斑核、三叉神経中脳路核、腕傍核内側部が隣接して存在する。

ニューロンは神経活動に伴い、膜容量の減少 (somatic exocytosis) が生じることも知られている<sup>63)</sup>。したがって、筋紡錘で産生された NT-3 が MTN の細胞体まで逆輸送されて、それが細胞体から傍分泌され、LC から MTN に投射する神経終末に発現している TrkC 受容体<sup>64-66)</sup> に結合して取り込まれれば、LC 細胞の維持生存に有用であり、細胞死を防ぐ機序になり得る。

また、腕傍核 (PBN) は脚橋被蓋核とともに、網様体賦活系の中心として、視床や BF への投射を通じて、覚醒システムの中核を担うが<sup>67)</sup>、PBN 内側部 (MPB) が MTN の外側に隣接して存在することも興味深い。これらの LC-MTN-MPB 間の神経回路 (図2) が、未解明の AD 発症機構に関与する可能性は高く、今後の更なる研究が待たれる。

三叉神経系の感覚情報は覚醒系の活性化において重要な役割を果たす。一方、多数歯の喪失は、感覚情報の減弱の結果、アルツハイマー型の学習記憶障害を引き起こすと報告されている。しかし、咬合高径の拳上による学習記憶障害も報告されており<sup>68,69)</sup>、結局、入力情報の減少や増加が原因ではなく、そうした感覚情報の錯誤あるいは減少により、咀嚼運動調節機構が円滑に働かないことに起因するストレスが原因となっている可能性が提唱されてきた<sup>68-71)</sup>。

## VI. LC ニューロンはどのように咬合咀嚼機能と連関するのか？

LC ニューロンの活動性は、パニックや精神的ストレス時に一過性に増加するが<sup>72,73)</sup>、それは分界条床核 (BNST)、視床下部や、特に、扁桃体中心核 (CeA)<sup>74)</sup>

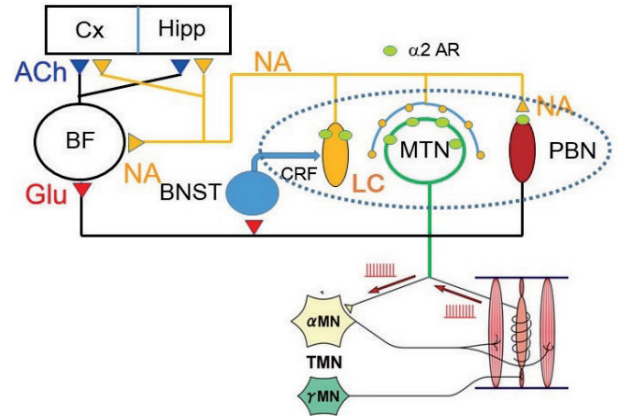


図2 LC-MTN-PBN 神経回路と BF、大脳皮質 (Cx)、海馬 (Hipp) との関係。LC は MTN と PBN に投射し、 $\alpha 2A$  受容体を介し、それぞれ、興奮性および抑制性の影響を与え、同時に BF へも投射する。グルタミン酸 (Glu) 作動性 PBN は上行性覚醒系の中核をなし、MN ニューロンを活性化するが、同時に、分界条床核 (BNST: Bed nucleus stria terminalis) の活性化を通じて CRF の分泌を惹き起こし、LC が活性化される。 $\gamma$  運動ニューロン ( $\gamma$ MN) の働きにより筋紡錘で神経栄養因子 NT-3 が産生され、それが MTN まで逆方向性に輸送され MTN から傍分泌され得る。NA と ACh 入力により、Cx、Hipp 細胞が維持され、逆に、LC と BF の障害により AD が発症する。

からストレスに応じて分泌されるコルチコトロピン放出因子 (CRF)<sup>75,76)</sup> による CRF 受容体の活性化によるためである<sup>77,78)</sup>。また、CeA ニューロンの軸索終末には CRF とグルタミン酸が共存しており、それが LC ニューロンの樹状突起にシナプス結合することが報告されている<sup>79)</sup>。大脳皮質咀嚼野からの指令による通常の咀嚼運動の場合には、MTN ニューロンは一次感覚ニューロンとして働き、筋紡錘からの情報を忠実に運動ニューロンに伝達し、咀嚼運動制御に関与する (図3)。一方、LC が関与して生じる閉口運動も存在する (図4)。LC から MTN への神経投射はすでに報告されている<sup>61,62)</sup>。こうした神経投射の機能的意義は、動物が敵に相対して攻撃性が高まる時、敵に噛みつく攻撃を引き起こすことにあると考えられる。攻撃時には、ストレスにより LC ニューロンの興奮性が上昇すると同時に、ストレスや攻撃的感情により駆動される扁桃体中心核 (CeA)<sup>80)</sup> から MTN への直接的興奮性グルタミン酸作動性入力が活性化され得ることが示された<sup>81,82)</sup>。こうした二つの入力が同時に活性化されることにより、NA の働きによるグルタミン酸受容体電流の増幅が引き起こされ、MTN ニューロンがバースト発火する<sup>83)</sup> (図4)。その結果、急激かつ強力な閉口運動が生じると考えられる。噛みつき攻撃に扁桃

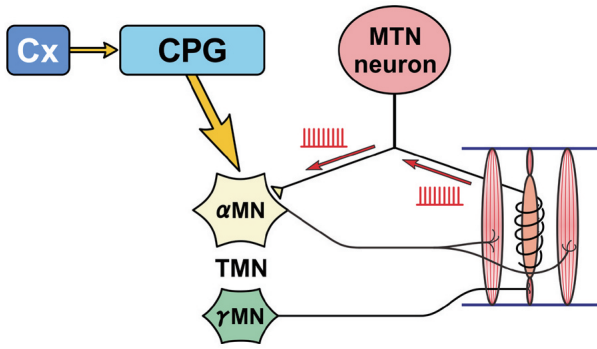


図3 一次感覚ニューロンモード。筋紡錘からの情報を運動ニューロンに忠実に伝達する機能モード。厳密な咀嚼運動が可能。

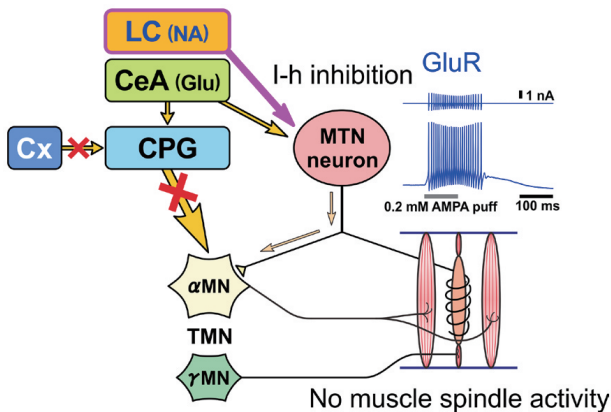


図4 前運動ニューロンモード。LCからのNA入力を受け、同時にCeAからグルタミン酸作動性入力を受けると、バースト発火する前運動ニューロンとして働き、筋紡錘からのインパルスなしに運動ニューロンを強力に駆動し、噛みつき攻撃や捕食活動をおこなうことができる。

体中心核が関与すること自体は、これまでも報告されていたが、小細胞性網様体を経由し、三叉神経運動核に至る経路が提唱されている<sup>84)</sup>。しかしながら、通常の咀嚼運動を遂行する咀嚼野から入力を受ける中枢パターン生成器 (CPG) も小細胞性網様体を含むとされ<sup>85)</sup>、そうした多シナプス性の回路が急速かつ強力な非リズム性閉口運動である噛みつき攻撃を引き起こす神経回路として働き得るか、更なる検証が必要とされる。

こうした攻撃手段は動物種を問わず共通である。また、すべての肉食動物にとって、最も重要な行動は、獲物を口で捕捉して食べることで、敵に対して攻撃するときには噛みつくことである。噛みつき攻撃時の閉口運動は非制御性急速運動であり、そうした運動と咀嚼運動で認められる等尺性噛みしめ<sup>86)</sup>とは、MTN

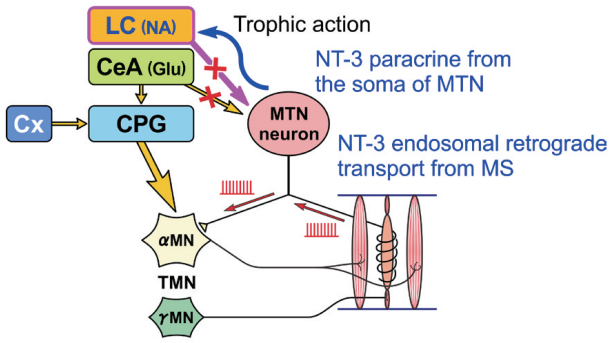
ニューロンの発火パターンや働きが異なる (図3, 4)。したがって、ヒトを含めた脊椎動物はそれを実現するために特殊な脳回路を持つようになったと考えられる。これらが、なぜ、MTNが一次感覚神経であるにもかかわらず、唯一の例外として脳内に存在し、そのうえで、LCの外側に位置するようになったかの理由の一つと考えられる。

咬合咀嚼障害は、ストレスや学習・記憶に影響を与える。ストレスによりブラキシズムやクレンチングが誘発され、顎関節症等の咬合咀嚼機能不全に至ると、それが原因となり、更なるストレスが引き起こされる負の連鎖、悪循環が生じる。こうした悪循環が進行すると、顎関節症等の咬合咀嚼機能不全は、結果的に、うつ病などの脳機能障害を引き起こすとされている。さらに、認知症との関連も示唆されているが、その神経機序はどのようなものかは知られていない。

## Ⅶ. MTN ニューロンの機能モードによる LC-MTN 間の神経栄養関係の調節

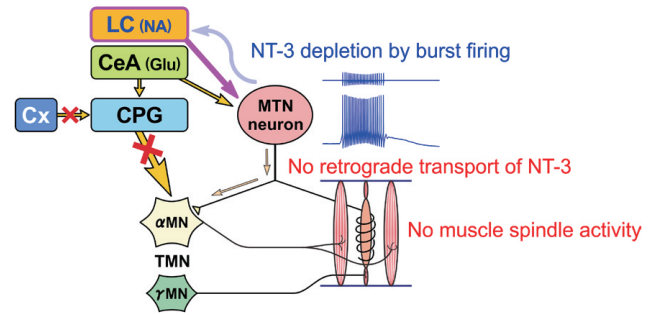
既に述べたように、MTN ニューロンは二つの機能モードを持つ。一次感覚ニューロンとして忠実に筋紡錘からの情報を運動ニューロンに伝達する機能モード (図3) と前運動ニューロンとして働くモード (図4) があり、それらは、主に6種類のイオンチャンネルの働きにより切り替えられる<sup>83, 87-89)</sup>。閉口筋紡錘が最も活性化される等尺性収縮咀嚼時 (一次感覚ニューロンモード) には、筋紡錘の活動に伴い産生されたNT-3が、MTN ニューロンの軸索終末に発現するTrkC 受容体に結合して、エンドソームとしてMTN ニューロンの軸索内に取り込まれ、逆行性軸索輸送され、MTN ニューロンの細胞体に蓄積される (図5)。そして、発火活動に伴う細胞体内の $[Ca^{2+}]$ 濃度上昇に応じて、細胞体から傍分泌される。傍分泌される蛋白は特定されていないが、MTN ニューロンで傍分泌が起こることは電気生理学的に証明されている<sup>63)</sup>。NT-3が細胞体まで逆行性軸索輸送されるには時間単位の時間がかかると想定されるが<sup>90)</sup>、MTN ニューロンが一次感覚ニューロンモードとして働く場合には、NT-3は確実に補填・蓄積されるはずである。

ヒトは、通常、噛みつき攻撃を行わない。しかし、CeA から MTN に至る経路は保存されており、ストレス条件下でブラキシズム (食いしばり/歯ぎしり) を引き起こす際に機能すると考えられている<sup>91)</sup>。したがって、一次感覚ニューロンモードとは対照的に、ストレスにより引き起こされるクレンチング等が持



Mastication mode: acting as Primary sensory neuron

図5 MTNニューロンは一次感覚ニューロンとして働く時は、筋紡錘で産生されるNT-3がエンドソーム化され、軸索中をMTNニューロンの細胞体まで逆輸送されて、さらに、LCへ傍分泌され得る。



Premotor neuron mode: Ballistic jaw-closing movement such as attacking bite, which does not require la sensory information.

図6 MTNニューロンが前運動ニューロンとして働く時は、筋紡錘からのNT-3の補給がなく、LCとCeAの働きにより、MTNニューロンがバースト発火すれば、NT-3は枯渇する。

続する場合には、LCやCeAが活性化され、MTNニューロンがバースト発火する前運動ニューロンモードとしての働きが持続する可能性が考えられる。この場合、筋紡錘の活動がないため、筋紡錘からのNT-3の補填がなく、一方的に傍分泌するだけなので、NT-3が枯渇する可能性が高い(図6)。これらのことから、MTNニューロンの機能モードに従って、細胞体に蓄積され、また、傍分泌されるNT-3の量が異なる可能性が高いと想定される。

MTNニューロンの活動モードの切り替えにはさまざまなイオンチャネルが関与するが<sup>83, 87-89)</sup>、LCニューロンの軸索終末から“volume transmission”として分泌されるNAによるα2A受容体の活性化に大きく依存する<sup>92)</sup>。LCニューロンの働きは、咀嚼運動の精密な制御に必要なとされる閉口筋筋紡錘の活動とは無関係な発火を引き起こすことから<sup>83)</sup>、むしろ、等尺性収縮を伴う咀嚼運動の精密な制御を阻害し、更なるストレスを生むと考えられる。したがって、咬合異常等の咀嚼機能障害が精神的ストレスを伴う時、LC-MTN間の栄養関係を含む機能的関係が影響を受け、AD発病につながる可能性があると考えられる<sup>93)</sup>。

MTNはLCのすぐ外側に存在し、LCニューロンからTrkCを発現する線維投射を受けているので<sup>64-66)</sup>、MTNからのNT-3の傍分泌がLCの生存維持に影響を与える可能性があることはすでに述べた。LCやBFはADの発病や進展に中心的役割を果たす神経細胞集団であるにもかかわらず、これまで、それらの維持・生存に関わる研究はきわめて乏しく、6-OH-dopamineによるLCの細胞死がNT-3で抑制されたという研究にとどまる<sup>57)</sup>。むしろ、BFやLCを破壊

した時にADが促進されるという研究のみが数多くなされてきた<sup>47, 94)</sup>。

### VIII. 慢性ストレスは筋紡錘体活動とは無関係にLCニューロンのNT-3を増加させる

MTNを取り囲むアストロサイトや介在ニューロンは、CeAからのグルタミン酸作動性入力によって活性化される。ストレス条件下で、こうしたグルタミン酸作動性入力に反応して、アストロサイトまたは介在ニューロンから放出されるNT-3<sup>95, 96)</sup>は、LCニューロンのアドレナリン作動性軸索終末に発現するTrkC受容体に取り込まれる可能性がある。さらに、LCニューロンにおいて、NT-3の内因性発現は通常では認められない<sup>97)</sup>が、反復拘束ストレスにより、LCニューロンにおけるNT-3のmRNAレベルは増加する<sup>98)</sup>。したがって、ストレス条件下においては、LCニューロンにおけるNT-3はTrkCレセプターの活性化を通して外因的に、また、内因的にも増加する。NT-3はおそらく $[Ca^{2+}]_i$ を安定化させることによって興奮毒性からノルアドレナリン作動性ニューロンを保護することができると考えられている<sup>99, 100)</sup>。ストレス条件下でグルタミン酸受容体やCRF受容体の活性化によって誘導される興奮毒性からLCニューロンを保護するうえで、NT-3は重要な働きをされると考えられる。しかし、このような神経保護機構にもかかわらず、LCニューロンは慢性ストレスに対して非常に脆弱である<sup>101-103)</sup>。したがって、上記のような機構によってもたらされるNT-3をもってしても、慢性ストレスや重度のストレスには対処できない可能性があ

る。一方、海馬のBDNFは、咀嚼の減少<sup>104)</sup>や拘束ストレス<sup>15)</sup>によって減少するが、積極的な咀嚼によって回復する<sup>15)</sup>。海馬/大脳皮質へのNA入力がかこれらの皮質におけるBDNF産生において果たす役割を考慮すると<sup>53)</sup>、これらの知見は、ストレス下のLCニューロンの活動がかこれらの皮質におけるBDNF産生に寄与しないのに対し、BDNF産生に寄与するLCニューロンの機能的役割を維持するうえで積極的咀嚼が重要な役割を果たし得ることを示唆する。したがって、これらの皮質における $\beta$ アドレナリン受容体の活性化による神経保護作用<sup>53)</sup>という点では、 $\alpha$ 2Aアドレナリン受容体でのシグナル伝達で以前に報告されたように<sup>92)</sup>、ストレス条件下で認められるLCニューロンの一過性高頻度発火は通常の低頻度持続性発火ほど効果的ではない可能性がある。筋紡錘の活動によって産生されるNT-3は、LCニューロンの正常な神経活動を維持するのに有用である一方、重度のストレス条件下では、NT-3はLCニューロンを興奮毒性から守るためだけに必要であると考えられる。それにもかかわらず、慢性ストレス下でLCニューロンの過剰興奮が続くと、3,4-ジヒドロキシフェニルグリコールアルデヒド (DOPEGAL) とタウタンパク質の内因性産生により、LCニューロンが変性する。

#### IX. ADにおけるLCニューロン細胞死の内因性メカニズムとそれを修飾するNT-3

LCニューロンにおいては、NAはミトコンドリアのmonoamine oxidase A (MAO-A)の働きにより代謝されて、3,4-dihydroxy phenyl glycolaldehyde (DOPEGAL)が産生される。DOPEGALはfree radicalを産生することから、その細胞毒性についての研究が多数なされてきた<sup>29,30)</sup>。最近、DOPEGALがasparagine endopeptidase (AEP)を活性化し、その結果、 $A\beta$ 産生を促進することや過リン酸化タウが産生されることが明らかにされ<sup>30)</sup>、それによりADが引き起こされることが提唱された<sup>30,31)</sup>。しかしながら、LCニューロンの細胞体でfree NAがなぜ、また、どのようにして蓄積されるかについては問われてこなかった。このことが明らかにされない限り、DOPEGALがなぜ細胞体で過剰産生<sup>29)</sup>されるのか不明なままであり、ADの出発点になり得るのかも確定できない。通常free NAは、vesicular monoamine transporter 2 (vMAT2)により小胞内にとりこまれ、NAを内包する小胞は神経活動に伴い細胞体から傍分泌される。これは、vMAT2がMAO-AよりNAに対する親和性が高いからであ

る<sup>105,106)</sup>。そのため、どのようなメカニズムにより、NAが細胞体で蓄積されるかについては不明であり、そのことに焦点をあてた研究はいまだない。

MTNニューロンから傍分泌されるNT-3がこうした内因性メカニズムをどのように修飾するかは知られていない。ストレスやグルココルチコイドへの暴露が24時間以上続くと、MAO-Aレベルや活性が高くなることが知られている<sup>107,108)</sup>。NT-3は、おそらく $[Ca^{2+}]_i$ を安定化させることにより、興奮毒性からニューロンを保護することができる<sup>99,100)</sup>。MAO-Aは $[Ca^{2+}]_i$ の増加によって活性化されることが知られているので<sup>109)</sup>、MAO-Aの活性がNT-3によって抑制されるかどうかを調べることは興味深い。

#### 著者の利益相反

開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) Vijayashankar N, Brody H. A quantitative study of the pigmented neurons in the nuclei locus coeruleus and subcoeruleus in man as related to aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 1979; 38: 490-7.
- 2) Bondareff W, Mountjoy CQ et al. Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia. *Neurology* 1982; 32: 164-8.
- 3) Whitehouse PJ, Price DL et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122-6.
- 4) Whitehouse PJ, Price DL et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237-9.
- 5) Chen XQ, Sawa M et al. Dysregulation of neurotrophin signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease and of Alzheimer disease in Down syndrome. *Free Radic Biol Med* 2018; 114: 52-61.
- 6) Ridley RM, Murray TK et al. Learning impairment following lesion of the basal nucleus of Meynert in the marmoset: modification by cholinergic drugs. *Brain Res* 1986; 376: 108-16.
- 7) Aigner TG, Mitchell SJ et al. Effects of scopolamine and physostigmine on recognition memory in monkeys with ibotenic-acid lesions of the nucleus basalis of Meynert. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92: 292-300.
- 8) Aston-Jones G, Shipley MT et al. Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. *Prog Brain Res* 1991; 88: 47-75.
- 9) Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 403-50.
- 10) 近藤喜代太郎. アルツハイマー型痴呆の危険因子



- WHO・NIA・E 研究グループのメタ分析-. 臨床精神医学 1990 ; 19(5) : 575-82.
- 11) Isse K, Kanamori M et al. A case-control study of risk factors associated with Alzheimer type dementia in Japan. In: Satoyoshi, E. (Ed.), Studies in Alzheimer's disease: Epidemiology and risk factors proceedings of the third international symposium on dementia. National Center of Neurology and Psychiatry Publishers, Tokyo 1991; 63-7.
  - 12) Terasawa H, Hirai T et al. Influence of tooth-loss and concomitant masticatory alterations on cholinergic neurons in rats: immunohistochemical and biochemical studies. *Neurosci Res* 2002; 43: 373-9.
  - 13) Kato T, Usami T et al. The effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine release from the parietal cortex in aged rats. *Behav Brain Res* 1997; 83: 239-42.
  - 14) Makiura T, Ikeda Y et al. Influence of diet and occlusal support on learning memory in rats behavioral and biochemical studies. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000; 107: 269-77.
  - 15) Lee T, Saruta J et al. Allowing animals to bite reverses the effects of immobilization stress on hippocampal neurotrophin expression. *Brain Res* 2008; 1195: 43-9.
  - 16) Furukawa M, Tada H et al. Molar loss induces hypothalamic and hippocampal astrogliosis in aged mice. *Sci Rep* 2022; 12: 6409.
  - 17) Ekuni D, Tomofuji T et al. Occlusal disharmony increases amyloid-beta in the rat hippocampus. *Neuromolecular Med* 2011; 13: 197-203.
  - 18) Ekuni D, Endo Y et al. Effects of apoE deficiency and occlusal disharmony on amyloid-beta production and spatial memory in rats. *PLoS One* 2013; 8: e74966.
  - 19) Taslima F, Abdelhamid M et al. Tooth loss induces memory impairment and glial activation in young wild-type mice. *J Alzheimers Dis Rep* 2022; 6: 663-75.
  - 20) Yamazaki K, Wakabayashi N et al. Effect of tooth loss on spatial memory and trkB-mRNA levels in rats. *Hippocampus* 2008; 18: 542-7.
  - 21) Hirai T, Kang Y et al. Occlusal-masticatory function and learning and memory: Immunohistochemical, biochemical, behavioral and electrophysiological studies in rats. *Jpn Dent Sci Rev* 2010; 46: 143-9.
  - 22) De Cicco V, Tramonti Fantozzi MP et al. Trigeminal, visceral and vestibular inputs may improve cognitive functions by acting through the locus coeruleus and the ascending reticular activating system: A new hypothesis. *Front Neuroanat* 2017; 11: 130.
  - 23) Matsumoto H, Tagai K et al. Association of tooth loss with Alzheimer's disease tau pathologies assessed by positron emission tomography. *J Alzheimers Dis* 2023; 96: 1253-65.
  - 24) Kim HB, Kim D et al. A $\beta$  accumulation in Vmo contributes to masticatory dysfunction in 5XFAD mice. *J Dent Res* 2021; 100: 960-7.
  - 25) Giess R, Schlote W. Localisation and association of pathomorphological changes at the brainstem in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev* 1995; 84: 209-26.
  - 26) Parvizi J, Van Hoesen GW et al. The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 53-66.
  - 27) Uematsu M, Nakamura A et al. Brainstem tau pathology in Alzheimer's disease is characterized by increase of three repeat tau and independent of amyloid beta. *Acta Neuropathol Commun* 2018; 6: 1.
  - 28) Yan H, Pang P et al. The lesion analysis of cholinergic neurons in 5XFAD mouse model in the three-dimensional level of whole brain. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 4115-25.
  - 29) Burke WJ, Li SW et al. Accumulation of 3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde, the neurotoxic monoamine oxidase A metabolite of norepinephrine, in locus ceruleus cell bodies in Alzheimer's disease: mechanism of neuron death. *Brain Res* 1999; 816: 633-7.
  - 30) Kang SS, Liu X et al. Norepinephrine metabolite DOPEGAL activates AEP and pathological tau aggregation in locus coeruleus. *J Clin Invest* 2020; 130: 422-37.
  - 31) Kang SS, Meng L et al. Tau modification by the norepinephrine metabolite DOPEGAL stimulates its pathology and propagation. *Nat Struct Mol Biol* 2022; 29: 292-305.
  - 32) Mather M, Harley CW. The locus coeruleus: essential for maintaining cognitive function and the aging brain. *Trends Cogn Sci* 2016; 20: 214-26.
  - 33) Goto T, Kuramoto E et al. Neurodegeneration of trigeminal mesencephalic neurons by the tooth loss triggers the progression of Alzheimer's disease in 3xTg-AD model mice. *J Alzheimers Dis* 2020; 76: 1443-59.
  - 34) Fukumoto H, Asami-Odaka A et al. Amyloid  $\beta$  protein deposition in normal aging has the same characteristics as that in Alzheimer's disease. Predominance of A  $\beta$  42(43) and association of A  $\beta$  40 with cored plaques. *Am J Pathol* 1996; 148: 259-65.
  - 35) Thal DR, Capetillo-Zarate E et al. The development of amyloid  $\beta$  protein deposits in the aged brain. *Sci Aging Knowledge Environ* 2006; 2006: re1.
  - 36) Michno W, Nystrom S et al. Pyroglutamation of amyloid- $\beta$ x-42 (A $\beta$ x-42) followed by A $\beta$ 1-40 deposition underlies plaque polymorphism in progressing Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 2019; 294: 6719-32.
  - 37) Gilman S, Koller M et al. Clinical effects of A $\beta$  immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553-62.
  - 38) Jacobs DM, Marder K et al. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 1691-6.
  - 39) Beach TG, Honer WG et al. Cholinergic fibre loss associated with diffuse plaques in the non-demented elderly: the preclinical stage of Alzheimer's disease?

- Acta Neuropathol 1997; 93: 146-53.
- 40) Jack CR Jr, Knopman DS et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119-28.
  - 41) Goldgaber D, Lerman MI et al. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 1987; 235: 877-80.
  - 42) Citron M, Oltersdorf T et al. Mutation of the  $\beta$ -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases  $\beta$ -protein production. *Nature* 1992; 360: 672-4.
  - 43) Good PF, Werner P et al. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996; 149: 21-8.
  - 44) Blanchard BJ, Konopka G et al. Mechanism and prevention of neurotoxicity caused by  $\beta$ -amyloid peptides: relation to Alzheimer's disease. *Brain Res* 1997; 776: 40-50.
  - 45) Mattson MP. Neuronal life-and-death signaling, apoptosis, and neurodegenerative disorders. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8: 1997-2006.
  - 46) Olmos-Alonso A, Schettters ST et al. Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology. *Brain* 2016; 139: 891-907.
  - 47) Laursen B, Mork A et al. Cholinergic degeneration is associated with increased plaque deposition and cognitive impairment in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> mice. *Behav Brain Res* 2013; 240: 146-52.
  - 48) Ramos-Rodriguez JJ, Pacheco-Herrero M et al. Rapid  $\beta$ -amyloid deposition and cognitive impairment after cholinergic denervation in APP/PS1 mice. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2013; 72: 272-85.
  - 49) Turnbull MT, Coulson EJ. Cholinergic basal forebrain lesion decreases neurotrophin signaling without affecting tau hyperphosphorylation in genetically susceptible mice. *J Alzheimers Dis* 2017; 55: 1141-54.
  - 50) Hotta H, Kagitani F et al. Basal forebrain stimulation induces NGF secretion in ipsilateral parietal cortex via nicotinic receptor activation in adult, but not aged rats. *Neurosci Res* 2009; 63: 122-8.
  - 51) Schmitz TW, Nathan Spreng R et al. Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nat Commun* 2016; 7: 13249.
  - 52) Ballinger EC, Ananth M et al. Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline. *Neuron* 2016; 91: 1199-218.
  - 53) Counts SE, Mufson EJ. Noradrenaline activation of neurotrophic pathways protects against neuronal amyloid toxicity. *J Neurochem* 2010; 113: 649-60.
  - 54) Heneka MT, Nadrigny F et al. Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 6058-63.
  - 55) Robertson IH. A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 298-308.
  - 56) Espana A, Clotman F. Onecut factors control development of the locus coeruleus and of the mesencephalic trigeminal nucleus. *Mol Cell Neurosci* 2012; 50: 93-102.
  - 57) Arenas E, Persson H. Neurotrophin-3 prevents the death of adult central noradrenergic neurons in vivo. *Nature* 1994; 367: 368-71.
  - 58) Tessarollo L, Vogel KS et al. Targeted mutation in the neurotrophin-3 gene results in loss of muscle sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 11844-8.
  - 59) Ernfors P, Lee KF et al. Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents. *Cell* 1994; 77: 503-12.
  - 60) Friedel RH, Schnurch H et al. Identification of genes differentially expressed by nerve growth factor- and neurotrophin-3-dependent sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 12670-75.
  - 61) Copray JC, Liem RS et al. Dopaminergic afferents to the mesencephalic trigeminal nucleus of the rat: a light and electron microscope immunocytochemistry study. *Brain Res* 1990; 514: 343-8.
  - 62) Takahashi T, Shirasu M et al. The locus coeruleus projects to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats. *Neurosci Res* 2010; 68: 103-6.
  - 63) Zhang B, Zhang XY et al. Action potential-triggered somatic exocytosis in mesencephalic trigeminal nucleus neurons in rat brain slices. *J Physiol* 2012; 590: 753-62.
  - 64) Merlio JP, Ernfors P et al. Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1992; 51: 513-32.
  - 65) Sandell JH, Martin SC et al. The development of neurotrophin receptor Trk immunoreactivity in the retina of the zebrafish (*Brachydanio rerio*). *Brain Res Dev Brain Res* 1994; 81: 192-200.
  - 66) Sandell JH, Baker LS Jr et al. The distribution of neurotrophin receptor TrkC-like immunoreactive fibers and varicosities in the rhesus monkey brain. *Neuroscience* 1998; 86: 1181-94.
  - 67) Fuller PM, Sherman D et al. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *J Comp Neurol* 2011; 519: 933-56.
  - 68) Piancino MG, Tortarolo A et al. Adverse effects of the bite-raised condition in animal studies: A systematic review. *Arch Oral Biol* 2019; 107: 104516.
  - 69) Toyoda H, Fujinami Y et al. Increased vertical dimension of occlusion for varying periods differentially impairs learning and memory in guinea pigs. *Behav Brain Res* 2023; 114547.
  - 70) Budtz-Jorgensen E. Occlusal dysfunction and stress. An experimental study in macaque monkeys. *J Oral Rehabil* 1981; 8: 1-9.
  - 71) Piancino MG, Tortarolo A et al. Altered mastication adversely impacts morpho-functional features of the

- hippocampus: A systematic review on animal studies in three different experimental conditions involving the masticatory function. *PLoS One* 2020; 15: e0237872.
- 72) Valentino RJ, Foote SL. Corticotropin-releasing hormone increases tonic but not sensory-evoked activity of noradrenergic locus coeruleus neurons in unanesthetized rats. *J Neurosci* 1988; 8: 1016-25.
- 73) Curtis AL, Lechner SM et al. Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracoerulear microinfusion of corticotropin-releasing factor: effects on discharge rate, cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 163-72.
- 74) Tjounmakaris SI, Rudoy C et al. Cellular interactions between axon terminals containing endogenous opioid peptides or corticotropin-releasing factor in the rat locus coeruleus and surrounding dorsal pontine tegmentum. *J Comp Neurol* 2003; 466: 445-56.
- 75) Van Bockstaele EJ, Colago EE et al. Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites: substrate for the co-ordination of emotional and cognitive limbs of the stress response. *J Neuroendocrinol* 1998; 10: 743-57.
- 76) Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1167-80.
- 77) Valentino RJ, Foote SL et al. Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res* 1983; 270: 363-7.
- 78) McCall JG, Al-Hasani R et al. CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron* 2015; 87: 605-20.
- 79) Valentino RJ, Rudoy C et al. Corticotropin-releasing factor is preferentially colocalized with excitatory rather than inhibitory amino acids in axon terminals in the peri-locus coeruleus region. *Neuroscience* 2001; 106: 375-84.
- 80) Haller J. The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 85: 34-43.
- 81) Shirasu M, Takahashi T et al. Direct projections from the central amygdaloid nucleus to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats. *Brain Res* 2011; 1400: 19-30.
- 82) Zhao YJ, Liu Y et al. Activation of the mesencephalic trigeminal nucleus contributes to masseter hyperactivity induced by chronic restraint stress. *Front Cell Neurosci* 2022; 16: 841133.
- 82) Kawasaki Y, Saito M et al. Inhibition of GluR current in microvilli of sensory neurons via Na<sup>+</sup>-microdomain coupling among GluR, HCN channel, and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 113.
- 84) Han W, Tellez LA et al. Integrated control of predatory hunting by the central nucleus of the amygdala. *Cell* 2017; 168: 311-24 e318.
- 85) Nozaki S, Iriki A et al. Trigeminal premotor neurons in the bulbar parvocellular reticular formation participating in induction of rhythmical activity of trigeminal motoneurons by repetitive stimulation of the cerebral cortex in the guinea pig. *J Neurophysiol* 1993; 69: 595-608.
- 86) Tsukiboshi T, Sato H et al. Illusion caused by vibration of muscle spindles reveals an involvement of muscle spindle inputs in regulating isometric contraction of masseter muscles. *J Neurophysiol* 2012; 108: 2524-33.
- 87) Saito M, Murai Y et al. Two opposing roles of 4-AP-sensitive K<sup>+</sup> current in initiation and invasion of spikes in rat mesencephalic trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 2006; 96: 1887-901.
- 88) Kang Y, Saito M et al. Involvement of persistent Na<sup>+</sup> current in spike initiation in primary sensory neurons of the rat mesencephalic trigeminal nucleus. *J Neurophysiol* 2007; 97: 2385-93.
- 89) Chung G, Saito M et al. Generation of resonance-dependent oscillation by mGluR-I activation switches single spiking to bursting in mesencephalic trigeminal sensory neurons. *Eur J Neurosci* 2015; 41: 998-1012.
- 90) Chowdary PD, Che DL et al. Neurotrophin signaling via long-distance axonal transport. *Annu Rev Phys Chem* 2012; 63: 571-94.
- 91) Mascaro MB, Prosdocimi FC et al. Forebrain projections to brainstem nuclei involved in the control of mandibular movements in rats. *Eur J Oral Sci* 2009; 117: 676-84.
- 92) Toyoda H, Won J et al. The nature of noradrenergic volume transmission from locus coeruleus to brainstem mesencephalic trigeminal sensory neurons. *Front Cell Neurosci* 2022; 16: 841239.
- 93) 窪木拓男, 姜 英男ほか. 認知症と口腔機能の関連を科学する. *歯界展望* 2019; 134(2): 213-5.
- 94) Coradazzi M, Gulino R et al. Selective noradrenaline depletion impairs working memory and hippocampal neurogenesis. *Neurobiol Aging* 2016; 48: 93-102.
- 95) Lessmann V, Gottmann K et al. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 341-74.
- 96) Bronzuoli MR, Facchinetti R et al. Astrocyte: An Innovative Approach for Alzheimer's Disease Therapy. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 4979-89.
- 97) Akbarian S, Bates B et al. Neurotrophin-3 modulates noradrenergic neuron function and opiate withdrawal. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 593-604.
- 98) Smith MA, Makino S et al. Stress and antidepressants differentially regulate neurotrophin 3 mRNA expression in the locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8788-92.
- 99) Cheng B, Mattson MP. NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults. *Brain Res* 1994; 640: 56-67.
- 100) Safina DR, Surin AM et al. Effect of neurotrophin-3 precursor on glutamate-induced calcium homeostasis deregulation in rat cerebellum granule cells. *J Neurosci Res* 2015; 93: 1865-73.
- 101) Sanchez MM, Young LJ et al. Distribution of cortico-

- steroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci* 2000; 20: 4657-68.
- 102) Wang Q, Oyarzabal EA et al. Locus coeruleus neurons are most sensitive to chronic neuroinflammation-induced neurodegeneration. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 359-68.
- 103) Evans AK, Defensor E et al. Selective Vulnerability of the Locus Coeruleus Noradrenergic System and its Role in Modulation of Neuroinflammation, Cognition, and Neurodegeneration. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1030609.
- 104) Fukushima-Nakayama Y, Ono T et al. Reduced Mastication Impairs Memory Function. *J Dent Res* 2017; 96: 1058-66.
- 105) Chaudhry FA, Edwards RH et al. Vesicular neurotransmitter transporters as targets for endogenous and exogenous toxic substances. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 277-301.
- 106) Meiser J, Weindl D et al. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal* 2013; 11: 34.
- 107) Filipenko ML, Beilina AG et al. Repeated experience of social defeats increases serotonin transporter and monoamine oxidase A mRNA levels in raphe nuclei of male mice. *Neurosci Lett* 2002; 321: 25-8.
- 108) Ou XM, Chen K et al. Glucocorticoid and androgen activation of monoamine oxidase A is regulated differently by R1 and Sp1. *J Biol Chem* 2006; 281: 21512-25.
- 109) Cao X, Wei Z et al. Calcium-sensitive regulation of monoamine oxidase-A contributes to the production of peroxyradicals in hippocampal cultures: implications for Alzheimer disease-related pathology. *BMC Neurosci* 2007; 8: 73.

---

著者連絡先：姜 英男

E-mail: kang.yn.923@osaka-u.ac.jp

齋藤 充

E-mail: mtrsaito@dent.kagoshima-u.ac.jp