

## 基礎歯学領域(口腔科学基礎)の現状と国際比較：神経・感覚・運動

重村 憲徳<sup>1)</sup>、篠田 雅路<sup>2)</sup>、井上 富雄<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>九州大学大学院歯学研究院口腔機能解析学分野

<sup>2)</sup>日本大学歯学部生理学講座

<sup>3)</sup>昭和大学歯学部口腔生理学講座

### 1 味覚

味覚の基礎研究は、分子遺伝学の発展を背景に米国が台頭している。近年、COVID-19 による味覚・嗅覚障害の発症および 2021 年度のノーベル医学生理学賞を痛覚・触覚の研究者の受賞により、感覚研究の重要性が世界共通で急激に高まっている。2018 年に酸味受容体 *Otopetrin1* が同定されたことで 5 基本味の受容体が出揃った [1]。また味覚情報処理の中枢神経回路が、感覚入力から情動発現、行動表出までがラベルドラインで制御されていること、味覚受容体が口腔以外の様々な臓器で異なる機能を発揮し、生活習慣病、炎症性疾患や癌発とも関連することが明らかになってきた [2]。今後の課題として、我が国の強みである生活習慣病と味覚に関する連携研究を推進することが重要である。

### 各分野における国際比較の総括表：味覚

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	B	→	日本発祥のうま味研究（英語でも UMAMI と表記）を基軸として、遺伝子改変マウスと超微細技術を駆使した末梢経路解析、神経伝達物質放出機構の研究は世界をリードしている。
	技術開発水準	A	→	うま味物質を含むアミノ酸の受容分子基盤は、KOKUMI 物質の開発をはじめ様々な企業による健康食品や医薬品開発へと広く応用展開されている。
	産業技術力臨床水準	B	→	日本味と匂学会を中心として基礎研究と産業界との連携が進んでいる。また、5 感研究者による“感覚研究コンソーシアム”が設立され産学連携推進事業が始まった。
米国	研究水準	A	→	多くの研究拠点が形成されており、多種における味覚受容体から味細胞内伝達や中枢情報処理機構の解明に至るほぼ全ての領域で世界をリードしている。
	技術開発水準	A	→	Single cell RNA-seq や味蕾オルガノイド等技術開発水準が高い。肥満や糖尿病対策のために腸-脳連関による摂食調節機構の解明と医療応用研究が進んでいる。
	産業技術力臨床水準	B	→	COVID-19 における味覚・嗅覚障害の治療法の開発に焦点を当てた新たな学術組織が立ち上がり（ITTSD、GCCR）、世界をリードしている。産業化システムも確立している。
欧州	研究水準	B	→	各国に味覚と栄養・健康を統括的に研究する拠点がおり、特にヒト肥満との関連解析が進んでいる。苦味受容体の機能解析では世界をリードしている。
	技術開発水準	B	→	栄養と健康に関する研究技術が高い。苦味の受容体の構造活性相関から中枢への神経投射さらに他臓器における機能解析まで多角的な展開が見られる。
	産業技術力臨床水準	A	→	研究能力の高い食品化学企業による研究開発が進んでいる。

アジア	研究水準	B	↑	中国では、論文数は近年急増しており、2018年以降は日本を上回り、米国に迫る勢いであり、質の高い研究の数が増加している。韓国でも <i>Drosophila</i> の味覚研究において質の高い研究成果が多く見られる。ヒトを対象とした研究も増加している。
	技術開発水準	B	↑	中国では、欧米からの帰国研究者へ豊富な資金が投入されており、基礎研究だけでなく、ヒトにおける臨床研究が驚異的なスピードで進んでいる。その他の国での開発水準は低い。
	産業技術力臨床水準	B	↑	中国では、人材と合わせて独自の技術が生まれる環境も整ってきており、COVID-19 関連論文は米国に続いている。また韓国化学感覚摂食行動研究会が設立され、日本味と匂学会との協働が始まっている。
<p>全体コメント</p> <p>全体コメント：2021年度のノーベル医学生理学賞を痛覚・触覚の研究者が受賞したことにより、味覚を含む感覚研究の重要性が世界で急激に高まっている。Scopusにおける味覚領域の論文数（過去5年）の国別分布Top5は米国、中国、英国、インド、イタリアとなっており、米国が圧倒的に多く、欧州が続く。中国は2012-2016年と比べると倍増しているのに対して日本は第6位、韓国は13位で横ばい傾向である。世界に比して我が国の歯科医学領域における味覚研究者数は多く、研究水準も非常に高いことは特筆すべき点である。しかし、研究費の過度の選択と集中による研究領域全体の水準低下が危惧される。</p>				

## 2 口腔顔面痛

北米を中心に、欧州、日本、中国および韓国で口腔顔面痛研究が積極的に進められている。北米では、公的機関だけでなく慢性疼痛治療薬開発を目的として製薬企業が積極的に大学に研究費を助成し、世界中から PhD 研究者を募集している。しかし、わが国では、そのような外部資金による研究の発展は見られない。また、世界的に歯学研究者のみならず多くの PhD 研究者が口腔顔面痛研究に参加しているが、日本ではほとんど歯学研究者のみで研究が行われている。

日本では、特に臨床応用を念頭に置いた口腔顔面痛研究の推進が期待されている。現在では、電気生理学だけでなく、行動薬理学、分子生物学、分子遺伝学や光遺伝学的手法などを用いた集学的な研究が世界的に主流となり[3]、もはや一つの研究室での研究では世界レベルの研究水準を維持するのは困難である。今後、学部間連携、大学間連携や産学連携推進のための長期的な取り組みが必要である。

### 各分野における国際比較の総括表：口腔顔面痛

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	B	→	研究水準は現状維持できているが、歯科医学研究者が減少傾向にあるため、今後はトレンドが下降する可能性がある。
	技術開発水準	B	↑	オプトジェネティクスなどの新技術が導入されつつあり、今後の技術開発水準の向上が期待できる。
	産業技術力臨床水準	C	→	口腔顔面痛治療薬または治療法開発に、我が国はほとんど寄与できていない。産学連携の推進が必要である。
米国	研究水準	A	↑	世界中からポスドクを受け入れ、精力的に研究が進められている。研究水準はさらに向上が見込まれる。
	技術開発水準	A	→	神経生理学分野の研究で開発された新技術が、口腔顔面痛研究に応用されるのが早い。
	産業技術力臨床水準	B	→	製薬企業との連携で新規慢性疼痛治療薬の開発が進んでいるが、口腔顔面痛に特化した治療薬開発はない。

欧州	研究水準	C	→	臨床研究は進んでいるが、基礎研究者が少ないため基礎研究水準は停滞気味である。
	技術開発水準	D	→	神経生理学分野での技術開発は散見されるが、口腔顔面痛研究に応用される技術開発はほとんどなされていない。
	産業技術力臨床水準	B	→	製薬企業との連携で新規慢性疼痛治療薬の開発が進んでいるが、口腔顔面痛に特化した治療薬開発はない。
アジア	研究水準	C	→	アジア全体の研究水準は低い。しかし、中国および韓国では米国から帰国した研究者によって急速に研究水準が上昇している。
	技術開発水準	D	→	新技術が導入されつつあるが、アジア独自の技術開発はあまり進んでいない。
	産業技術力臨床水準	D	↗	現状では産業技術力は低い、しかし、中国では、豊富な資金力を背景に今後急速に産業技術力が向上すると予想される。
<b>全体コメント</b> 現在我が国における口腔顔面痛の研究水準は現状維持できているが、昨今の歯科医学研究者数の減少と研究費の削減により今後下降傾向となると思われる。特に研究費に関して、欧米では産学連携、中国では国家レベルの研究者支援が見込まれるが、我が国では研究費のソースは限られる。今後は臨床研究と基礎研究を同時に進め、産学連携を推進することが望まれる。				

### 3 咀嚼・嚥下機能

1) 咀嚼機能に関する脳機能については、1970～80年代に米国、カナダと日本の歯学部を研究者を中心に精力的に研究が行われ、咀嚼リズムを形成する神経回路が脳幹に存在することや咀嚼に影響する感覚要素が解明された。その後、世界的に咀嚼の神経機構の研究者が減少したが、新たな咀嚼のリズム形成メカニズムの可能性が示された[4]。一方、米国の研究グループによって神経連絡の解析法や光遺伝学などの手法を用いて、顎運動に加えて舌やヒゲ（齧歯類の洞毛）の運動の制御機構の解析が試みられている。日本でも同様の研究が開始され新たな展開が期待される。

2) 嚥下に関わる脳機能については、1970年代に延髄に嚥下のパターンを形成する神経回路が存在することが示され、フランスや英国の生理学者および日本の耳鼻咽喉科医師のグループが神経メカニズムを探った。嚥下のパターン形成回路の詳細は未だ不明であるが、オーストラリアの研究者が新規実験モデルを嚥下の中枢研究に導入し[5]、その後、日本やフランスでも同様の実験モデルを使った論文が報告された。今後、中枢メカニズムの解析を展開することが肝要である。

#### 各分野における国際比較の総括表：咀嚼・嚥下機能

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	留意事項などコメント全般
日本	研究水準	B	↗	過去ほどの勢いはないものの、異分野の研究者が咀嚼は脳機能の発達に重要であるという論文を発表するなど、新規参入も認められた。fMRI や NIRS などを応用した嚥下運動における脳機能活動測定なども精力的に行われている。研究者の人材育成やさらなる研究水準の向上には一層努力を要する。
	技術開発水準	A	→	神経生理学研究で盛んに行われている光遺伝学や薬理遺伝学などの新技術が咀嚼嚥下研究にも応用されつつあるが、学術論文としてはまだ発表されていない。
	産業技術力臨床水準	B	→	咀嚼や嚥下の臨床研究と産学連携における成果が発表され、特に、咀嚼をモニタリングする咀嚼計とそのアプリの開発や摂食嚥下機能障害に適

				した食事用具や介護食などが開発されている。また、学童期から高齢期までの食育を充実させる努力も開始されている。
米国	研究水準	B	→	咀嚼の基礎研究者は北米でも減少傾向にあるが、従来から咀嚼研究を行っている研究拠点から継続して研究成果が報告されており、高い研究水準を保っている。一方、嚥下の基礎研究の規模は大きくはなく、研究水準の高い少数の研究拠点がある程度である。
	技術開発水準	A	↗	咀嚼リズム形成におけるアストログリアの新たな役割や咀嚼研究に対するウイルスベクターの新規応用が報告されるなど、技術開発が着実に推進されている。
	産業技術力臨床水準	B	→	咀嚼・嚥下障害に対する産業界からのニーズは必ずしも高いとはいえない。産業技術力は高い水準にあるため、高齢化の進展の状況によっては産業化が促進される可能性は十分にある。
欧州	研究水準	B	→	嚥下の基礎研究は、2000年以降急速に勢いが弱まっていたが、ここ数年、以前とは異なるフランスの複数のグループが研究成果を報告するなど新規参入が認められる。咀嚼の基礎研究に関しては、単発の研究成果は継続して報告されているが、研究規模は大きくない。
	技術開発水準	B	→	以前から行われている研究技術を用いた報告がほとんどであり、新たな技術の開発はあまり見込めない。
	産業技術力臨床水準	B	→	臨床研究における成果は報告されているが、この分野での基礎研究が停滞する中で、両者の連携は乏しい。一方、産業界で介護食開発の動きがある。
アジア	研究水準	C	→	韓国では電子顕微鏡を用いて咀嚼、嚥下に関与する神経細胞の形態に関する研究成果を数多く報告されている。またオーストラリアでは嚥下の中枢制御に関する研究成果が報告されている。しかしアジア全体では研究水準は高くない。
	技術開発水準	C	→	この領域での、技術開発技術は低く、新技術開発には至っていない。
	産業技術力臨床水準	C	→	この領域での、産業技術開発への進展は見られない。
<p>全体コメント</p> <p>我が国における咀嚼嚥下に関する基礎研究は、新規参入の研究者が多少増加し、新技術の応用も始まっていることから、やや伸び気味である。米国でも同様に、継続的な研究成果の報告や技術開発が行われている。一方で、欧州では以前の勢いはなくなっており、アジア全体では研究水準は高くない。この分野の研究は我が国では歴史があるが、研究水準のさらなる向上のためには、早期のテコ入れが必要である。</p>				

利益相反  
なし

### 参考文献

- [1] Tu YH, et al. Science. 359:1047-1050, 2018 (IF:47.728; 被引用回数:94)
- [2] Lee SJ, et al. Nat Rev Drug Discov. 18:116-138, 2019 (IF:84.694; 被引用回数:94)
- [3] Davis KD et al. Nat Rev Neurol. 16:381-400, 2020. (IF:42.937; 被引用回数:71)
- [4] Morquette P, et al. Nat Neurosci. 18: 844-54, 2015. (IF:24.884; 被引用回数:77)
- [5] Bautista TG & Dutschmann M. J Physiol, 592:2605-23, 2014 (IF:5.182; 被引用回数:45)