

令和元年6月11日現在

機関番号：32667

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20491

研究課題名(和文)舌咽神経誘発嚥下を標的とした咀嚼嚥下メカニズム解明

研究課題名(英文)Elucidation of chewing and swallowing mechanisms targeting glossopharyngeal nerve evoked swallowing

研究代表者

辻 光順 (Tsuji, Kojun)

日本歯科大学・新潟生命歯学部・助教

研究者番号：70757525

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：舌咽神経咽頭枝への電気刺激は容易に嚥下を誘発させ、その応答特性は上喉頭神経と類似していた。一方、舌咽神経切断は、咽頭領域への蒸留水およびカプサイシン刺激誘発嚥下回数にあまり影響しなかったが、上喉頭神経切断は自然刺激誘発嚥下回数を有意に減少させた。麻醉下動物の自然刺激誘発嚥下において、舌咽神経の果たす役割は上喉頭神経と比較して小さいということが示唆された。皮質咀嚼野刺激による舌咽神経誘発嚥下の変調効果の検討については手技的な課題を残し、今後も継続したデータの収集が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに舌咽神経を標的として嚥下神経機構を検討した例は少なく、本研究ではその一端が明らかになった。今回の研究では、皮質咀嚼野刺激による舌咽神経誘発嚥下の変調効果を完全に明らかにすることはできなかったが、これらの神経機構を解明することは、咀嚼と嚥下の中枢機構における相互作用の理解を深め、将来的に摂食嚥下障害患者に対する咀嚼機能獲得を目指した歯科的介入(補綴的アプローチ)の重要性を示すことにつながると思われる。

研究成果の概要(英文)：Electrical stimulation of the pharyngeal branch of the glossopharyngeal nerve (GPN) easily induced swallowing reflex, and its response characteristics were similar to that of the superior laryngeal nerve (SLN). Bilateral transection of the GPN did not affect the number of swallows evoked by distilled water and Capsaicin applications to the pharynx. On the other hand, bilateral transection of the SLN significantly reduced the number of swallows evoked by these applications. These data suggest that SLN but not GPN, plays an important role in initiation of swallows evoked by natural stimulation to the pharynx in anaesthetized animals.

研究分野：嚥下障害学

キーワード：舌咽神経 嚥下 咀嚼

1. 研究開始当初の背景

高齢化の進んだ日本において、肺炎は日本人全体の死因第3位、要介護高齢者に限れば第1位と報告されている。全肺炎の中で3分の2を占めると報告されている誤嚥性肺炎は摂食嚥下機能の低下により引き起こされるとされる。このような背景の中、摂食嚥下障害の維持・回復を目指した歯科医療の貢献に対する期待は大きい。中でも、咀嚼運動がもたらす摂食嚥下機能全体への関与は少なくないと考えられる。近年では、嚥下機能の回復のみならず、咀嚼嚥下機能の回復を目指したりハビリテーションが展開されているが、咀嚼と嚥下の機能連関については、それぞれの運動調節機構にどのように関与するのかについて、不明な点が多く残されている。液体嚥下は口腔内で保持された液体が一気に嚥下されるのに対し、咀嚼嚥下は咀嚼された食物が嚥下前に咽頭まで送り込まれ (Stage II transport)、食塊形成されることが知られている (Palmer et al., *Dysphagia*. 1992)。また、固形物と液体の摂取時には、液体成分が下咽頭にまで達するため (Saitoh et al., *Dysphagia*. 2007)、誤嚥リスクは固形物の咀嚼嚥下よりも高まると考えられている (Matsuo et al., *Dysphagia*. 2003)。通常、嚥下反射は食塊や唾液などが舌根部付近を刺激することで誘発されるが、咀嚼時にはそのタイミングが遅れることから咀嚼時には嚥下が抑制されていると推察される。この点について、申請者の所属する研究グループでは、麻酔下の動物を用いて咀嚼嚥下のメカニズム解明を行ってきた。その結果、(1)末梢神経 (上喉頭神経) 刺激により誘発される嚥下反射は皮質咀嚼野刺激により抑制される (Tsujiura et al., *Neurosci Lett*. 2012)、(2) その抑制効果は皮質誘発性の嚥下に対する効果より小さいことを見出した。上喉頭神経誘発嚥下を誤嚥防止など防御的嚥下と捉えるならば、皮質誘発嚥下よりも咀嚼の変調を受けにくいことは合目的的であるといえる。

過去の研究では、嚥下反射誘発を目的として主に喉頭領域を支配する上喉頭神経刺激が行われてきた。しかし、咀嚼中に食塊が刺激をしているのは主に舌咽神経支配領域の咽頭である。舌咽神経の咽頭枝は、口蓋咽頭弓や軟口蓋の後縁をはじめ咽頭領域を広く神経支配し、咽頭嚥下に重要な役割を果たすことが示唆されている (Kitagawa et al., *Am J Physiol Regul Inter Comp Physiol*. 2002)。また、この領域を標的としたアイスマッサージは嚥下運動を誘発することを期待して行われている (Nakamura and Fujishima., *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013)。以上により、申請者は、咀嚼時には、舌咽神経刺激による嚥下反射誘発が強く変調を受けるものと予想した。しかしながら、舌咽神経誘発性嚥下の神経機構ならびに咀嚼中の変調効果については、ほとんど解明されていない。

2. 研究の目的

咽頭への自然刺激により誘発された嚥下における舌咽神経の役割を検討する。また、舌咽神経電気刺激による嚥下誘発効果を明らかにする。さらに、大脳皮質咀嚼野刺激が舌咽神経誘発嚥下に及ぼす影響について検討する。

3. 研究の方法

(1) 自然刺激誘発嚥下における舌咽神経の役割

Sprague Dawley 系雄性ラットを用いる。ウレタン (1.3g/kg, i.p.) 麻酔後、咽頭領域を標的として自然化学刺激 (蒸留水および Capsaicin) により嚥下を誘発させる。舌骨上・下筋からの筋活動電位により嚥下を同定し、誘発嚥下回数、初回潜時および嚥下時筋活動を計測する。舌咽神経、上喉頭神経、迷走神経咽頭枝をそれぞれ切断した神経切断モデルラットを作製後、咽頭領域に対する自然刺激により嚥下を誘発することで、自然刺激誘発嚥下に対する各神経 (特に舌咽神経) の役割を検討する。

(2) 舌咽神経誘発嚥下の応答特性

舌咽神経咽頭枝および舌咽神経舌枝に対し、それぞれ双曲電極を留置し、様々な刺激頻度 (10-50 Hz) で電気刺激を行い、舌咽神経誘発嚥下の応答特性を検討する。

(3) 皮質咀嚼野刺激による舌咽神経誘発嚥下の変調効果

ラット咀嚼野である A-area (1次運動野) または P-area (島皮質) (Sasamoto et al. *Jpn.J.Oral Biol*. 1990) に対して、双極電極刺激またはグルタミン酸の微量注入を行い、咀嚼様運動を誘発させる。咀嚼は咬筋および顎二腹筋からの筋活動電位により同定する。2つの咀嚼野刺激と舌咽神経刺激をそれぞれ同時に実施し、咀嚼野刺激に伴う舌咽神経誘発嚥下の変調効果を検討する。

4. 研究成果

(1) 自然刺激誘発嚥下における舌咽神経の役割

舌咽神経神経切断と迷走神経咽頭枝の切断は、蒸留水刺激誘発嚥下や Capsaicin 刺激誘発嚥下の回数にあまり影響しなかった。一方、上喉頭神経切断は、これらの自然刺激誘発嚥下を有意に減少させた。麻酔下動物を用いた自然刺激誘発嚥下において、舌咽神経の果たす役割は上喉頭神経と比較して小さいということが示唆された。

(2) 舌咽神経誘発嚥下の応答特性

舌咽神経舌枝への連続電気刺激は嚥下を誘発させなかった。一方、舌咽神経咽頭枝への連続電気刺激は容易に嚥下を誘発させた。また、舌咽神経咽頭枝への高頻度 (50 Hz) 刺激は、

上喉頭神経刺激と同様，誘発嚥下回数を増加させ，初回嚥下までの潜時を短縮させた．

(3) 皮質咀嚼野刺激による舌咽神経誘発嚥下の変調効果

皮質咀嚼野刺激と舌咽神経刺激を同時に実施し，咀嚼野刺激に伴う舌咽神経誘発嚥下の変調効果の検討を試みた．皮質咀嚼野刺激による咀嚼様運動の誘発には成功したものの，動物を脳定位固定装置に装着した状態では，舌咽神経刺激による嚥下誘発閾値の経時的な上昇が避けられないという手技的な問題を残す結果となった．今後，実験手法の一部改善と継続したデータ採取が必要である．

また，本研究に関連して，喉頭での嚥下誘発に関わる刺激受容機構に着目した実験を実施した．リドカインの誘導体である QX-314 をカプサイシンと併用投与することで，カプサイシン感受性の感覚神経のみを選択的にブロックできる．この手法を用い，カプサイシン感受性の喉頭の感覚神経が，炭酸刺激誘発嚥下に主要な役割を果たしている一方で，機械刺激誘発嚥下にはあまり関与していないという結果を得た．さらに，炭酸刺激誘発嚥下には酸感受性イオンチャンネル(ASIC3)を発現している，カプサイシン感受性の喉頭感覚神経が関与していることを示唆する結果を得た．

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

Tsuji K, Takahashi M, Satoh Y. Involvement of capsaicin sensitive nerves in initiation of swallowing evoked by chemical stimulation in rats. 第 5 回ウインターミーティング. 2018 年 12 月 8 日．新潟市

Tsuji K, Suzuki T, Yoshihara M, Magara J, Tsujimura T, Inoue M. Carbonated water stimulation facilitates swallow initiation via capsaicin sensitive nerves in rats. 第 23 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会. 2017 年 9 月 15 日～16 日．千葉市

Tsuji K, Suzuki T, Yoshihara M, Tsujimura T, Inoue M. Possible mechanisms of swallowing initiation evoked by mechanical and chemical stimulation in anesthetized rats. The Dysphagia Research Society 26th Annual Meeting. 2017 年 3 月 15 日～17 日．Baltimore

Tsuji K, Sakai S, Suzuki T, Magara J, Tsujimura T, Inoue M. Role of capsaicin sensitive nerves in initiation of swallows evoked by carbonated water stimulation in rats. Society for Neuroscience. 2016 年 11 月 12 日～16 日．San Diego

Tsuji K, Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T, Magara J, Inoue M. Blockade of swallow initiation evoked by capsaicin following co-application of QX-314 and capsaicin in anesthetized rats. 17th International Symposium on Olfaction and Taste. 2016 年 6 月 5 日～9 日．横浜市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。