

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10243

研究課題名（和文）顎口腔運動学習による嚥下関連高次脳ネットワーク再構築を検証する

研究課題名（英文）Verification of neural network reconstruction in the swallowing related higher brain induced by stomatognathic motor learning

研究代表者

真柄 仁 (Magara, Jin)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：90452060

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：顎口腔運動トレーニングがもたらす嚥下運動関連の神経可塑性、摂食嚥下障害や口腔機能低下症の対心として、顎口腔運動と嚥下運動の機能連関について神経生理学的に実証することを目的とした。研究の前半では、健常者17名を対象に、口唇の運動誘発電位をトレーニングタスク後に測定し、トレーニングの成功率と運動誘発電位の振幅の変化率に一定の関係性を見出した。研究の後半では、健常若年者20名に対し、咽頭筋の運動誘発電位を計測し、振幅の大きさは、水嚥下タスク（嚥下のみ）後よりもガム自由咀嚼タスク（咀嚼+嚥下）後で有意に抑制され、咀嚼運動に皮質下行性入力に伴う嚥下誘発の抑制関連する可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、摂食嚥下リハビリテーションにおける口腔機能運動トレーニングが摂食嚥下関連神経ネットワークを如何に再構築するかを検証する目的で実施された。口唇運動や、咀嚼運動によって、顎口腔領域の運動関連の神経自体には一定の興奮性変化が認められたが、嚥下の運動関連神経ネットワークには明らかな興奮性の変化は示さなかった。しかし、咀嚼運動後には、嚥下運動に関連する皮質下行性入力に抑制的に制御されていることが認められた。このことは、食品が安全に咀嚼され嚥下される際の、食塊の移送と嚥下のタイミングの協調に関わっている可能性があり、咀嚼と嚥下運動の神経学的な相互の機能の関わりを示すものである。

研究成果の概要（英文）：The present study assessed the effect of stomatognathic movement on swallowing-related neural pathways in humans. In the first experiment, seventeen healthy volunteers participated and received transcranial magnetic stimulation (TMS) to evaluate cortico-pharyngeal and cortico-lip motor-evoked potentials (MEPs). Then, they performed lip close training tasks and subsequently underwent remeasurement of lip MEPS. There was a certain relationship between the changes of success rate in lip training and the percentage change in the amplitude of lip MEPS. In the second experiment, twenty healthy volunteers participated and underwent baseline TMS to evaluate cortico-pharyngeal and cortico-masseter MEPS. Next, they performed a chewing task and a swallowing task. As a result, pharyngeal MEPS were significantly higher after the swallowing task than after the chewing task. This implies that chewing movements suppress swallowing-related activity in the pharyngeal motor circuit.

研究分野：歯科補綴学、摂食嚥下障害学

キーワード：摂食嚥下障害 口腔機能低下症 咀嚼運動 嚥下運動 経頭蓋磁気刺激 運動誘発電位

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会が進む日本において、要介護高齢者は 600 万人を超え、その約 2 割以上が摂食嚥下障害を抱えると報告がある。また、日本人の死亡原因の最新統計においては、上位に誤嚥性肺炎が報告されており、摂食嚥下障害への対応は医療と介護の重要課題の一つである。申請者はこれまでに、ヒト嚥下運動関連の神経活動性について運動誘発電位を用いた評価を行い、口腔や咽頭への感覚刺激によってその神経活動性が増加し、口腔感覚と嚥下運動には統合機構があることを示してきた。その中で、顎口腔運動機能の向上と嚥下関連神経活動性変化の可能性に着目した。

2. 研究の目的

本研究では、顎口腔運動トレーニングがもたらす嚥下運動関連の神経可塑性、運動の転移メカニズム解明へと新たに展開させ、摂食嚥下障害や口腔機能低下症の対応として、顎口腔運動トレーニングの有効性のエビデンスと、顎口腔運動と嚥下運動の機能連関について神経生理学的に実証することを目的とする。

3. 研究の方法

脳内のニューロンを興奮させる非侵襲的な方法である経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation、以下 TMS) は磁場の変化によって微小電流を組織内に誘起させ、脳神経細胞を刺激し運動誘発電位 (Motor Evoked Potential、以下 MEP) を引き起こす。この MEP の振幅や潜時を計測することによって中枢神経を含む神経活動を評価することができる (図 1)。

カテーテル型の電極を経鼻的に挿入し、咽頭筋支配の大脳皮質感覚運動野を刺激した際に得られる、咽頭筋運動誘発電位 (以下 PMEP) および口輪筋、および咬筋に表面電極を貼付し、口輪筋運動誘発電位 (以下 LMPE) 、咬筋運動誘発電位 (MMEP) を記録した。

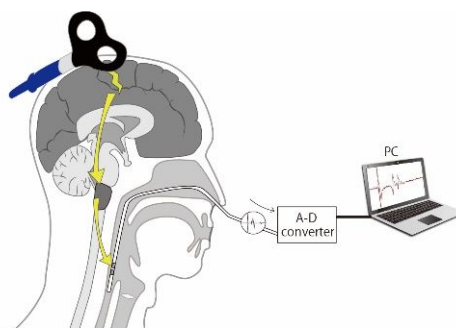


図 1、皮質延髄路における咽頭筋運動誘発電位 (PMEP) の評価シエマ

【実験 1】口唇運動トレーニング後に関する検証

口唇運動トレーニングについて、健常者 17 名を対象に、上唇に表面筋電計を装着した。実験プロトコルを図 2 に示す。5 秒間の口唇最大閉鎖の閉鎖力および筋活動を計測後、口唇圧計を用いて、最大口唇閉鎖力の 50% の力を指向性に 0.2 秒発揮したときに成功とするトレーニングタスクを 2 分間、計 3 セット行い、その成功回数を計測した。そのタスク直後で大脳皮質感覚運動野に経頭蓋磁気刺激を適応した際に生じる LMPE を評価した。最後に 5 秒間の口唇最大閉鎖時の閉鎖力および筋活動を計測した。

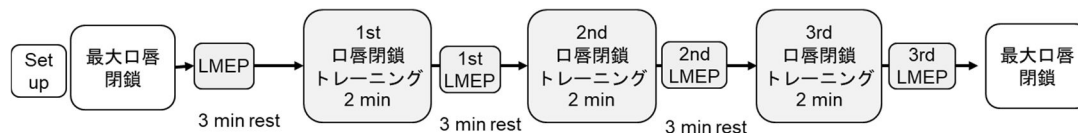


図 2、口唇運動トレーニングプロトコル

【実験 2】咀嚼運動が嚥下運動関連の神経回路にどのような影響をもたらすか検証を行った。実験プロトコルを図 3 に示す。対象は健常若年者 20 名で、嚥下運動関連の神経回路の評価として、TMS 誘発性の PMEP を計測した。この TMS 誘発性の MEP の振幅の大きさを、タスク実施前のベースライン、ガム自由咀嚼タスク (咀嚼+嚥下) と 1ml の水嚥下タスク (嚥下のみ) 実施後と比較した。各タスクは 2 回ずつ施行し、タスク間は 10 分間の休息を設けた。統計解析は、各タスク後に得られた MEP 波形の振幅を算出し、ベースラインに対する変化率についてタスク (ガム自由咀嚼タスク vs 水嚥下) と試行回数 (1 回目 vs 2 回目) の要因について二元配置反復測定分散分析を行った。

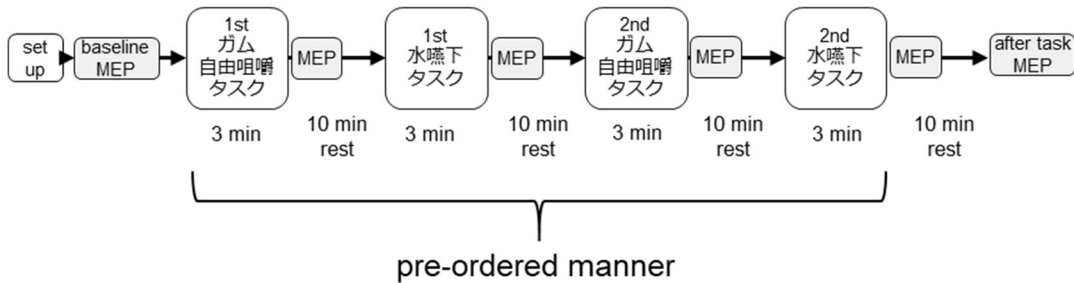


図 3, 咀嚼運動、嚥下運動プロトコル

4. 研究成果

【実験 1】口唇運動トレーニング後に関する検証

17 名全体ではトレーニングタスクの成功回数に有意な増加は認められなかった (図 4)。また、成功回数と口唇の LMEP の振幅の変化率を比較すると、17 名全体では、有意な相関関係は認められなかった (図 5)。

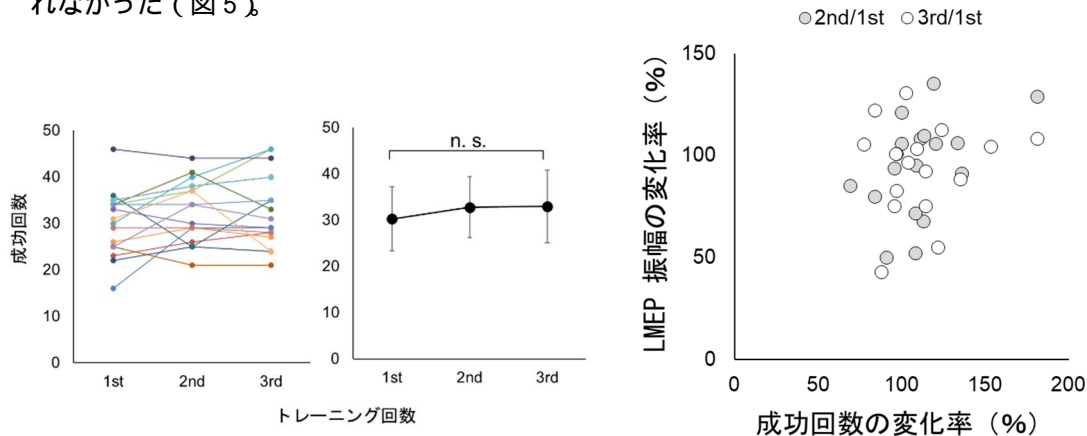


図 4, 17 名の口唇トレーニング成功回数 (左) と平均値 (右)

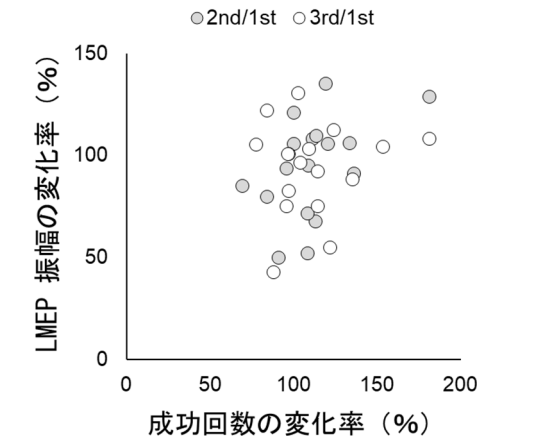


図 5, 成功回数増加 9 名の口唇トレーニングの成功回数と LMEP 振幅の変化率の比較。

そこで、成功回数の増加した 9 名の群と、変化のない 8 名の群に分けて検討した。しかし、成功回数が増加した 9 名では、統計的にも有意な成功回数の増加となった (図 6)。成功回数と LMEP の比較検討を行ったところ、その成功回数の変化率と LMEP の変化率に有意な相関が認められた ($R = 0.499$, $P = 0.035$) (図 7)。成功回数に変化のない群では、LMEP の変化との関連は認められなかった。すなわち、成功回数の増加には、大脳皮質の口唇運動に関連した感覚運動野の可塑性変化が関与している可能性が考えられた。更に、トレーニング前後における 5 秒間の口唇最大閉鎖時の筋電位の周波数を解析すると、全体では、有意な徐派化が認められ、成功回数が低い理由として疲労が影響している可能性が考えられた。尚、同時に計測した咽頭筋の運動誘発電位については、口唇運動トレーニングに伴う有意な変化が認められず、嚥下運動への影響は小さいと考えられた。

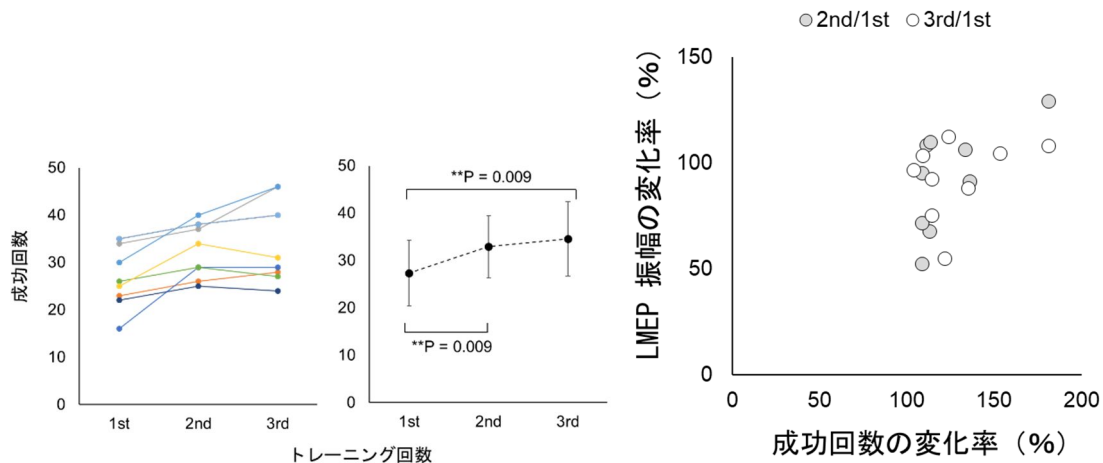


図 6, 成功回数増加 9 名の口唇トレーニング成功回数 (左) と平均値 (右)

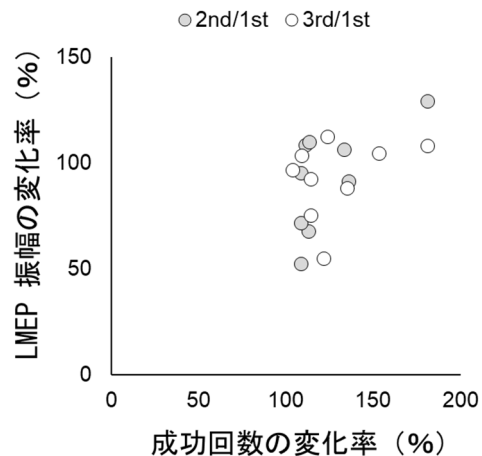


図 7, 成功回数増加 9 名の口唇トレーニングの成功回数と LMEP 振幅の変化率の比較。

【実験 2】

PMEP と MMEP の振幅の変化について、記録の一例を図 8 に示す。咀嚼+嚥下タスクと嚥下タスクは嚥下回数を同数に設定したのにも関わらず、咀嚼+嚥下タスクでは咽頭筋の運動誘発電位の増加が認められなかった。

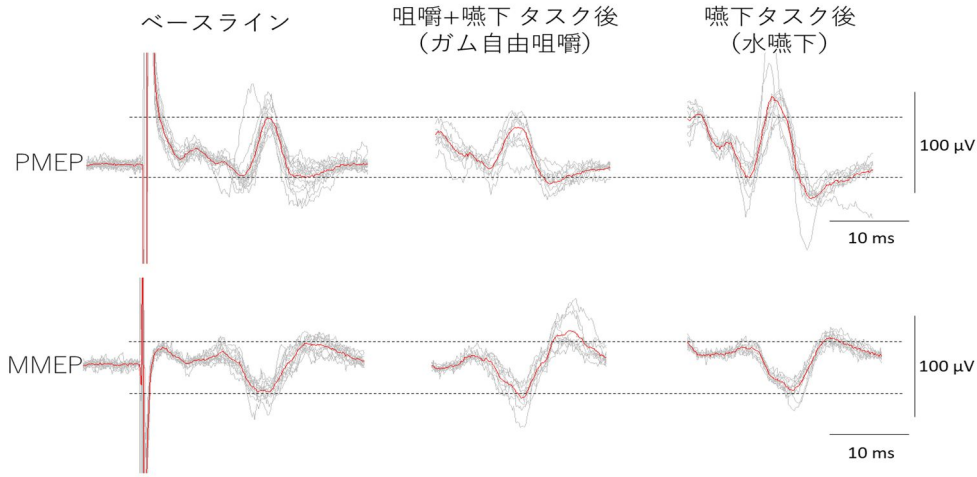


図 8, ベースラインと各タスク後における、PMEP (上段) と MMEP (下段) の変化。点線は、ベースラインの振幅の平均値を示す。

更に 20 名の被検者の PMEAP の振幅の変化について二元配置反復測定分散分析を行うと、タスク要因のみ主効果 ($F_{1, 19} = 7.769$, $P = 0.012$) が認められ、水嚥下タスク後には増加が認められた (表 1、図 9)。試行回数要因 ($F_{1, 19} = 0.000$, $P = 0.984$)、交互作用 ($F_{1, 19} = 0.891$, $P = 0.357$) は認められなかった。また、MMEAP については、主効果および交互作用は認められなかった (表 1、図 9)。

	Factor	df	F	p
PMEP	タスク	1	5.237	.034
	試行回数	1	0.015	.905
	タスク × 試行回数	1	0.633	.436
MMEP	タスク	1	2.193	.161
	試行回数	1	1.314	.268
	タスク × 試行回数	1	0.708	.620

過去の行動学的な評価を行った研究から、咽頭筋 MEP の振幅の変化は、嚥下惹起に関わる皮質下降性入力の高さを表すと考えられている。本研究結果から咀嚼運動自体が大脳皮質レベルで嚥下運動に関連した下降性入力の増加を制御している可能性が考えられ、これは、咀嚼嚥下時の食塊移送の際に嚥下惹起が抑制される点と関連する可能性が考えられた。本研究結果は、英文誌 *Physiology & Behavior* に投稿し、受理された。

表 1, PMEAP と MMEAP のタスク、ベースラインと各タスク後における、PMEAP (上段) と MMEAP (下段) の変化。点線は、ベースラインの振幅の平均値を示す。

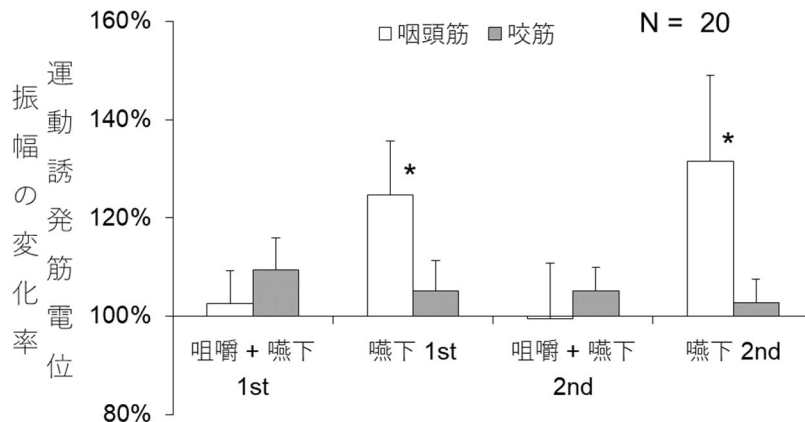


図 9, PMEAP と MMEAP のベースラインからの振幅の変化について、20 名の平均値。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Magara Jin, Watanabe Masahiro, Tsujimura Takanori, Hamdy Shaheen, Inoue Makoto	4. 巻 33
2. 論文標題 Lasting modulation of human cortical swallowing motor pathways following thermal tongue stimulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 e13938
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/nmo.13938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Magara Jin, Onuki Wakana, Ita Reiko, Tsujimura Takanori, Inoue Makoto	4. 巻 249
2. 論文標題 Chewing modulates the human cortical swallowing motor pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113763 ~ 113763
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.physbeh.2022.113763	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 2件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 真柄 仁
2. 発表標題 生体記録と食塊物性から見る咀嚼と嚥下の機能連関
3. 学会等名 日本咀嚼学会第31回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Magara J, Sunada Y, Tsujimura T, Ono K, Inoue M
2. 発表標題 Physiological properties of hyoid muscles during continuous tongue lift movement accompanied by tongue pressure measurement
3. 学会等名 International Collaborative Symposium on “Development of Human Resources in Practical Oral Health and Treatment”, Discovery Kartika Plaza Hotel (Bali, Indonesia), 2020.2.10-12 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Inoue M
2. 発表標題 Long-lasting modulation of human cortical swallowing motor pathways following thermal tongue stimulation
3. 学会等名 9th ESSD congress, Aula Der Wissenschaften (Vienna) Austria, 2019.9.20-21 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真柄 仁
2. 発表標題 口腔の感覚刺激がもたらす嚥下運動の変調効果・歯科補綴治療に関係した感覚機能の解明に関する将来的展望
3. 学会等名 日本補綴歯科学会第128回学術大会 イブニングセッション, 札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市), 2019年5月10 - 12日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真柄 仁
2. 発表標題 生体記録からみた咀嚼嚥下機能連関における神経制御・シンポジウム つながる：口腔から咽頭へ- 咀嚼と嚥下 -
3. 学会等名 第26・27回合同学術大会日本摂食嚥下リハビリテーション学会, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市) 現地/Web開催 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Magara J, Ita R, Tsujimura T, Inoue M
2. 発表標題 Effect of chewing on modulation of pharyngeal motor excitability
3. 学会等名 11th ESSD Congress, online conference, 2021.11.4-6 (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Magara J, Takei E, Tsutsui Y, Tsujimura T, Inoue M
2. 発表標題 Modulation of swallowing related motor evoked potentials induced by interferential current stimulation
3. 学会等名 2nd World Dysphagia Summit (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap https://researchmap.jp/jin-m 新潟大学大学院医歯学総合研究科 摂食嚥下リハビリテーション学分野 HP https://www5.dent.niigata-u.ac.jp/~dysphagia/achievement.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井上 誠 (Inoue Makoto) (00303131)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	増田 裕次 (Masuda Yuji) (20190366)	松本歯科大学・総合歯科医学研究所・教授 (33602)	
研究分担者	堀 一浩 (Kazuhiro Hori) (70379080)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------