

機関番号：17102

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592022

研究課題名 (和文) 嚥下のパターン形成における延髄介在ニューロンの役割

研究課題名 (英文) Role of medullary interneurons in swallowing pattern generation

研究代表者

梅崎 俊郎 (UMEZAKI TOSHIRO)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：80223600

研究成果の概要 (和文) : 嚥下関連ニューロンの活動様式には、嚥下運動に同期して発火頻度が増加するパターン、嚥下運動中に上喉頭神経からの順行性応答が抑制されるパターンが存在した。また、ニューロンの細胞体は、孤束核とその周辺および延髄網様体に存在しており、さらに孤束核およびその周囲への投射、延髄網様体への投射、疑核・舌下神経核近傍への投射が確認された。また、一部の嚥下関連ニューロンは対側の網様体にも軸索投射を示しており、嚥下運動の左右同期性を実現するのに重要な投射と考えられた。これらのニューロンが機能的にも形態的にも複雑なネットワークを形成し、嚥下の運動出力パターンを形成している可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文) : To reveal the medullary neuronal network of the swallowing central pattern generator (CPG), we examined the cytoarchitecture of the swallowing CPG and axonal projections of its individual neurons by extracellular recording and juxtacellular labeling of swallowing-related neurons (SRNs) in the medulla in urethane-anesthetized and paralyzed guinea pigs. The SRNs in and around the NTS had axons projecting to the NTS, RF, nucleus ambiguus, nucleus hypoglossus, and dorsalmotor nucleus of the vagus on the ipsilateral side. These findings show anatomic substrates for the neuronal network of the CPG for swallowing, which consists of complex neuronal connections among SRNs in the NTS, RF, and motor nuclei.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：嚥下、fictive swallowing model、モルモット、ニューロバイオチン、孤束核、嚥下関連ニューロン、軸索投射

1. 研究開始当初の背景

(1) 一連の嚥下運動は個々の反射の連続から成るのではなく、延髄に存在する嚥下のパターン形成器 CPG(central pattern generator)によってプログラムされた運動であるという傍証はこれまでも多くの知見があるが。しかしながら、この CPG を構成するインターニューロンの特性および構築はいまだ十分には解明されていない。嚥下障害の病態を真に理解するにはこの black box となっている脳幹網様体における嚥下のパターン形成機構を解明しなければならない。

(2) 国際的にもこの分野の研究者は数少なく、研究可能な施設も限られているのが現状である。嚥下の CPG を構成する細胞は延髄網様体に同定されるが、脳幹レベルの他の behavior との関連も深く嚥下のパターン形成メカニズムの本質が解明されることが期待される。

2. 研究の目的

(1) 本研究の最終目標は、このような嚥下のパターン出力を形成する脳幹の神経機構をニューロンネットワークのシナプス結合レベルで解明することであるが、今回は特に延髄網様体に存在する嚥下のパターン形成に関与するインターニューロンを電気生理学的に同定し、ニューロン間のシナプス入出力を解析することを目的とする。

(2) 延髄網様体に存在する嚥下のパターン形成に関与する介在ニューロンを電気生理学的に同定するとともに、細胞内染色の手法を用いてその局在および軸索投射を解明しニューロンネットワークの全体像を把握することである。本研究ではこれまで哺乳類では明らかでなかった嚥下のパターン形成に関与する延髄内介在ニューロンのネットワークを形態学的にも明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ウレタン麻酔モルモットを筋弛緩剤により非動化し人工呼吸管理下に脳定位固定装置上で、上喉頭神経および、または舌咽神経刺激に応答する延髄内の単一ニューロンを微小電極増幅器により細胞外記録する。

(2) 記録されたニューロンの fictive 嚥下時の活動を、パーソナルコンピュータに取り込み、ニューロン活動の時間的パターンを解析する。

(3) 記録されたインターニューロンをその活動様式から嚥下関連ニューロンと同定する。

(4) 嚥下のパターン形成に関連するインターニューロンが記録できた場合、電極を juxtacellular なレベルまで近接させ電気泳動的に神経細胞のトレーサーであるニューロビオチンを細胞内注入し、一定時間の後動物を還流固定し脳幹を取り出し連続切片を作成し HRP で発色した軸索を追跡する。

4. 研究成果

(1) 嚥下関連ニューロンの活動様式には、嚥下運動に同期して発火頻度が増加するパターン、嚥下運動中に上喉頭神経からの順行性応答が抑制されるパターンが存在した。また、ニューロンの細胞体は、孤束核とその周辺および延髄網様体に存在しており、さらに孤束核およびその周囲への投射、延髄網様体への投射、疑核・舌下神経核近傍への投射が確認された (図 1)。

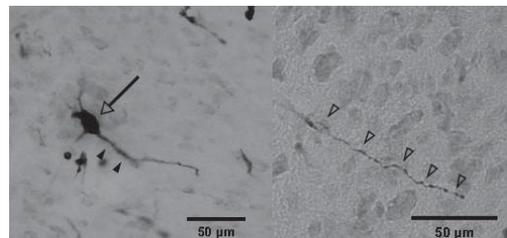


図 1. 矢印は、ガラス微小電極で上喉頭神経から orthodromic な入力を受けるニューロンの、嚥下時の活動様式を細胞外記録し、嚥下のパターン形成にかかわる細胞であることを確認したのち、ニューロトレーサーである HRP および neurobiotin を positive current pulses (2.5 Hz, 100-200 ms duration, 4-7 nA, and lasting for 1-5 min)のパラメーターで電気泳動的に細胞内に取り込ませたものである。数時間から 10 数時間後に還流固定し、標本を観察すると右図のように数珠状の膨大部をもつ軸索が標識され投射様式が形態学的にも明らかとなった。

(2) 一部の嚥下関連ニューロンは対側の網様体にも軸索投射を示しており、嚥下運動の左右同期性を実現するのに重要な投射と考えられた。これらのニューロンが機能的にも形態的にも複雑なネットワークを形成し、嚥下の運動出力パターンを形成している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

①Sawatsubashi M, Umezaki T, Kusano K, et al. Age-related changes in the hyoepiglottic ligament: functional implications based on histopathologic study. American Journal of Otolaryngology, 31, p448-452, 2010. 査読有

②Sugiyama y., Umezaki T, et. al. Axonal projections of medullary swallowing neurons in guinea pigs. Journal of Comparative Neurology, in press. 2011. 査読有

③安達一雄, 梅崎俊郎, 他. 嚥下圧と嚥下内視鏡検査同時記録による嚥下動態解析の試み. 耳鼻と臨床 56巻, p229-234, 2010. 査読有

④山野貴史, 梅崎俊郎, 他. 小脳髄膜腫術後の嚥下障害に対し脂肪注入と軟口蓋挙上装置を併用し経口摂取が可能となった1例. 耳鼻と臨床 56巻, p151-156, 2010. 査読有

⑤宮地英彰, 梅崎俊郎, 他. 液体とゼリー嚥下時の咽頭期嚥下動態の相違 LEDT による検討. 耳鼻と臨床 56巻, p138-144, 2010. 査読有

⑥山口優実, 梅崎俊郎, 他. 物性の違いとリクライニング位による嚥下動態の検討. 耳鼻と臨床 56巻, p133-137, 2010. 査読有

⑦梅崎俊郎. 竹節状声帯. 耳鼻途臨床 56巻, p234-236, 2010. 査読無

⑧安達一雄, 梅崎俊郎, 小宗静男. 喉頭狭窄および後部声門癒着症例における特性 T-チ

ューブの調整についての検討. 耳鼻と臨床 56巻, p221-227, 2010. 査読有

⑨山野貴史, 宮城司道, 樋口仁美, 梅崎俊郎, 中川尚志. 当科における挿管性披裂軟骨脱臼症例の検討. 耳鼻と臨床 56巻, p206-211, 2010. 査読有

⑩梅野好啓, 門田英輝, 安達一雄, 井口貴史, 福島淳一, 梅崎俊郎. 緊急気管切開術を要したボリーブ様声帯の1例. 耳鼻と臨床 56巻, p19-23, 2010. 査読有

[学会発表] (計3件)

①梅崎俊郎. シンポジウム「嚥下障害診療の問題点—学際的な立場から—」 嚥下障害の診断における問題点. 日本気管食道科学会. 2010年11月4日、大分. 招待

②Umezaki, T. et al. Management of the anterior commissure in laryngomicrosurgery by fibrin coating method -A simple technique to prevent glottal web in laryngomicrosurgery- AAO-HNSF annual meeting, Boston (USA), 2010年9月27日

③梅崎俊郎. うま味による嚥下調節の脳内機構. 日本薬学会、2009年3月27日、京都.

[図書] (計1件)

①梅崎俊郎. 喉頭(声門下)狭窄(カニューレ抜去困難症を含む). 「今日の耳鼻咽喉科頭頸部外科治療指針第3版」医学書院(東京)、pp389-390、2008年6月

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：
〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅崎 俊郎 (UMEZAKI TOSHIRO)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：80223600

(2) 研究分担者

安達 一雄 (ADACHI KAZUO)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：90380386

中澤 健 (NAKAZAWA KEN)
千葉大学・医学系研究院・講師
研究者番号：1031294

(3) 連携研究者

()

研究者番号：