

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月15日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390219

研究課題名（和文） 加齢による摂食嚥下セルセンシング不全の機序解明とその再生医療への応用

研究課題名（英文） Mechanism of sensory dysfunction of swallowing in elderly people and its applied regenerative therapy

研究代表者

海老原 覚（EBIHARA SATORU）

東北大学・病院・講師

研究者番号：90323013

研究成果の概要（和文）：高齢者嚥下反射障害は温度感受性 TRP チャンネルの機能不全であることを見出した。そこで認容性よく温度感受性 TRP チャンネル応答を再生すべく、辛みを惹起しないカプサイシン類縁物質カプシエイト、また香料赤ワインポリフェノール混合により、TRPV1 応答再生法を見出した。さらにこれら温度感受性 TRP チャンネル再生法の組み合わせにより、嚥下障害患者の食事開始プロトコルを開発した。これにより誤嚥性肺炎患者が食事を再開した時の再誤嚥の頻度が3分の1になった。

研究成果の概要（英文）：We found that dysphagia in elderly is mainly due to dysfunction of thermosensing TRP channels. In order to regenerate the function of thermosensing TRP channels, we developed methods to regenerate TRPV1 response using capsiate, non-pungent TRPV1 agonist, and red wine polyphenols, a TRPV1 modulator. By combining methods to regenerate thermosensing TRP channels, we developed a protocol to start eating more efficiently and safely in fasted patients with aspiration pneumonia. Using this protocol, the incidence of pneumonia and the number of febrile days for 1 month from the start of oral intake were significantly reduced.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2010年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2011年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：嚥下反射障害、抗誤嚥薬、温度感受性 TRP 受容体

## 1. 研究開始当初の背景

人は高齢化がすすむと次第に飲み込むことが困難となってくる。いわゆる摂食嚥下障害である。このような高齢者に対し、安易に経口摂取をあきらめ経管栄養、胃瘻（PEG）を半永久的に施行していく風潮がある。しかしながら、経口摂取は高次脳活動、免疫系、

消化器系や全身の活動性においても重要であり、なによりも高齢者の尊厳ということにおいても大きな意味をもつ。高齢者の栄養に焦点を絞ると「人間の尊厳を守るということは人生の最後まで口から食べることを実現すること」と言える。このような高齢者の尊厳に対する医学的アプローチが本研究であ

る。

## 2. 研究の目的

高齢者嚥下障害の原因の分子基盤を解明し、その知見に基づき高齢者の嚥下機能再生法を見出す。そしてその方法が実際の誤嚥性肺炎患者で功を奏するのか検証するのが本研究である。

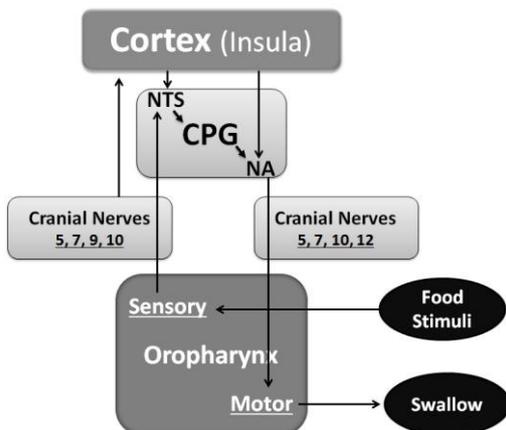
## 3. 研究の方法

(1) 施設入所中の高齢者および誤嚥性肺炎の既往のある在宅高齢者や誤嚥性肺炎にて入院中の高齢者が対象である。その人たちに咳にて経鼻カテーテルを口蓋垂の高さまで挿入し、1mlの蒸留水をシリンジにて注入する。その時の嚥下反射注入時から嚥下反射惹起までの潜時を嚥下反射感受性の指標として評価する。

(2) マウス末梢神経節ニューロンや中枢神経の核のニューロンを酵素処理と機械的パイペッティングにより急性単離し、それにパッチクランプホールセル法を適用し、急速外液交換法により、細胞応答を観察する。

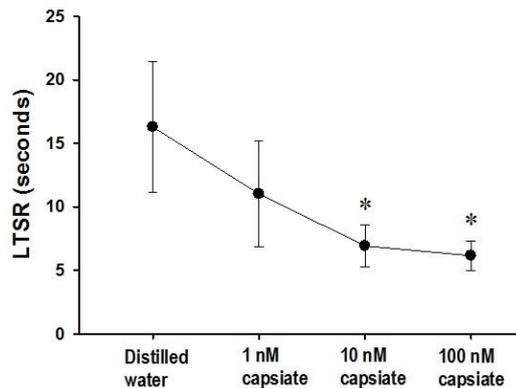
## 4. 研究成果

(1) 下記に示される嚥下に関与する神経部位のうち、もっとも上層に位置しているのが大脳皮質であり、そのなかでもとりわけ島皮質の役割が重要であると推察された。したがって嚥下反射を効果的に活性化する方法で神経系統のヒエラルキーを考えると、島皮質を活性化する方法が究極の摂食嚥下改善法と考えられる。温度感覚のうち温度識別感覚の求心路の最終地点の一つは大脳島皮質である。したがって温度識別感覚刺激を効率的に刺激することが効率的に高齢者の低下した嚥下機能を改善するものと考えられた。

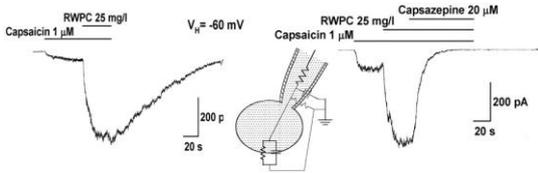


温度識別感覚の末梢受容体は温度感覚受容体であり、そのアゴニストは食品の香辛料成分であるカプサイシンやメンソールである。これらのアゴニストを利用して嚥下に関係する高次脳機能の活性化を図るという方

法を行ったと所、高齢者といえども当然のことながら香辛料に好き嫌いがあることが判明した。嫌いな人にこれらの香辛料を使用することはたとえ有効な方法であってもコンプライアンスの面で問題がある。そこでほとんど無味無臭の温度感受性受容体 (TRPV1) アゴニストである辛みのない唐辛子 CH19-甘の辛味成分であるカプシエイトを抽出し、これを用いて、嚥下反射の遅延した嚥下障害高齢者に対して、カプシエイトが嚥下反射を改善するか検討した。辛みのない唐辛子である CH-19 甘の株を栽培し、カプシノイドであるカプシエイトを有機溶媒にて抽出する。嚥下障害のある患者 12 人 (男性 7 人、女性 5 人) 年齢 63-93 歳 (平均年齢 79.8 歳)。嚥下反射は、経鼻細管を用いた簡易嚥下誘発試験で、嚥下潜時をカプシエイト溶液を用いて評価した。すると下図に示されるようにカプシエイトの用量依存性に嚥下反射 (LTSR) を改善することが分かった。これらの濃度のカプシエイトにおいては高齢者に辛みを惹起することはなかった。したがってカプサイシン類縁体であるカプシエイトがコンプライアンスのよい TRPV1 を介する島皮質刺激嚥下改善剤であることが示唆された。

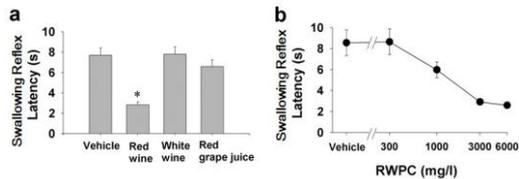


(2) 高齢者の摂食嚥下障害の一因は嚥下反射に関与する TRPV1 受容体のセルセンシング不全であることが判明した。したがって TRPV1 の機能を回復させることが、高齢者の嚥下障害の改善に重要である。しかしながら TRPV1 の機能を高齢者のコンプライアンスよく回復させる方法は前述のカプシエイトぐらしかこれまでなかったが、カプシエイトは栽培が少量で安定供給するのは難しい。そこで我々は TRPV1 受容体の応答を増強する物質をパッチクランプ法を用い探索的に調査した。探索の結果、赤ワインポリフェノールが候補としてあがり、赤ワインポリフェノールがカプサイシン惹起 TRPV1 応答の増強作用を持つことを見出した。



上図のようにマウス後根神経節の単離ニューロンにパッチクランプ法ホールセルモードを適応し、膜電位を-60mV でクランプした状態でカプサイシンを投与したところ下向き電流が惹起された。それにカプサイシンと赤ワインポリフェノールの混合液を投与したところ、カプサイシンによって惹起された下向き電流が劇的に増強された。それらに対して、これらの反応が本当に TRPV1 を介しているかどうか TRPV1 選択的アゴニストであるカプサゼピンを同時投与して調べたところ全ての電流が抑制された。このことより、赤ワインポリフェノールは嚥下障害高齢者の TRPV1 機能不全を回復する可能性が示唆された。

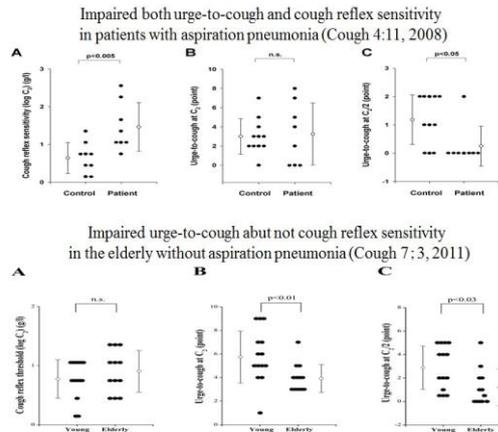
さらにこのことを嚥下障害をもつ高齢者において検証した。アルコール分をとばした赤ワイン、白ワイン、葡萄ジュースにて嚥下障害高齢者の嚥下反射を比較するとアルコール分をとばした赤ワインのみが蒸留水と比べて有意に嚥下反射の潜時を短縮することが分かった。また、さまざまな濃度の赤ワインポリフェノールを溶かした蒸留水を投与すると、赤ワインポリフェノールの用量依存性に高齢者の遅延した嚥下反射戦時を短縮することを見出した。



赤ワインポリフェノールは非常にいい香りの香料でもある。したがって、辛味を感じないほど少量のカプサイシンに赤ワインポリフェノールを混合すると、非常にコンプライアンスのよい TRPV1 受容体刺激薬となり、高齢者の障害された嚥下反射改善に有効であることが示唆された。

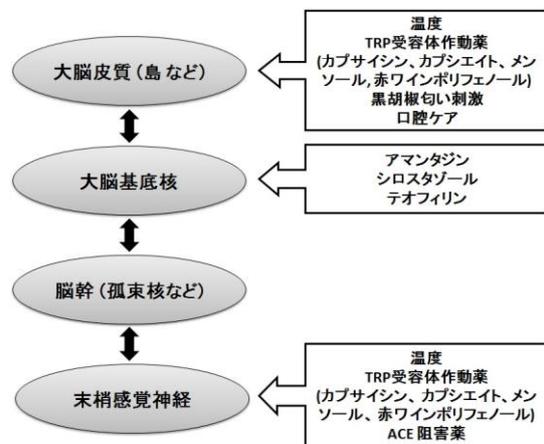
(3) これまでの一連の研究より高齢者の嚥下反射の遅延を回復させるには、末梢神経機構だけでなく嚥下反射を制御している上位中枢である島皮質関連脳領域を賦活させること肝要であることを見出した。そこで島皮質関連脳領域を刺激する方法を探索的にスクリーニングする方法として、大脳辺縁系に入力する感覚刺激が衝動として島皮質に伝わる可能性があることに着目し、気道防御反射衝動を測定する方法を開発した。その方法

の検証として、加齢と誤嚥性肺炎患者での気道防御反射衝動の変化調べた (下図)。



すると衝動系は確かに加齢のみによっても多少低下するが、誤嚥性肺炎患者になるとさらに大きな低下をもたらすことが判明した。したがって、気道防御衝動系 (urge-to-cough あるいは urge-to-swallow) の検査は嚥下反射に関与する島皮質関連脳領域刺激法を探索的に調べるよい方法であることが示唆された。したがって今後はより客観的に正確に、また簡便にどんな対象者でも可能な、気道防御衝動系の評価法の確立がこの方面の研究の発展のためには欠かせないものと思われる。

(4) これまで本研究とその他の研究においてさまざまな嚥下反射を改善するセルセンシング刺激法 (抗誤嚥薬) を見出されてきた。それらは下図に示されるように、嚥下の神経調節制御のそれぞれちがった作用部位にそれぞれちがった作用機序を持って働くことが明らかになってきた。また温度感受性 TRP 受容体刺激薬は我々の研究から、中枢神経と末梢感覚神経の両方に作用部位があることが分かってきた。



したがって、これらの抗誤嚥薬を組み合わせることは嚥下障害に対して相加的・相乗的に作用する可能性があると思われる。そこで

我々はそれらを統合して、誤嚥性肺炎患者の絶食から食事再開をする時の摂食嚥下機能回復プロトコルを作成した（下図）。

#### 誤嚥性肺炎止め患者の摂食再開プロトコル



重症の誤嚥肺炎患者が入院したときは当然のごとく絶食であるが、抗生剤治療しある程度回復し経口摂取を開始するときに安易に食事を開始すると再誤嚥し、再び誤嚥性肺炎となってしまう。そこで絶食時から嗅覚刺激、温度覚刺激、口腔痛覚刺激を集約することにより嚥下反射関連大脳皮質領域を効率よく賦活化させる経口摂取開始プロトコルを開発したのである。東北大学病院老年科に入院した患者においてこの経口摂取開始プロトコルを使用した場合とそうでない場合を比較すると、本プロトコル使用により経口摂取開始一か月間の再誤嚥性肺炎の頻度が約3分の1に抑えられることが分かった。したがってアロマチップを用いた嗅覚刺激、TRPV1やTRPM8アゴニスト含有食品による温度覚刺激、口腔ブラッシングによる口腔痛覚刺激を組み合わせた包括的嚥下リハビリテーションは高齢者の摂食嚥下障害を改善し、誤嚥を予防し経口摂取を可能にする高齢者人間性再生方策となる可能性が高いものと考えられる。

#### 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27件) (英文のみ)

1. Gui P, Ebihara S, Ebihara T, Kanazaki M, Kashiwazaki N, Ito K, Kohzuki M. Urge-to-cough and dyspnea conceal perception of pain in healthy adults. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012; 181: 214-219. 査読有
2. Kanazaki M, Ebihara S, Gui P, Ebihara T, Kohzuki M. Effect of cigarette smoking on cough reflex induced by TRPV1 and TRPA1 stimulations. *Respir Med.* 2012; 106: 406-12. 査読有
3. Niu K, Asada M, Okazaki T, Yamanda S, Ebihara T, Guo H, Zhang D, Nagatomi R, Arai H, Kohzuki M, Ebihara S. Adiponectin Pathway Attenuates Malignant

Mesothelioma Cell Growth. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012; 46: 515-23. 査読有

4. Ebihara S, Ebihara T, Kohzuki M. Effect of Aging on Cough and Swallowing Reflexes: Implications for Preventing Aspiration Pneumonia. *Lung.* 2011; 190:29-33. 査読有
5. Ebihara S, Ebihara T, Yamasaki M, Kohzuki M. Stimulating oral and nasal chemoreceptors for preventing aspiration pneumonia in the elderly. *Yakugaku Zasshi.* 2011; 131: 1677-81. 査読有
6. Ebihara S, Kohzuki M, Sumi Y, Ebihara T. Sensory stimulation to improve swallowing reflex and prevent aspiration pneumonia in elderly dysphagic people. *J Pharmacol Sci* 115: 99-104, 2011. 査読有
7. Ebihara S, Ebihara T. Cough in the elderly: a novel strategy for preventing aspiration pneumonia. *Pulm Pharmacol Ther* 24: 318-323, 2011. 査読有
8. Ebihara S, Ebihara T, Kanazaki M, Gui P, Yamasaki M, Arai H, Kohzuki M. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers. *Cough* 2011, 7: 3. 査読有
9. Yang G, Niu K, Fujita K, Hozawa A, Ohmori-Matsuda K, Kuriyama S, Nakaya N, Ebihara S, Okazaki T, Guo H, Miura C, Takahashi H, Arai H, Tsuji I, Nagatomi R. Impact of physical activity and performance on medical care costs among the Japanese elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11: 157-65. 査読有
10. Ebihara S. Infectious disease in the aging. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 271. 査読無
11. Ebihara S, Freeman S, Ebihara T, Kohzuki M. Missing centenarians in Japan: a new ageism. *Lancet* 2010; 376: 1739. 査読有
12. Asamura T, Ohru T, Nakayama K, He M, Yamasaki M, Ebihara T, Ebihara S, Furukawa K, Arai H. Low serum 1,25-dihydroxyvitamin D level and risk of respiratory infections in institutionalized older people. *Gerontology* 2010; 56: 542-543. 査読有
13. Ebihara S, Maruyama Y, Ebihara T, Ohshiro T, Kohzuki M. Red wine polyphenols and swallowing reflex in dysphagia. *Geriatr Gerontol Int* 2010 ; 10: 329-330. 査読有
14. Yamanda Y, Ebihara S, Ebihara T, Yamasaki M, Arai H, Kohzuki M. Bacteriology of aspiration pneumonia due to delayed triggering of the swallowing reflex in elderly patients. *J Hosp Infect* 2010; 74: 399-401. 査読有

15. **Ebihara S**, Kohzuki M. Taste disturbance by angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin-2 receptor blocker. *Kidney Int* 2010; 77: 649-650. 査読有
  16. Ebihara T, **Ebihara S**, Yamazaki M, Asada M, Yamanda S, and Arai H. Intensive stepwise method for oral intake using a combination of transient receptor potential stimulation and olfactory stimulation inhibits the incidence of pneumonia in the dysphagic elderly. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 196-198. 査読有
  17. Nitta A, Hozawa A, Kuriyama S, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Sone T, Kakizaki M, **Ebihara S**, Ichiki M, Arai H, Tsuji I. Relationship between Peripheral Arterial Disease and Incident Disability among Japanese Elderly: the Tsurugaya Project. *J Atheroscler Thrombo* 2010; 17: 1290-1296. 査読有
  18. Gui P, **Ebihara S**, Kanezaki M, Suda C, Nikkuni E, Ebihara T, Yamasaki M, Kohzuki M. Gender difference in perceptions of urge-to-cough induced by citric acid and dyspnea in healthy never-smokers. *Chest* 2010; 138: 1166-1172. 査読有
  19. Nakagawa H, Niu K, Hozawa A, Ikeda Y, Kaiho Y, Ohmori-Matsuda K, Nakaya N, Kuriyama S, **Ebihara S**, Nagatomi R, Tsuji I, Arai H. Impact of Nocturia on Bone Fracture and Mortality in Older Individuals: A Japanese Longitudinal Cohort Study. *J Urol* 2010; 184: 1413-1418. 査読有
  20. Monma Y, Niu K, Iwasaki K, Tomita N, Nakaya N, Hozawa A, Kuriyama S, Takayama S, Seki T, Takeda T, Yaegashi N, **Ebihara S**, Arai H, Nagatomi R, Tsuji I. Dietary patterns associated with fall-related fracture in elderly Japanese: a population based prospective study. *BMC Geriatr* 2010; 10: 31. 査読有
  21. Freeman S, Kurosawa H, **Ebihara S**, Kohzuki M. Caregiving Burden for the Oldest Old: A Population Based Study of Centenarian Caregivers in Northern Japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50: 282-291. 査読有
  22. Kanezaki M, **Ebihara S**, Nikkuni E, Gui P, Suda C, Ebihara T, Yamasaki M, Kohzuki M. Perception of urge-to-cough and dyspnea in healthy smokers with decreased cough reflex sensitivity. *Cough* 2010; 6: 1. 査読有
  23. Yamasaki M, **Ebihara S**, Ebihara T, Yamanda S, Arai H, Kohzuki M. Effects of capsiate on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 107-109. 査読有
  24. Freeman S, Kurosawa H, **Ebihara S**, Kohzuki M. Understanding the oldest old in northern Japan: An overview of the functional ability and characteristics of centenarians. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 78-84. 査読有
  25. Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, **Ebihara S**, Guo H, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Takahashi H, Masamune Y, Asada M, Sasaki S, Arai H, Awata S, Nagatomi R, and Tsuji I. Green tea consumption is associated with depressive symptoms in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1615-22. 査読有
  26. Freeman S, **Ebihara S**, Ebihara T, Niu K, Kohzuki M, Arai H, Butler JP. Olfactory stimuli and enhanced postural stability in older adults. *Gait Posture* 29: 658-660, 2009. Yamanda S, **Ebihara S**, Asada M, Okazaki T, Niu K, Ebihara T, Koyanagi A, Yamaguchi N, Yagita H, Arai H. Role of ephrinB2 in non-productive angiogenesis induced by Delta-like 4 blockade. *Blood* 2009; 113: 3631-3639. 査読有
  27. Asada M, **Ebihara S**, Yamanda S, Niu K, Okazaki T, Sora I and Arai H. Depletion of serotonin and selective inhibition of 2B receptor suppressed tumor angiogenesis by inhibiting endothelial NOS and ERK1/2 phosphorylation. *Neoplasia* 2009; 11: 408-41. 査読有
- [学会発表] (計4件) (海外講演・シンポジウムのみ)
1. **Ebihara S**, Ebihara T, Yamasaki M, Qui P, Kohzuki M. Sex difference in perception of urge-to-cough and dyspnea in healthy never smokers. Symposium 5: Individual Differences in Dyspnea and Respiratory Sensation. 18<sup>th</sup> Annual Meeting, 30<sup>th</sup> Symposium on Respiratory Sensation. St. George Lycabettus Hotel, Athens, Greece, Oct 2-3, 2011.
  2. **Ebihara S**. Effect of aging on cough and the swallowing reflex. 3<sup>rd</sup> American Cough Conference, Affinia Manhattan Hotel, New York, USA June 10-11<sup>th</sup>, 2011.
  3. **Ebihara S**. Aspiration pneumonia in the Elderly. 7<sup>th</sup> International Symposium on Respiratory Disease, Shanghai, China, October 16-17, 2010.
  4. **Ebihara S**. Cough in the elderly. Special lecture of 6<sup>th</sup> International Cough Symposium 2010, at National Heart & Lung

Institute, Imperial College London,U.K  
24th-26th June 2010.

〔図書〕(計 24 件)

1. 海老原覚 誤嚥性肺炎と嚥下機能 健康長寿ハンドブック 日本老年医学会編集 総ページ 4 メジカルビュー社 2011
2. 海老原覚、海老原孝枝 嚥下受容体活性化 高齢者の肺炎—治療・リハビリテーション・予防 p127-135 医薬ジャーナル 2011.
3. 海老原覚 ブラックペッパー芳香シートにより再誤嚥を予防しえた患者 事例でわかる摂食・嚥下リハビリテーション p141-142 中央法規 2011.
4. 海老原覚 : 高齢者の口腔ケアと誤嚥の包括的管理 臨床リハ 20: 1161-1164, 医歯薬出版 2011.
5. 海老原覚、海老原孝枝 : 嚥下困難と抗誤嚥薬 内科 108: 983-987, 南江堂 2011.
6. 海老原覚、海老原孝枝 : 摂食・嚥下障害 日本臨床 69 Suppl 10: 517-521, 日本臨床社 2011
7. 海老原覚 : 原始感覚賦活による誤嚥性肺炎予防 医学のあゆみ 239 : 480-485, 医歯薬出版 2011.
8. 海老原覚 誤嚥性肺炎 臨床栄養 118: 627-633, 医歯薬出版 2011.
9. 海老原覚、海老原孝枝 過換気症候群からだの科学 268: 123-125, 日本評論社 2011.
10. 海老原覚、海老原孝枝 誤嚥性肺炎の診断と治療の組み立て方 Geriatric Medicine 48: 1613-1616, ライフサイエンス社 2010
11. 海老原覚 高次脳機能刺激による誤嚥予防及び誤嚥性肺炎予防 Aging & Health 19: 25-27, 厚生科学研究所 2010.
12. 海老原覚、海老原孝枝 誤嚥性肺炎 高齢者の生活機能総合評価 p127-135 新興医学出版社 2010.
13. 海老原覚 咽頭から食道機能の加齢変化 歯科衛生士のための摂食・嚥下リハビリテーション p93-96 医歯薬出版株式会社 2010.
14. 海老原覚 心臓リハビリ徹底攻略 Q & A p93-96 中外医学社 2010.
15. 海老原覚 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) リハビリスタッフに求められる薬・栄養・運動の知識 p98-104 南江堂, 2010.
16. 海老原覚 感覚刺激を介する誤嚥性肺炎予防と嚥下障害リハビリテーション リハ医とコメディカルのための最新リハビリテーション医学 先端医療技術研究所、p239-243, 2010.
17. 海老原覚 高齢者の肺炎と嚥下機能 Geriatric Medicine 48: 43-48, ライフサイエンス 2010
18. 海老原覚 肺炎 日本医師会雑誌 138: S158-S160, メジカルビュー 2009.
19. 海老原覚 高齢者の嚥下機能改善に向けて—薬物療法の可能性 難病と在宅ケア 2009 15: 55-58, 日本プランニングセンター 2009.
20. 海老原覚、海老原孝枝 高齢者誤嚥性肺炎の治療法と予防法—感覚刺激を介する新しい概念 化学療法の領域 25: 1874-1881, 医薬ジャーナル社 2009.
21. 海老原覚 転倒のバイオメカニクスとそれに基づく予防アパラタスの開発 Geriatric Medicine 47: 501-504, ライフサイエンス 2009.
22. 海老原覚 高齢者 COPD における呼吸機能検査 Geriatric Medicine 47: 155-158, ライフサイエンス 2009.
23. 大類 孝, 山崎 都, 何 梅, 海老原覚, 海老原 孝枝, 浅田 成紀, 矢満田 慎介, 浅村 孝昭, 宇根 かおり, 吉田 元樹, 小坂 陽一, 古川 勝敏, 荒井 啓行 老年医学からのアプローチ—在宅ケアにおける現状と問題点 日老医誌 46 306-308, 2009
24. 海老原覚 在宅酸素療法および持続的陽圧換気療法による慢性呼吸不全患者の在宅生活自立 福祉用具活用研究会編著: 高齢者障害者のための福祉用具活用の実務 p1811-1812、第一法規, 2009

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.naibu.med.tohoku.ac.jp/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

海老原 覚 (EBIHARA SATORU)

東北大学・病院・講師

研究者番号 : 90323013

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

若森 実 (WAKAMORI MINORU)

東北大学・歯学研究科・教授

研究者番号 : 50222401