

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 3 月 31 日現在

機関番号：13101
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010 ～ 2011
 課題番号：22792044
 研究課題名（和文） 発達期における嚥下誘発機構の解明－水刺激や味覚刺激は発達期の嚥下誘発に有効か－
 研究課題名（英文） Investigation of the swallowing mechanisms in the development stage.

研究代表者
 梶井 友佳 (Kajii Yuka)
 新潟大学・医歯学総合病院・助教
 研究者番号：00447632

研究成果の概要（和文）：

本研究では、出生後から成熟するまでの実験動物を用いて、電気刺激および溶液刺激により誘発される嚥下を記録し、嚥下誘発能や嚥下パターンの発達変化を調べた。電気刺激または溶液刺激を行い、各刺激により誘発された嚥下を解析して比較した。結果は、幼若期では刺激が小さくても嚥下誘発が可能であり、誘発される嚥下回数が多かった。このことから、幼若期には嚥下誘発能が高いことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

In this study, I recorded swallowing induced by electrical stimulation and liquid stimulation in development stage animal and examined the developmental change of the swallowing-induced ability and swallowing pattern. In newborn animals, swallowing can induced by the weak stimulation and the swallowing number of newborn animals was increased compared with that of mature animals. It was suggested that newborn animals have high ability to induce swallowing.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：歯学

科研究費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：嚥下反射、発育変化、上喉頭神経

1. 研究開始当初の背景

(1) 嚥下の発達に関する背景

ヒトは、胎生期に羊水を嚥下することから出生前からすでに嚥下機能が備わっていることが知られている。乳幼児期には脳の発達とともに顔面や口腔も形態学的に発達し、食物の処理能力は向上する。嚥下機能に関しても、幼児嚥下から成人嚥下へ変化する。このように乳幼児期には摂食・嚥下機能に関して様々な発達が確認されているが、咽喉頭領域で起

こる反射性の嚥下に関してはヒトにおける研究が困難であり、詳細は不明な点が多い。咽喉頭領域における反射性の嚥下に関して、乳幼児期と成熟期で嚥下誘発能や嚥下パターンが異なる可能性がある。

(2) 嚥下に対する味覚効果の発達に関する背景

報告者はこれまでに、成熟期の動物を用いた実験において、咽喉頭領域の水刺激や味覚

刺激により嚔下が誘発されること、刺激する味質により嚔下誘発効果が異なることを報告した。そこで、咽喉頭領域の水刺激と酸刺激により誘発される反射性の嚔下が乳幼児期にもみられるのか、あるとすれば成熟期と乳幼児期で効果が異なるのか、ないとすればいつ頃から現れるのかに興味を持った。

2. 研究の目的

そこで本研究では、咽喉頭領域で誘発される反射性の嚔下、咽喉頭領域の水刺激および酸刺激により誘発される嚔下に関して、発達期の変化を研究することを目的とし、出生後から成熟するまでの実験動物を用いて、以下の2点を行った。

(1) 上喉頭神経電気刺激により誘発される嚔下を各日齢で記録し、嚔下誘発能や嚔下パターンの発達変化を調べた。

(2) 咽喉頭領域に対する水刺激および酸刺激により誘発される嚔下を各日齢で記録し、溶液刺激による嚔下誘発効果の発達変化を調べた。

3. 研究の方法

(1) 上喉頭神経電気刺激により誘発される嚔下反射の発育変化

実験には、生後4日齢から20日齢の幼若期のウサギと成熟期のウサギ（日本白色種）を用いた。ウレタン麻酔下の実験動物を背位に固定後、気管にカニューレシオンを行った。上喉頭神経を甲状軟骨の高さで剖出し、求心性に電気刺激を行い嚔下を誘発した。刺激強度や頻度を変化させて誘発された嚔下反射は、喉頭の挙上と顎舌骨筋から導出した筋電図の発火を指標とし、記録した筋電図をパーソナルコンピュータ上で解析ソフト

(Spike II)を用いて解析した。嚔下反射誘発閾値、一定時間の嚔下回数、潜時などを各日齢において比較し、検討した。

(2) 溶液刺激により誘発される嚔下反射の発育変化

実験には、生後2日齢から20日齢の幼若期のウサギと成熟期のウサギ（日本白色種）を用いた。ウレタン麻酔下の実験動物を背位に固定し、気管にカニューレシオンを行った。嚔下は喉頭の挙上と顎舌骨筋から導出した筋電図の発火を指標とし、刺激は、口腔内に挿入したガイドチューブにそって刺激用チューブを軟口蓋後縁まで挿入し刺激用チューブを通して刺激溶液を軟口蓋後縁から咽喉頭領域に自動注入ポンプを用いて注入した（図1）。注入速度は、機械刺激にならないよう、生理食塩水の注入で嚔下が誘発されない速度とする。刺激溶液は、蒸留水と酢酸を使用し、一定時間刺激溶液を注入して誘発される嚔下を記録し、パーソナルコンピュー

ター上で解析ソフト（Spike II）を用いて解析した。各日齢で嚔下回数、嚔下の潜時、嚔下の持続時間を比較し、溶液刺激による嚔下誘発効果の発達変化を検討した。

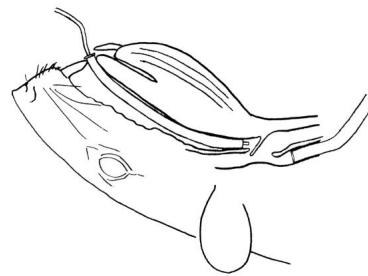


図1 実験模式図

4. 研究成果

(1) 上喉頭神経電気刺激により誘発される嚔下反射の発育変化

各日齢における体重は4日齢で108.3±12.6 gであったが、増齢と共に体重も増加し20日齢では428.3±39.5 g、成熟期では3150.0±129.1 gであった。30 Hzにおける各日齢の嚔下誘発閾値は一定の傾向はみられなかった。

刺激頻度をかえて嚔下を誘発したところ、4日齢では低頻度刺激（0-5 Hz）でも嚔下が誘発され、回数も多かった。4日齢・10日齢では、高頻度刺激（40 Hz以上）で嚔下回数は減少したが、成熟期では高頻度になっても嚔下回数は減少しなかった（図2）。

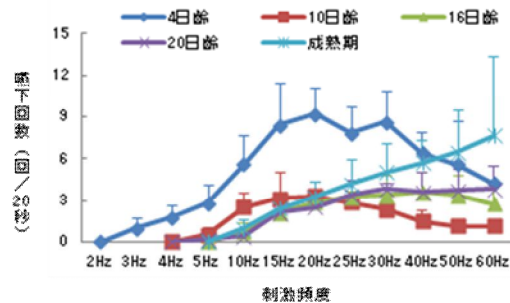


図2 各日齢の嚔下回数の変化（平均値±SD）

各日齢の嚔下回数を比較すると、5 Hz と30 Hz では4日齢で他と比較して有意に多く嚔下が誘発され、60 Hz では成熟期で10日齢・16日齢と比較して嚔下回数が多かった（図3）。（Tukey法、 $p < 0.05$ ）

電気刺激開始から初回の嚔下誘発までの潜時を各日齢で比較すると、すべての日齢で、刺激頻度を上げると潜時が短くなる傾向があり、4日齢では特に低頻度でも潜時が短い傾向にあった。

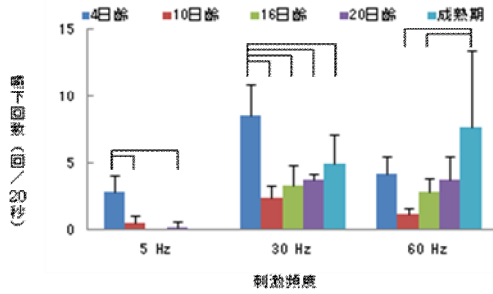


図3 各日齢の嚥下回数の比較 (平均値±SD)

これは、出生直後は嚥下誘発性が高く、ウサギの離乳開始期にあたる10日齢で嚥下誘発可能な刺激頻度は成熟動物と同じになり、離乳終了期にあたる20日齢でより成熟期に近い嚥下誘発性となることから、発達により嚥下誘発性が変化することを示唆している。

(2) 溶液刺激により誘発される嚥下反射の発育変化

水刺激により嚥下を誘発させたところ、2日齢では刺激速度を増加させると、 $3.0 \mu\text{l/s}$ で嚥下誘発性は最大となり、それ以上では大きな変化を認めなかった。そこで、2日齢での至適刺激速度は $3.0 \mu\text{l/s}$ とした。同様に、動物毎に至適速度を求めたところ、5-10日齢では $6.0 \mu\text{l/s}$ 、15-20日齢では $9.0 \mu\text{l/s}$ 、成熟ウサギでは $25.0 \mu\text{l/s}$ であった。

各至適刺激速度における嚥下回数は、2日齢で最も多く、発育とともに減少し、10日齢以降は20日齢まで大きな変化はなかった(図4)。

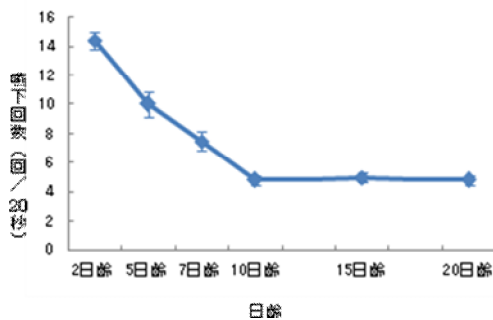


図4 日齢による水刺激誘発性嚥下の変化 (平均値±SD)

次に、酸溶液により濃度を変化させて嚥下を誘発させたところ、2日齢では、酢酸1mMで誘発される嚥下の間隔は水刺激より短縮し、20mMではさらに嚥下間隔が短くなり多くの嚥下が誘発された。5日齢でも、酢酸5mMで誘発される嚥下の間隔は水刺激より短縮し、20mMではさらに短くなり多くの嚥下が誘発された。15日齢では、酢酸5mMで誘発

された嚥下の間隔は、水刺激と比較して大きな変化はなく、10mMで水刺激より嚥下の間隔が短縮した。20日齢では、酢酸10mMで誘発された嚥下の間隔は、水刺激と比較して大きな変化はなく、20mMで水刺激より嚥下の間隔は短縮した(図4)。

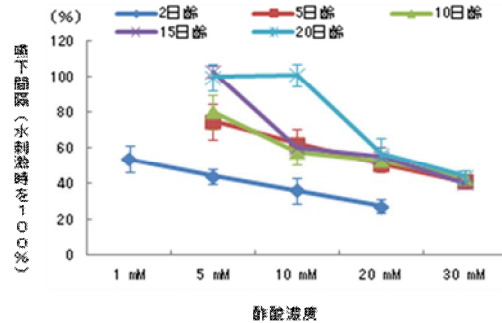


図4 日齢による酢酸濃度と嚥下誘発性

酢酸の濃度に注目すると、それぞれの濃度で、日齢の増加とともに、嚥下間隔は短縮して延長する傾向を示した。

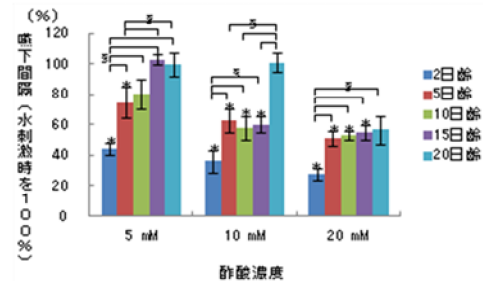


図5 酢酸濃度と嚥下誘発性(*:水との比較、S:同濃度における日齢間の比較、 $p < 0.05$)

以上の結果より、咽喉頭領域の酢酸刺激による嚥下誘発性は、出生直後に最も高く(嚥下間隔が最も短く)、日齢の増加とともに低下(嚥下間隔の延長)することが明らかとなった。味覚の研究において、一般的に味覚感覚は出生時で最も高く、加齢とともに低下していくと考えられている。今回の研究結果とあわせると、出生直後の咽喉頭部の酸味感受性の高さが嚥下誘発性に深く関わると考えられる。

咽喉頭部水刺激による嚥下誘発回数は、生後2日齢で最大となり、成長とともに次第に減少し、離乳開始期前後である生後10日齢に成熟動物とほぼ同程度になった。また、ウサギにおける吸啜運動から咀嚼運動への移行時期は、生後10日齢で成熟動物とほぼ同様な咀嚼運動へと変化した。生後20日はウサギの離乳完了期に相当することより、水刺

激による嚥下誘発性や顎運動パターンは離乳開始期に、酸味刺激による嚥下誘発性は離乳完了期に確立することになる。母乳から固形食への食性の変化に直接かかわるものは離乳開始期までに、味覚のひとつである酸味刺激によるものは離乳終了期までに成熟変化するものと思われる。しかし、幼若動物の方が酸への嚥下誘発性が高いという本研究結果のもつ生理的意義については不明であり、今後は咽喉頭領域における味覚感受性の発育変化について詳細に調べることが必要である。

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1件)

- ① Fukuhara T, Tsujimura T, Kajii Y, Yamamura K, Inoue M: Effects of electrical stimulation of the superior laryngeal nerve on the jaw-opening reflex. Brain Res., 査読有, 1391:44-53, 2011.

[学会発表] (計10件)

- ① 梶井友佳, 福原孝子, 中村由紀, 辻村恭憲, 井上 誠: 上喉頭神経電気刺激により誘発される嚥下反射の発育変化. 第53回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2011年9月30日-10月2日, 岐阜.
- ② 福原孝子, 梶井友佳, 辻村恭憲, 山田亜紀, 井上 誠: 上喉頭神経への電気刺激時にみられる開口反射の変調と自律神経活動との関係. 第53回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2011年9月30日-10月2日, 岐阜.
- ③ Tsujimura T, Kiyomoto M, Fukuhara T, Hayashi H, Kajii Y, Iwata K, Inoue M: Involvement of NTS nociceptive neurons in an inhibition of swallows following orofacial noxious stimulation. Society for Neuroscience, 2010.11.13-17, San Diego.
- ④ Inoue M, Fukuhara T, Tsujimura T, Kajii Y: Changes in jaw opening reflex responses during ingestive behaviors. 86th IADR, 2010.07.13-17, Barcelona.
- ⑤ Tsujimura T, Fukuhara T, Hayashi H, Kajii Y, Iwata K, Inoue M: Involvement of NTS nociceptive neurons in an inhibition of swallows. 86th IADR, 2010.07.13-17, Barcelona.
- ⑥ Tsujimura T, Fukuhara T, Hayashi H, Kajii Y, Iwata K, Inoue M: Involvement of NTS nociceptive neurons in an inhibition of swallows. 4th Annual

Symposium Biomouth 2010, 2010.06.08-09, Christchurch.

- ⑦ Inoue M, Tsujimura T, Fukuhara T, Kajii Y, Hayashi H: Brainstem neurons receiving inputs from the superior laryngeal nerve and their involvements in the swallowing. 第87回日本生理学会, 2010年5月19-21日, 盛岡.
- ⑧ Tsujimura T, Fukuhara T, Kajii Y, Iwata K, Inoue M: Involvement of swallows following orofacial noxious stimulation. 第87回日本生理学会, 2010年5月19-21日, 盛岡.
- ⑨ Fukuhara T, Tsujimura T, Kajii Y, Hayashi H, Inoue M: Effects of afferent inputs from superior laryngeal nerve on the jaw opening reflex responses. 第87回日本生理学会, 2010年5月19-21日, 盛岡.
- ⑩ 福原孝子, 辻村恭憲, 林 宏和, 梶井友佳, 井上 誠: 上喉頭神経刺激に伴う開口反射の変調. 第43回新潟歯学会総会, 2010年4月17日, 新潟.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梶井友佳 (Kajii Yuka)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号: 00447632