

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 8 月 7 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500580

研究課題名(和文) 大脳・延髄ネットワークをターゲットとした新規嚥下障害治療法の開発

研究課題名(英文) A New Therapeutic Strategy for Dysphagia: Modification of Deglutition Center in Cerebrum and Pons

研究代表者

山脇 正永 (Yamawaki, Masanaga)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30302855

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：嚥下運動時の大脳からCPGへの促進性/抑制性シグナルを解析した。より臨床的な側面から実際に治療で用いられる、食形態(液体、ゼリー、など)・味覚による嚥下運動の変化・口腔内への感覚入力(アイスマッサージ、痛覚受容体を介した刺激)・姿勢変化の条件で測定した、正常対象25例、嚥下障害患者7例の検討の結果では、テント上からCPGへの抑制シグナルの存在が疑われた。特に、従来言われていた温度刺激のみならず触覚刺激も嚥下運動に密接に関与することが示唆された。また、得られたデータから、嚥下困難に関する脳内表象パターンを抽出し、NIRSによる易嚥下性の評価尺度への応用が可能と考えられた。

研究成果の概要(英文)：There are subcortical and cortical centers above the brainstem that induce swallowing movement, however, their specific role and connections are not well understood. We applied functional near infrared spectroscopy (fNIRS) for brain mapping in swallowing and swallow related movements. Twenty five of volunteers and seven patients with dysphagia were examined by fNIRS. Subjects sitting on the chair were put 34 channel holder of OMM 2000 (Shimadzu, Kyoto, Japan). BA 4, BA 3,1,2, BA 6 were activated both in command and noncommand swallow in our study. The haemodynamic pattern during swallowing appeared different in command versus noncommand tasks in BA 6 and BA 40. Our findings suggest that the sensory input is more important in noncommand than in command swallow. These data show that cortical process to initiate swallowing movements is altered by the triggers.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学

キーワード：嚥下障害 脳機能マッピング 嚥下運動 NIRS

1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化が加速している我が国において、嚥下障害は患者の生命予後のみならず、栄養状態、食べる楽しみとしてのQOL、予防医学、医療費コストの面からもその克服は急務である。我々の施行した嚥下障害患者46,325例の全国横断調査によると(Yamawaki 2010)、嚥下障害の頻度は病院14.7%、老人施設29.5%、在宅看護ステーション15.7%と高率であり、疾患内訳では脳血管障害55%、パーキンソン病11%、認知症10%で、約70%が大脳疾患による嚥下障害であった。

嚥下は舌口腔から咽頭・食道までの一連のスムーズで緻密かつ連続的(sequential)運動を特徴とするが、その神経制御メカニズムは必ずしも解明されておらず、治療戦略も対症療法のみで留まっているのが現状である。近年、嚥下運動の中樞は、上位の大脳嚥下中樞(図のA、傍中心溝領域から島葉)と、下位の延髄嚥下中樞(図のB、制御ニューロン群(CPG)から一連の嚥下関連脳神経核)が同定されている。嚥下障害の原因疾患には大脳の異常をきたすものが多く、またその最多の原因である脳血管障害のうち約90%がテント上の病変であり、延髄部分には病変がないと考えられている。

我々は現在までに、大脳嚥下中樞から延髄嚥下中樞への抑制入力(矢印a)が嚥下障害に関与している可能性を世界に先駆けて報告した。本研究では、嚥下運動における大脳と延髄のネットワークをより詳細に分析し、このネットワークをターゲットとした嚥下障害治療法を開発しようというものである。本研究はこの2箇所の嚥下中樞の連関制御メカニズムを解明し、全く新しい治療アプローチを開発しようというものである。これまでの我々の研究結果から、より実用化を目指した研究である。

本研究は1) 嚥下運動における大脳 CPG 連関の神経メカニズムを解明し、2) 種々の嚥下障害患者での大脳 CPG 連関障害を分析し、3) CPG をターゲットとした分子薬理的治療法の開発、及び4) 大脳 CPG 連関をターゲットとする治療デバイス(大脳-CPG-末梢神経の経時刺激、ロボティクスへの応用)の開発を目指すものである。今回申請する部分は臨床応用に向けての第一段階として、3)、4)にターゲットを絞り研究しようというもので、3年間で具体的治療法の神経生理学・薬理学的基盤を解明し、以後本研究の結果を踏まえ実用化を目指し、その基盤的研究データを得た。

2. 研究の目的

現状の嚥下障害の治療方法はリハビリテ

ーション・手術療法であり、患者にとって必ずしも満足できる方法ではないのが現状である。この原因は、嚥下運動及び嚥下障害の詳細なメカニズムが依然解明されていないことによると考えられる。国内外の研究室から、上位嚥下中樞のみ、或いは下位嚥下中樞のみのメカニズム解析を行っている報告はあるが、両中樞間のネットワーク・メカニズムの研究はほとんど行われていない。国内外の研究動向でも本研究と類似の発想はなく、本研究は全く新しい発想に基づいている。

本研究は我々の現在までの成果を基盤とし、1) 病的状態における大脳と延髄の嚥下中樞間のネットワーク分析、2) 大脳・延髄間ネットワークの修飾による嚥下運動の回復、3) 治験への準備、を行うものである。研究の範囲は臨床応用への科学的エビデンスを確立する部分にあり、その後の臨床治験については別途研究を継続する予定である。

関連領域への意義としては下記があり、いずれも本研究の次のステップとして本研究と並行して準備を進める。神経可塑性への知見：現在視覚、体性感覚で明らかにされつつあるが、本研究では嚥下関連皮質のreorganizationを解明する基礎データができる。これは四肢を含めたりハビリテーションへの全く新しいアプローチ法をもたらす可能性がある。CPGパターン発生の生理学的背景の解明：生理学的には現在ブラックボックスとなっているCPGのセオリー、脳幹部の介在ニューロンの役割、種々の連続運動(呼吸、歩行など)への理解も深まる。ロボティクスへの応用：咀嚼・嚥下運動の中樞・末梢メカニズムを解明することによって、リハビリテーションに応用すべく嚥下運動のsystem再現が可能となる。現在までに発表されているモデルと異なり、大脳 CPG 連関の嚥下制御回路のアーキテクチャー、咀嚼・嚥下リズム生成に関する数学モデルを踏まえた嚥下運動再現への試みに発展する。

本研究後の治療法・リハビリテーション法の開発に当たっては、音声言語医学、口腔歯科・咀嚼学、ロボット工学、食品科学の研究者も加わる予定である。

3. 研究の方法

本研究の目標は大脳・延髄ネットワークを介した治療法の確立を目的とするものであり、3年間で臨床治験への基礎的データを得ることができた。

研究の骨子と分担は以下であった。

- 1) fNIRS による嚥下困難の脳内表象の解析(檀、山脇)
- 2) 嚥下大脳・延髄ネットワーク抑制/促進

シグナルの解析(壇、山脇)

- 3) 上記ネットワーク賦活方法の検討(径頭蓋磁気刺激:TMS、末梢刺激など)(山脇)
- 4) 臨床治験への準備(山脇)

1) fNIRS による嚥下困難の脳内表象の解析: 種々の神経疾患における解析

臨床的な嚥下障害と脳機能パターンのマッチングを行い、現在までに我々の得ている正常嚥下データと比較した。臨床的マーカーとしては、嚥下造影検査、嚥下圧検査、多チャンネル筋電図検査をもちいて、口腔期・咽頭期・食道期の活動パターンを経時的に正常状態と病的状態と比較解析する。特に画像解析では各部位マーカーの sequential な運動の2次元解析とボラス(食塊)の流体解析を行う。正常対象群として25例、疾患対象群は核上性(大脳嚥下中枢の障害)、核下性(延髄嚥下中枢の障害)7例を施行し、嚥下障害において脳活動パターンがいかに変化するかを解析した。

光トポグラフィー装置を用いた fNIRS (near-infrared spectroscopy) は、非侵襲的な近赤外線散乱光を用いてヘモグロビン濃度を測定することで、非侵襲的に大脳皮質における脳血流量の変化を検知することができた。本方法は通常摂食時と同様の姿勢で脳機能を計測できるため、生理的な嚥下時脳機能を経時的に評価できる。データ解析には共同研究者の壇らの方法を用いた。

2) 嚥下大脳・延髄ネットワーク抑制/促進シグナルの解析

上記1)から得られたデータのうち、大脳・延髄ネットワークに関する分析を行う。関心領域としては感覚運動野(SMC)、運動補足野(SMA)、前頭前野で、嚥下運動時の大脳から延髄への促進性/抑制性シグナルのスキームのうちで効率的な治療ポイント(時間的、空間的)を同定した。1)の嚥下運動のデータには、随意性、食形態(水分、固形物)、口腔内への感覚入力(刺激、味覚、温度)の条件も含まれており、本方法で得られた結果は、嚥下障害患者へのリハビリテーション、食形態決定に直接反映できるものとなった。

本研究により得られる情報は膨大であり、今後のデータ分析にあたっては統計専門家の協力も得られる体制にある。

3) 大脳・延髄ネットワーク賦活方法の検討(TMS、口腔内刺激など)

引き続き嚥下運動時の大脳から延髄への促進性/抑制性シグナルを解析した。また、初年度に得られたネットワーク・パターンの解析を進め、治療ターゲットの時間的、空間的な部位の候補を絞った。1)2)で得られた治療ポイントから臨床的条件を同定した。治療方法としては、口腔・顔面感覚入力による方法、TMSによる大脳刺激、を単独或いは併用にて使用を予定した。磁気刺激法については、online TMS法或いはoffline rTMS法による virtual lesioning 法で施行する方法を検討した。また、我々がすでに得ている食形態・口腔内への感覚入力(アイスマッサージ、痛覚受容体を介した刺激)データにTMSを併用する方法を想定している。正常対象20例、疾患対象群として大脳脳血管障害20例、脳幹部脳血管障害7例についてデータを得た。

4) 臨床治験への準備

臨床応用への準備として、最終年度に臨床統計学者、治験管理部門、口腔歯科・咀嚼学、食品科学、リスク工学の研究者から評価をいただいた。また、上記1)~3)のデータをもとに、適宜各研究者との議論を進めてゆく。特に食品科学(texture, 食形態など)、咀嚼学(歯科)についてデータを集積した。また、リスク工学(プロセス管理工学)の協力も必須であり、情報分野も含めた集学的なアプローチを行った。

4. 研究成果

より臨床的な側面から実際に治療で用いられる、食形態(液体、ゼリー、など)・味覚による嚥下運動の変化・口腔内への感覚入力(アイスマッサージ、痛覚受容体を介した刺激)・姿勢変化の条件で測定した、正常対象25例、嚥下障害患者7例の検討の結果では、テント上からCPGへの抑制シグナルの存在が疑われた。特に、従来言われていた温度刺激のみならず触覚刺激も嚥下運動に密接に関与することが示唆された。また、得られたデータから、嚥下困難に関する脳内表象パターンを抽出し、NIRSによる易嚥下性の評価尺度への応用が可能と考えられた。

各被検者にアンケート調査を行ったが、装置の装着による摂食・嚥下運動の制限、違和感は特になかった。咀嚼、口輪筋、舌、嚥下運動時のBlock trialの分析では、それぞれNIRS信号分布が異なるパターンを示した。すなわち口輪筋は運動やや前方、舌筋はMEPと同部位、咽頭筋はやや後方であった。Command swallowの脳各部位におけるoxyHb,

totalHb, deoxyHb の信号強度を示す。大脳運動野を中心として広範囲に oxyHb 上昇, deoxyHb 低下の信号パターンが見られた(図5)。一方反射嚥下運動時には同部位の脳機能活動は低下していた。非命令嚥下運動時と命令嚥下運動時の比較では、後者において NIRS 信号が広範囲に大きく変動した。(図6) また、大きな咀嚼運動、随意嚥下運動においては運動アーチファクトが NIRS 信号に影響を及ぼしたが、この場合は oxyHb, totalHb, deoxyHb は立ち上がりが急ですべて低下或いは上昇のパターンを示した。

嚥下運動の中枢神経機構については、fMRI, MEG, PET 等をもちいた解析が報告されている。嚥下時の脳活動部位について、外側中心前回、補足運動野(SMA)、前帯状回、島及び前頭弁蓋、中心後回と頭頂葉、側島葉の報告があるが、一定の知見を得られていない。さらに嚥下運動の左右差について、随意嚥下(command swallow, volitional swallow)と反射嚥下(non-command swallow, reflex swallow)での活動変化についても報告がある。ただし、これらの結果は仰臥位で撮影する、頭部の位置を固定するなど自然な嚥下運動としての姿勢の制約、嚥下時の後頸筋、側頭筋をはじめとする頭頸部筋群のアーチファクトの制約があり、必ずしも生理的な状態での嚥下機能を反映していない可能性がある。

また、口輪筋収縮時、舌挺出時及び咽頭部収縮時に傍中心溝部分で異なる空間的パターンの信号を示したことから、それぞれの運動に関連する賦活部分が分離できる可能性が考えられた。今回は脳表マッピングのみであったが、今後MEP、MRIなどで局所の脳機能と対応させたマッピングを行う必要がある。

本研究結果として、関連領域への意義としては下記があり、いずれも本研究の次のステップとして本研究と並行して準備を進める。1) 神経可塑性への知見：現在視覚、体性感覚で明らかにされつつあるが、本研究では嚥下関連皮質の reorganization を解明する基礎データができる。これは四肢を含めたりハビリテーションへの全く新しいアプローチ法をもたらす可能性がある。2) CPG (central pattern generator) パターン制御の生理学的背景の解明：生理学的には現在ブラックボックスとなっている CPG のセオリー、脳幹部の介在ニューロンの役割、種々の連続運動(呼吸、歩行など)への理解も深まる。3) ロボティクスへの応用：咀嚼・嚥下運動の中枢・末梢メカニズムを解明することによって、リハビリテーションに応用すべく嚥下運動の system 再現が可能となる。現在までに発表されているモデルと異なり、大脳 CPG 連関の嚥下制御回路のアーキテクチャー、咀嚼・嚥下リズム生成に関する数学モデルを踏

まえた嚥下運動再現への試みに発展する。

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5件)

1. Cooper RJ, Caffini M, Dubb J, Custo A, Tsuzuki D, Fischl B, Wells W III, Dan I, Boas DA. Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies. *NeuroImage* 62: 1999-2006, 2012.
2. Monden Y, Dan H, Nagashima M, Dan I, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Yamagata T, Watanabe E, Momoi MY, Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *NuroImage: Clinical* 1:131-140, 2012.
3. Shibano S, Yamawaki M, Nakane A, Uematsu H. Palatal augmentation prosthesis (PAP) influences both the pharyngeal and oral phases of swallowing. *Deglutition* 1:204-209, 2012.
4. Kimura A, Wada Y, Masuda T, Goto S, Tsuzuki D, Hibino H, Cai DS, Dan I. Memory color effect induced by familiarity of brand logos. *PLoS One* 8: e68474, 2013.
5. Mori H, Matsuda K, Yamawaki M, Kawata M. Estrogenic regulation of histamine receptor subtype h1 expression in the ventromedial nucleus of the hypothalamus in female rats. *PLoS One* 9: e96232, 2014.

[学会発表](計3件)

1. Shibano S, Yamawaki M, Nakane A, Uematsu H. Palatal Augmentation Prosthesis (PAP) Affects Oral and Pharyngeal Functions in Patients After Surgery for Oral and Pharyngeal Tumors. *Dysphagia Research Society, Tronto* 2012.
2. Yamawaki M, Shibano S, Dan I. Effects on body position on Swallowing Movement. *Society for Neuroscience, San Diego* 2013.
3. 森浩子, 松田賢一, 山脇正永, 河田光博. A detailed mapping of the ketone body utilizing enzyme: Succinyl-CoA:3-Ketoacid CoA-Transferase in rat brain. 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会. 2013年3月30日; 高知.

[図書](計7件)

1. 山脇正永、梅崎俊郎、藤島一郎. 高度嚥下障害を呈した Wallenberg 症候群の若年症例. 嚥下医学 1: 6-9, 2012.
山脇正永. 摂食・嚥下障害の評価. 酒谷薫監修. NIRS 基礎と応用. 新興医学出版, 東京, 2012, pp 169-173.
2. 山脇正永. 総論: 神経疾患における嚥下障害の特徴と理解. 藤島一郎監修、山脇正永他編. 疾患別に診る嚥下障害. 医歯薬出版社、東京、2012, pp169-176.
3. 山脇正永. 多発性硬化症. 藤島一郎監修、山脇正永他編. 疾患別に診る嚥下障害. 医歯薬出版社、東京、2012, pp221-225.
4. 山脇正永. 重症筋無力症. 藤島一郎監修、山脇正永他編. 疾患別に診る嚥下障害. 医歯薬出版社、東京、2012, pp232-236.
5. 山脇正永. 認知症. 藤島一郎監修、山脇正永他編. 疾患別に診る嚥下障害. 医歯薬出版社、東京、2012, pp279-289.
6. 山脇正永. 嚥下障害. 水澤英洋他編. 今日の神経疾患治療指針. 医学書院、東京、2013, pp51-56.
7. 山脇正永. 神経疾患. 奈良信雄編. 一般臨床医学. 医歯薬出版社、東京、2013, 220-236.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件) なし

取得状況(計0件) なし

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

山脇 正永 (YAMAWAKI MASANAGA)

京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 30302855

(2)研究分担者

檀一平太 (DAN IPPEITA)

中央大学・理工学部・准教授

研究者番号: 20399380