

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 4月11日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659982

研究課題名（和文） 嚥下中枢の三叉神経支配を検証する

研究課題名（英文） Neuronal control of swallowing center on the trigeminal activity

研究代表者

井上 誠（INOUE MAKOTO）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00303131

研究成果の概要（和文）：

本研究は、嚥下中枢が三叉神経系にどのような作用を及ぼすかを観察し、顎口腔顔面運動系の協調パターンを明らかにするために行われた。単一ニューロン記録により、顎二腹筋と顎舌骨筋の反射性嚥下に対する寄与が異なることが示唆された。さらに、開口反射が咀嚼嚥下時にどのような変調を受けるかについて調べた結果、咀嚼時に加えて、嚥下時にも強い抑制を受けていた。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study was to examine the neuronal control of swallowing center on the trigeminal neuronal activity and to clarify coordination of orofacial muscles in animals. Unit discharges were recorded from digastric and mylohyoid motoneurons and the patterns of them during swallowing were different. Moreover, trigeminal neuronal activity during swallowing was evaluated by measurement of jaw opening reflex. Not only chewing but also swallowing strongly inhibited the jaw opening reflex responses, suggesting that these behaviors or central neuronal network for chewing and swallowing may regulate the excitability of trigeminal neurons.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：嚥下，三叉神経，単一ニューロン，動物

1. 研究開始当初の背景

日本では、高齢社会の進行とともに摂食・嚥下障害に対する臨床的アプローチが浸透してきているが、摂食・嚥下機能に対する基礎理解は決して十分とはいえない。

（1）嚥下運動を制御する脳幹のパターン発生器内には嚥下運動を惹起するための起動神経群と各運動神経に司令を受け渡す切換神経群があること、（2）切換神経群が支配する運動神経には三叉神経が含まれていることが知られている。三叉神経で支配される

運動神経には咬筋、側頭筋、内側翼突筋などの閉口筋、顎二腹筋、顎舌骨筋などの開口筋が存在する。しかし、三叉神経系のいずれの運動神経に嚥下中枢からの投射があるかについてはほとんど知られていない。例えば、舌骨に付着して舌骨上筋に分類される開口筋は、嚥下時には舌骨と甲状軟骨を挙上させて口腔内の舌挙上と食塊の口腔移送、喉頭閉鎖、食道入口部開大などに寄与し、嚥下時の働きは非常に重要である。ヒトを対象として嚥下時の開口筋活動を記録しようとする際

には、オトガイ下に表面電極を貼付し、舌骨上筋群という名前のもとに多くの筋活動の記録を行っており、その中には上記の開口筋のほかにオトガイ舌骨筋も含まれてくる。しかしながら、これらの筋がどのようなバランスで嚥下時に働いて舌骨挙上に関わっているかについては明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1) 嚥下機能は、生体にとって必須の機能であり、種による機能の差はわずかであることから、本研究ではヒトと同様の咀嚼・嚥下動態を示すウサギを用いて電気生理学的手法を用いて単一ニューロン活動を記録して、三叉神経ニューロンが嚥下反射にどのように関わるかについて明らかにする。

(2) 嚥下反射に関わる三叉神経系の反射の興奮性の変化を調べることにより、口腔機能と嚥下機能の機能連関の一端を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 三叉神経系運動神経の末梢枝に逆行性電気刺激を行い、同定された単一ニューロンの局在を組織学的に検索する。

(2) 電気生理学的手法を用いて、(1)で同定されたニューロン記録時に嚥下反射を誘発し、その活動パターンを同定された筋神経ごとに分類する(図1)。

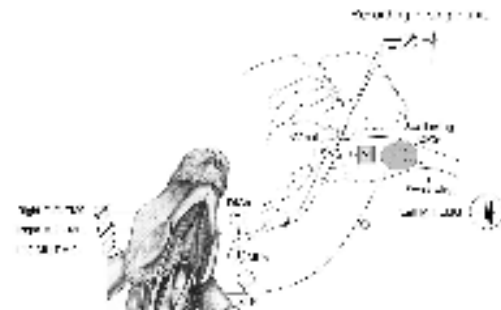


図1 顎二腹筋神経(DIG)ならびに顎舌骨筋神経(MH)への逆行性刺激により、同定されたニューロンの嚥下時活動を記録する(Recording of single unit).

(3) 自由行動下動物を用いて、嚥下活動に関わる三叉神経活動の興奮性の指標として、下歯槽神経への低閾値刺激によって引き起こされる開口反射の振幅を基準として、咀嚼嚥下時の値を計測した。

4. 研究成果

(1) 全身麻酔下の成熟動物を用いて嚥下中枢の入力を受ける三叉神経運動ニューロンの単一ニューロン活動の記録を行った。舌骨上筋運動神経である顎二腹筋神経および顎

舌骨筋神経の逆行性刺激に応じる運動核内の単一ニューロン活動を同定した。嚥下中枢を賦活化する目的で上喉頭神経もしくは咽頭への機械刺激を行い、ニューロンが活動を示すか否かを調べた結果、いずれの刺激において誘発された嚥下反射においても、顎二腹筋と顎舌骨筋の反射性嚥下に対する寄与が異なることが示唆された。すなわち、顎二腹筋では、嚥下時活動が小さいことである(図2)。

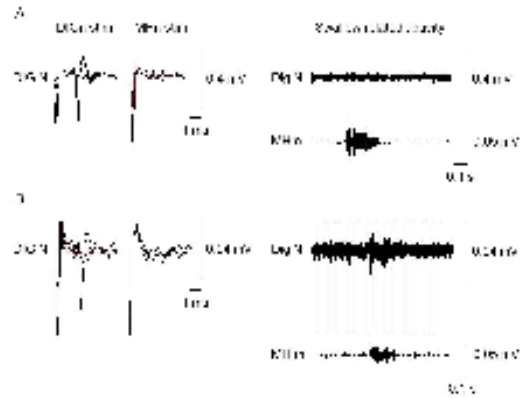


図2 嚥下反射時の顎二腹筋ニューロン(DIGN)活動
自然刺激(上)または上喉頭神経電気刺激(下)によって顎二腹筋(MHm)に引き起こされたいずれの嚥下反射時にも明らかな神経活動が認められなかった。

(2) さらに、上記で記録された運動神経の脳幹内局在を調べたところ、開口筋群に属する両運動神経細胞体は、三叉神経運動核の腹内側に位置し、それぞれの分布には違いが認められなかった(図3)。嚥下反射に関する寄与が明らかに異なると考えられる=嚥下中枢からの入力明らかに異なると考えられる顎二腹筋および顎舌骨筋運動神経の局在に差が認められなかったことは驚くべきことであり、その原因については未だ明らかではないものの、神経・筋組織分類と機能の関係およびその種差を考える上で興味深い。



図3 記録された顎二腹筋および顎舌骨筋ニューロンの運動核(NVmot)内局在
○顎舌骨筋, ●顎二腹筋

(2) 上記の結果を受けて、顎二腹筋活動によって観察される開口反射が嚥下時にどのような変調を受けるかについて、咀嚼時の覚醒動物を用いた観察を行い、2ヘルツの下歯槽神経単発刺激によって引き起こされる開口反射が咀嚼嚥下時にどのような変調を受けるか、下歯槽神経刺激そのものが咀嚼嚥下運動にどのような変化を与えるかについて調べた。これに先立ち、嚥下時筋活動を記録したところ、確かにヒト嚥下時に認められるとされる顎二腹筋活動が認められなかった(図4)。

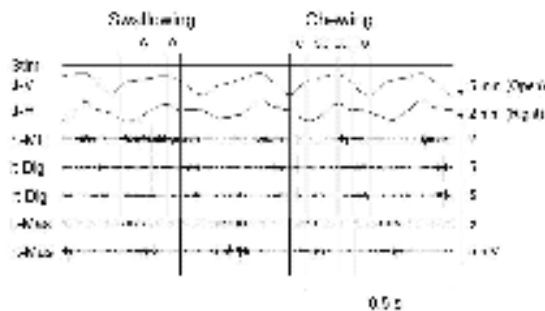


図4 筋電図ならびに顎運動の同時記録
嚥下時(Swallowing)には顎舌骨筋(MH)に特有の筋活動が認められるが、顎二腹筋はほとんど活動を示していない。

結果として、咀嚼時に加えて、嚥下時にも強い抑制を受けていた(図5, 6)。また、三叉神経領域に与えた微小刺激によって動物の咀嚼嚥下運動が変化することはなかった。以上の結果は、咀嚼のみならず、嚥下中枢もまた、円滑な運動遂行のために三叉神経系の興奮性を変調させる効果をもつことを示唆していた。

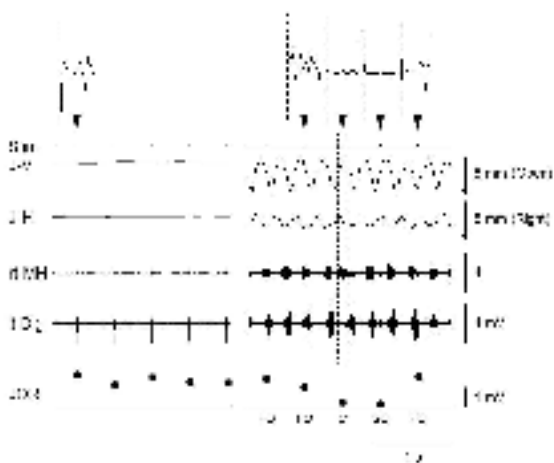


図5 安静時(左)ならびに咀嚼嚥下時(右)の開口反射の振幅(JOR)の変化。
安静時には比較的安定した振幅が得られているのに対して、ことに嚥下時にはその振幅が大きく減少している。

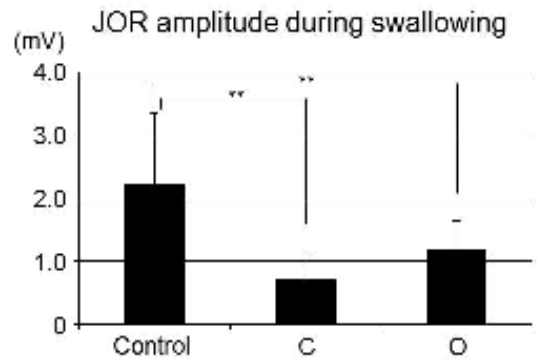


図6 嚥下時の開口反射の振幅変化
安静時(Control)に比べて、嚥下時の閉口相(C)または開口相(O)のいずれにおいても開口反射の抑制が認められた。

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4件)

1. Aki Yamada, Yuka Kajii, Shogo Sakai, Takanori Tsujimura, Yuki Nakamura, Sajjiv Ariyasinghe, Jin Magara, Makoto Inoue: Effects of chewing and swallowing behavior on jaw opening reflex responses in naturally feeding rabbits. *Neuroscience Letters* (査読有) 535: 73-77, 2013.
2. 井上 誠: 嚥下機能にまつわる昨今の生理学的知見. *新潟歯学会誌* (査読無) 42(2): 1-12, 2012.
3. Takako Fukuhara, Takanori Tsujimura, Yuka Kajii, Kensuke Yamamura, Makoto Inoue: Effects of electrical stimulation of the superior laryngeal nerve on the jaw-opening reflex. *Brain Res* (査読有) 1391: 44-53, 2011.
4. Tsujimura T, Shinoda M, Honda K, Hitomi S, Kiyomoto M, Matsuura S, Katagiri A, Tsuji K, Inoue M, Shiga Y, Iwata K. : Organization of pERK-immunoreactive cells in trigeminal spinal nucleus caudalis, upper cervical cord, NTS and Pa5 following capsaicin injection into masticatory and swallowing-related muscles in rats. *Brain Res* (査読有) 1417: 45-54, 2011.

[学会発表] (計3件)

1. 井上 誠: 超高齢社会を見据えた咀嚼・嚥下の生理学. 第54回歯科基礎医学会学術大会・総会・日本学術会議主催シンポジウム, 郡山, 2012年9月16日.
2. 山田亜紀, 辻村恭憲, 梶井友佳, 福原孝子, 井上 誠: 自由行動下ウサギにおけ

る開口反射の変調. 第 45 回新潟歯学会総会, 新潟, 2012 年 4 月 16 日, 新潟歯学会誌 42(1) : 60 頁, 2012.

3. Takako Fukuhara, Takanori Tsujimura, Aki Yamada, Yuka Kajii, Makoto Inoue: Effects of the superior laryngeal nerve stimulation on the jaw-opening reflex in rabbits . Society for Neuroscience, Washington DC, アメリカ合衆国, 2011 年 11 月 13-16 日.

[その他]

<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/dysphagia/dyspha.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 誠 (INOUE MAKOTO)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号 : 00303131

(2) 研究分担者

辻村 恭憲 (TSUJIMURA TAKANORI)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号 : 00548935

(3) 連携研究者

なし