

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 5 月 29 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23792507

研究課題名（和文）

咀嚼時の嚥下抑制機構を解明する

研究課題名（英文）

Inhibition of swallowing during chewing

研究代表者

辻村 恭憲 (TSUJIMURA TAKANORI)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：00548935

研究成果の概要（和文）：

咀嚼時の嚥下抑制機構の解明を目的に、上喉頭神経誘発嚥下に対する皮質咀嚼野(A-area および P-area) 刺激の効果を検討した。A-area 刺激時に誘発嚥下回数は対照群（刺激無し）と比較して有意に減少した。一方、P-area 刺激時には明らかな変調効果は確認されなかった。A-area 刺激による嚥下抑制は、木片咀嚼による感覚入力の増加また上喉頭神経刺激に先立つ A-area 刺激によっては、いずれも効果はなかった。嚥下の抑制は A-area からの直接投射もしくは咀嚼中枢から嚥下中枢への入力によって引き起こされているかもしれない。

研究成果の概要（英文）：

To clarify the neural mechanism of swallowing inhibition during chewing, we investigated the effect of electrical stimulation of two cortical masticatory areas (A- and P-area) on superior laryngeal nerve-evoked swallows. The number of evoked swallows was significantly lower during A-area stimulation. Conversely, swallowing reflexes were not changed by P-area stimulation. The inhibition of swallows by A-area stimulation was not affected by an increase in sensory input facilitated by wooden stick application between upper and lower teeth, or A-area stimulation preceding SLN stimulation. We speculate that swallowing inhibition may be mediated by direct inputs from the A-area or inputs via the masticatory center into the swallowing center.

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	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：嚥下障害学

科研費の分科・細目：社会系歯学

キーワード：生理学 嚥下 咀嚼

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた日本において、多くの要介護高齢者に生じている摂食・嚥下障害に対する対応は急務といえる。特に嚥下機能の低下により引き起こされる誤嚥性肺炎は高齢者の主な死因の一つとして注目されている。しかしながら嚥下の神経機構については不明な点が多く残されている。

嚥下は食塊の位置に基づいて、口腔相・咽

頭相・食道相の 3 相に分類される。しかし、固形物の咀嚼中は特別な動態を取ることが知られている。固形物の咀嚼中、食塊は嚥下前に口腔から咽頭へと移送され、咀嚼は食塊が完全に咽頭へ移送されるまで続く。すなわち、咀嚼中の食塊形成処理はいつも嚥下の開始に先立つ。一方、咽頭領域への機械的・化学的が刺激はすぐに嚥下反射を誘発することが知られている。これらより、咀嚼時に嚥

下が抑制されていると予想されるが、そのメカニズムは不明である。

2. 研究の目的

(1) 皮質咀嚼野刺激により嚥下反射が抑制されるか否か、および(2) 口腔感覚の入力が皮質咀嚼野刺激により誘導される嚥下の変調に影響するか否かについて、生理学的手法を用いて検索することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) 嚥下反射および咀嚼様運動の誘発と同定

Sprague Dawley 系雄性ラットをウレタン麻酔(1.3 g/kg i.p.)し、前頸部から下顎にかけて正中切開を行った。双極銅電極を左側咬筋、顎二腹筋および甲状舌骨筋にそれぞれ留置した。また、両側の上喉頭神経に双極銀電極を留置した。腹臥位として脳定位固定装置に固定後、上喉頭神経の連続電気刺激(200 μ s duration および 30 Hz)にて嚥下を誘発し、甲状舌骨筋の筋活動電位および喉頭挙上の視覚的観察より嚥下を同定した。続いて皮質表面を露出させ、双極同心円電極を大脳皮質に対して垂直的に挿入し、皮質咀嚼野(A-およびP-area)の連続電気刺激(500 μ s duration および 30 Hz)にて咀嚼様運動を誘発し、顎二腹筋と咬筋の筋活動電位および下顎運動の視覚的観察より咀嚼様運動を同定した。

(2) 実験順序と評価項目

上喉頭神経誘発嚥下に対する皮質咀嚼野刺激の効果を調べるために、上喉頭神経とA-またはP-areaを同時に刺激した。続いて、口腔感覚入力を増加させることを目的として、木片を上下の歯牙の間に入れて同様の実験を行った。最後に、嚥下開始前に咀嚼中枢を活性化させておくことを目的として、上喉頭神経刺激に先立って皮質咀嚼野刺激を開始する実験も行った。

嚥下の指標として、上喉頭神経刺激中の嚥下回数・初回潜時(上喉頭神経刺激開始から初回嚥下まで)および嚥下間隔時間(初回嚥下から2回目嚥下まで)を計測した。また、咀嚼の指標として、顎二腹筋活動より咀嚼サイクル時間、咬筋活動より咬筋活動時間および咬筋活動量をそれぞれ計測した。

4. 研究成果

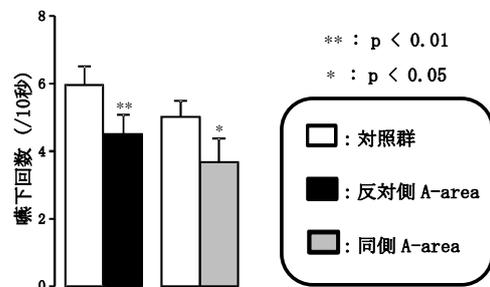
(1) 皮質咀嚼野刺激による嚥下の変調効果

上喉頭神経の嚥下誘発閾値は2から75 μ Aであり、皮質咀嚼野刺激の咀嚼様運動誘発閾値は80から300 μ A(A-area: 80-300 μ A, P-area: 200-300 μ A)であった。P-area刺激により誘発された咀嚼様運動の咀嚼サイクル時間はA-area刺激のものと比較して有意

に長く、これは過去の報告と一致していた。また、A-area刺激時には1度も嚥下が誘発されなかったのに対して、P-area刺激時には数回の嚥下が誘発された。これはP-area刺激で誘発された咀嚼様運動に伴って増加した唾液によって嚥下が引き起こされた可能性が考えられる。また、過去の解剖学的な報告によりP-areaから嚥下中枢とされる孤束核への直接的な投射が報告されていること、及びP-areaが位置している島皮質は随意嚥下時に活性化することが報告されていることから、P-area刺激が嚥下中枢を活性化した可能性も考えられる。実際、いくつかの例においては咀嚼様運動なしに嚥下のみが誘発された。そこで島皮質誘発嚥下についてさらに詳細な解析を行ったところ、島皮質誘発嚥下と上喉頭神経誘発嚥下に興味深い違いを確認した。1つは、島皮質誘発嚥下は嚥下誘発までの潜時が上喉頭神経誘発嚥下よりも長かったことである。もう1つは、島皮質誘発嚥下は甲状舌骨筋の筋活動時間が上喉頭神経誘発嚥下よりも短かったことである。これらのことより、島皮質誘発嚥下と上喉頭神経誘発嚥下は、嚥下誘発のみならず嚥下時筋活動にも違いがある可能性が考えられた。さらに両者を同時に刺激することにより、それぞれの単独刺激と比較して嚥下回数は増加する傾向を認めた。このことは上喉頭神経と島皮質からの入力が、嚥下誘発に対して相乗効果を有することを示唆している。島皮質が嚥下においていかなる役割を果たしているかについては、今後さらに詳細に検討していく予定である。

両側A-area刺激時の上喉頭神経誘発嚥下回数は対照群(A-area刺激無)と比較し有意に少なく(図1)、嚥下間隔時間は有意に延長した。初回潜時はA-area刺激により延長する傾向を認めたものの、有意差はなかった。A-area刺激の有無で初回潜時に違いがなかったことは、残留した唾液など刺激前の口腔内状況が影響した可能性が考えられた。

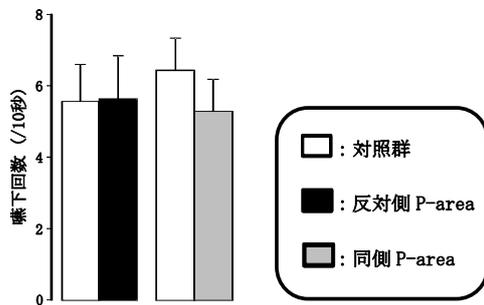
図 1



一方、両側P-area刺激時は、嚥下回数・初回潜時および嚥下間隔時間のいずれの項

目においても、その変調効果は明らかではなかった (図2)。

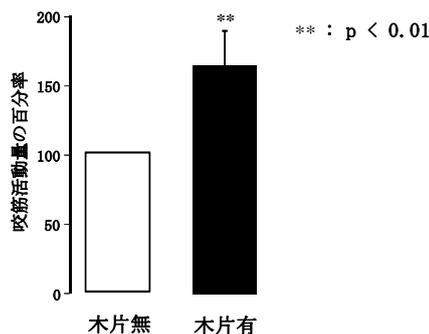
図2



(2) 木片咀嚼および皮質咀嚼野前刺激による嚥下の変調効果

木片咀嚼による A-area 刺激中の咀嚼様運動の変化を確認したところ、咬筋活動量が有意に増加していた (図3)。

図3



一方、咀嚼サイクル時間および咬筋活動時間には違いがなかった。咬筋活動量の増加は、木片咀嚼により口腔内の感覚入力が増加した結果もたらされたと推察される。木片咀嚼および咀嚼野前刺激を行った際の A-area 刺激に伴う嚥下抑制効果は、嚥下回数・初回潜時および嚥下間隔時間のいずれにおいても違いが生じなかった。

以上のことより、上喉頭神経誘発嚥下は A-area 刺激によって抑制され、P-area 刺激の影響は少ないことが示された。このことは異なる2つの咀嚼野が嚥下に対して別の機能を有していることを示唆している。また、木片咀嚼および咀嚼野前刺激は A-area 刺激による嚥下抑制を変調しなかったことから、末梢入力および咀嚼様運動そのものが主として嚥下を抑制しているわけではないと推察された。A-area 刺激中にみられた嚥下抑制は、A-area からの直接投射もしくは咀嚼中枢から嚥下中枢への入力によって引き起こされ

ているかもしれない。

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2件)

1. Tsujimura T, Tsuji K, Ariyasinghe S, Fukuhara T, Yamada A, Hayashi H, Nakamura Y, Iwata K, Inoue M: Differential involvement of two cortical masticatory areas in modulation of the swallowing reflex in rats. *Neurosci Lett* (査読あり), 528(2):159-64, 2012.

2. 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* (査読あり), 1417:45-54, 2011.

[学会発表] (計5件)

1 辻村恭憲, 辻 光順, 岩田幸一, 井上 誠: 上喉頭神経および皮質誘発嚥下に対する皮質咀嚼野刺激の変調効果, 第54回歯科基礎医学会学術大会, 郡山, 2012年9月14-16日, *Journal Of Oral Biosciences* 54(Suppl.):112, 2012.

2. Tsujimura T, Tsuji K, Iwata K, Inoue M: Differential involvements of two cortical masticatory areas in modulation of superior laryngeal nerve-evoked swallows in rats. *Dysphagia Research Society 19th Annual Meeting, Toronto, Canada*, 2012. 3. 8-10.

3. 辻村恭憲, 辻 光順, 岩田幸一, 井上 誠: ラット上喉頭神経誘発嚥下に対する皮質咀嚼野刺激の変調効果. 第5回三叉神経領域の感覚—運動統合機構研究会, 長野, 2011年12月3-4日

4. Tsujimura T, Fukuhara T, Yamada A, Nakamura Y, Kajii Y, Iwata K, Inoue M: Differential involvement of two cortical masticatory areas in SLN-evoked swallows in rats. *Society for Neuroscience*, Washington DC, USA, 2011.11.13-16.

5. 辻村恭憲, 福原孝子, 山田亜紀, 中村由紀, 岩田幸一, 井上 誠: 上喉頭神経誘発嚥下に対する2つの皮質咀嚼野刺激の異なる変

調効果. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会,
岐阜, 2011 年 9 月 30 日-10 月 2 日, Journal
Of Oral Biosciences 53 (Suppl.) : 144 ,
2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻村 恭憲 (TSUJIMURA TAKANORI)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号 : 00548935