

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 28 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592793

研究課題名(和文)非侵襲型の嚥下誘発支援装置開発に向けた基礎的研究

研究課題名(英文)Basic research for the development of a non-invasive support device for the initiation of swallow reflex in dysphagia patients

研究代表者

山村 健介(YAMAMURA, Kensuke)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：90272822

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト咽頭領域の電気刺激により嚥下を誘発するシステムを用いて、非侵襲型の嚥下誘発支援装置を開発することが研究の最終目的である。本研究はその第一段階として、動物で装置の効果を検証することと、ヒトで電気刺激開始のトリガーとなる生体信号を非侵襲的に検出するシステムを確立することを目的とした。動物実験では健康動物の大脳皮質咀嚼野の外側部から細胞外電極を用いて嚥下関連電位を記録できることを確認した。また、ヒトでのトリガー信号源の検出に向けて、近赤外光スペクトロスコピーを用いてヒト随意嚥下時の前頭前野活性を調べる実験を行い、複数の被験者で右側の外側前頭前野に有意な酸素ヘモグロビン濃度の上昇を認めた。

研究成果の概要(英文)：Our final objective is to develop a support device for the initiation of swallow reflex in dysphagia patients using recently established technique for eliciting swallowing using electrical stimulation of the pharynx in humans. As a first step, the objective of the present research project was to verify the effectiveness of the device in animals and to establish a system to detect the trigger signal for electrical stimulation of the pharynx. In the animal experiment, we succeeded to record swallow related neural activity from the lateral part of the cortical masticatory area. We also conducted f-NIRS recording in humans, and found significant increase of HbO2 in the right lateral prefrontal cortex during voluntary swallowing in healthy subjects.

研究分野：口腔生理学

キーワード：嚥下 嚥下障害 電気刺激

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 超高齢社会を迎え、脳血管障害の後遺症で嚥下機能に障害を持つ患者が増加している。これらの方に食物を口から食物を摂取する喜びを再び与えることは社会的な急務である。このような背景のもと申請者の研究グループはヒトの末梢性嚥下誘発閾を特定し、電気刺激で嚥下反射を誘発するシステムを開発した。また、このシステムは臨床的には嚥下リハビリでの安全な直接訓練を可能とし、臨床家との共同研究も開始したところである。

(2) 申請者が臨床家との情報交換の中で着目したのは、摂食・嚥下機能障害をもつ多くの患者さんで、脳幹の嚥下中枢や嚥下器官は健全なまま残っており、嚥下に先行する咀嚼での食塊形成や、食塊の咽頭部への移送に嚥下障害の主因であるという事実である。急性期に行わざるを得ない経管栄養で生じうる嚥下器官の廃用萎縮は、早期からのリハビリによりある程度防止可能であるが、このようなケースでは、リハビリ後も舌などを用いた食塊の咽頭への移送が障害され、嚥下誘発閾への刺激が十分でないことによる嚥下困難を訴えることが多いという。嚥下誘発能に問題のある嚥下障害者の場合、誤嚥のリスクを低減するために、一口摂取量は一度の嚥下で飲みきれ程度の量にせざるを得ない。その結果、食塊を飲み込みたいと思っても嚥下反射の誘発に十分な食塊や舌による咽頭部への機械刺激を与えることができないケースが出てくる。このような場合に、足りない分の機械刺激を我々の持つ嚥下誘発システムで咽頭への電気刺激を行うことで補い、円滑に嚥下反射を誘発させる非侵襲型の嚥下誘発支援システムを構築できないかと考えた。

### 2. 研究の目的

(1) 嚥下誘発支援システムを構築する上で鍵となるのは、「それだけでは十分ではない食塊や舌による咽頭部への機械刺激と同期した電気刺激をいかにして与えるか、すなわち電気刺激の開始となる生体信号をいかにして取り出すか」である。本研究では、この電気刺激開始のトリガーとなり得る生体信号を記録するシステムを確立することを目的とする。

(2) そこで、本研究では

覚醒動物で嚥下開始のトリガーとなる信号の検出

システムの有効性を検証するために必要な脳血管障害に伴う嚥下障害のモデル動物の作成

嚥下障害モデル動物での嚥下誘発電気刺激システムの検証

ヒトにおける嚥下開始のトリガーとなる信号の検出を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

動物実験では、嚥下誘発支援システムの動物モデルの確立を目指し、ヒト実験ではヒトにおける嚥下開始のトリガーとなる信号検出法を確立を目指した。

24年度はウサギで 大脳皮質の細胞外神経活動記録を用いた嚥下開始のトリガーとなる信号の検出と合わせ、システムの有効性を検証するために必要な 嚥下障害のモデル動物を嚥下関連電位が記録された大脳皮質領域を破壊することによる作成を試みた。当初の計画では 25年度は作成した嚥下障害モデル動物で 細胞外神経活動をトリガーとして末梢の電気刺激を行うシステムで、嚥下誘発支援システムの基本的な効果を動物で検証することを計画していた。26年度は ヒトで f-NIR 記録を行い、ヒトで嚥下開始トリガーとなる信号の検出方法を確立することを試みた。

### 4. 研究成果

24年度は健常動物の大脳皮質から細胞外電極を用いて細胞外記録を行い、大脳皮質咀嚼野の外側部から嚥下の開始に先立って活動頻度を増加させるニューロンを多数記録することに成功した(図1)。

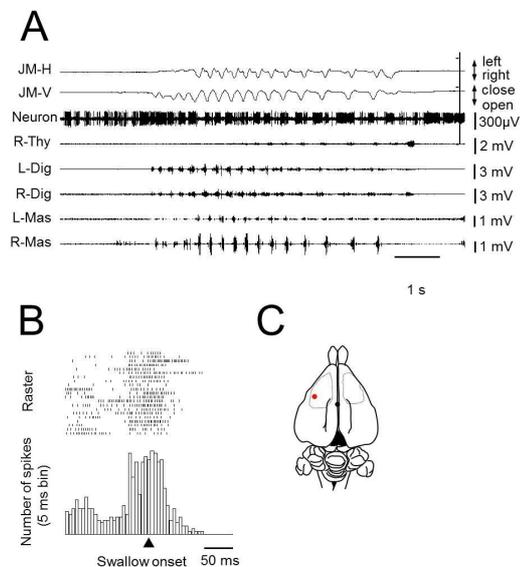


図1 嚥下開始に関連する神経記録の例

また、同部位から低侵襲型 ECoG 多点電極でも嚥下関連電位を記録できることを確認した。

しかしながら、嚥下関連電位が記録された大脳皮質咀嚼野の外側部を破壊したところ、一過性に動物の摂食行動が障害され、食物の摂取自体が困難となり、嚥下障害の有無が確認できなかった。この障害は数日～一週間程度認められたが、この障害から動物が回復した後の摂食行動を肉眼的、電気生理学的に検証したところ、明確な嚥下障害を観察することはできず、当初予定していた嚥下障害モデル動物の作成が難航した。

結果として 25 年度までに行う予定であった嚥下障害モデル動物での咽頭電気刺激の効果の検証は断念することとなった。

そのため、25 年度はヒトでのトリガー信号源の検出に向けて、f-NIRS を用いてヒト随意嚥下時の前頭前野活性を調べる実験を行った。当初被験者には単発の唾液嚥下を行わせ、複数回の試行の前頭前野活動を加算することでトリガー信号源となり得る明確な活動が得られると考えていたが、実際には血液中の酸素ヘモグロビン濃度変化をとらえる f-NIRS では明確な嚥下関連活動変化を記録することはできなかった。そこで被験者に行わせるタスクを嚥下機能評価で用いられる RSST (反復唾液嚥下テスト) で行わせる随意性繰り返し嚥下 20 秒間 (本来の RSST では 30 秒間) に変更し、その際の前頭前野活性を f-NIRS で記録することとした。その結果 5 名中 3 名の被験者で右側の外側前頭前野に有意な酸素ヘモグロビン濃度の上昇を認めた (図 2)。

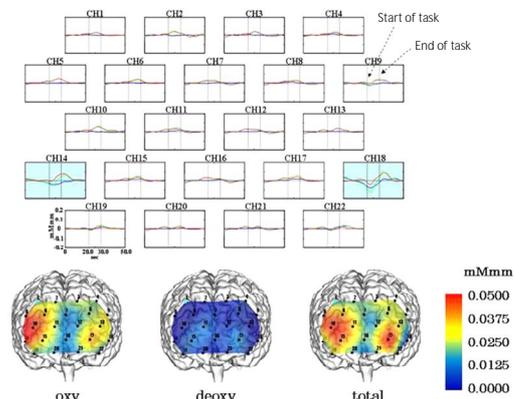


図 2 ヒト随意嚥下時の前頭前野活性

26 年度はヒトにおける最適なトリガー信号源およびその記録法を確立することを目的に、さらに 6 名の被験者で実験を行い、4 名で同様の部位に有意な酸素ヘモグロビン濃度の上昇を認めた。そこで、随意性繰り返し嚥下で右側の外側前頭前野の活性化が認められた被験者について、単発の唾液嚥下を行わせ、10 回の試行の前頭前野活動を加算することでトリガー信号源となり得る明確な活動が得られるかを検証した。その結果血液中の酸素ヘモグロビン濃度変化をとらえる f-NIRS では明確な嚥下関連活動変化は認められないことが明らかになった。

#### 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 7 件)

Uchinoa K, Higashiyama K, Kato T, Haque T, Sato F, Tomita A, Tsutsumi K, Moritani M, Yamamura K, Yoshida A. Jaw movement-related primary somatosensory cortical area in the rat

Neurosci. DOI:

10.1016/j.neuroscience.2014.09.072, 査読有.

Mostafeezur RM, Shinoda M, Unno S, Zakir HM, Takatsuji H, Takahashi K, Yamada Y, Yamamura K, Iwata K, Kitagawa J. Involvement of astroglial glutamate-glutamine shuttle in modulation of the jaw-opening reflex following infraorbital nerve injury. Eur J Neurosci. 2014 Mar 25. doi: 10.1111/ejn.12562. [Epub ahead of print], 査読有.

Takahashi K, Shingai T, Saito I, Yamamura K, Yamada Y, Kitagawa J. Facilitation of the swallowing reflex with bilateral afferent input from the superior laryngeal nerve. Neurosci Lett. 2014 Jan 22. pii: S0304-3940(14)00044-5. doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.017, 査読有.

Kato T, Nakamura N, Masuda Y, Yoshida A, Morimoto T, Yamamura K, Yamashita S, Sato F. Phasic bursts of the antagonistic jaw muscles during REM sleep mimic a coordinated motor pattern during mastication. J Appl Physiol 114: 316-328, 2013. Doi: 10.1152/jappphysiol.00895, 査読有.

山村健介: 摂食・嚥下の基礎(総説). 化学と生物, 51(5): 302-309, 2013, 査読有.  
山村健介: 摂食・嚥下の神経生理学的基盤と今後の研究課題(総説). 新潟歯学会雑誌 43(1): 1-12, 2013, 査読無.

伊藤 彰, 高橋 肇, 北川純一, 黒瀬雅之, 山田好秋, 山村健介: 咀嚼時の米菓のテクスチャー変化とかたさ官能評価の関連. 日本咀嚼学会雑誌 23(1): 3-16, 2013, 査読有.

伊藤 彰, 高橋 肇, 北川純一, 黒瀬雅之, 山田好秋, 山村健介: 咀嚼時の米菓のテクスチャー変化とかたさ官能評価の関連. 日本咀嚼学会雑誌 23(1): 3-16, 2013, 査読有.

伊藤 彰, 高橋 肇, 北川純一, 黒瀬雅之, 山田好秋, 山村健介: 咀嚼時の米菓のテクスチャー変化とかたさ官能評価の関連. 日本咀嚼学会雑誌 23(1): 3-16, 2013, 査読有.

〔学会発表〕(計 8 件)

長谷川 真奈, 山田 好秋, 黒瀬雅之, 大竹 正紀, 山村健介: 口腔・咽頭内気圧変化の経時記録を用いた機能評価への施用. 日本咀嚼学会第 25 回学術大会, 静岡県立大学 (静岡県・静岡市), 2014 年 9 月 20-21 日.

木村 雅和, 西村 隆久, 黒瀬雅之, 山村健介: 小麦グルテンが咀嚼時の食塊形成に及ぼす効果について 魚肉ソーセージでの検証. 日本咀嚼学会第 25 回学術大会, 静岡県立大学 (静岡県・静岡市), 2014 年 9 月 20-21 日.

高橋功次郎, 北川純一, 山村健介, 齋藤功: 両側上喉頭神経刺激による嚥下誘発促進効果. 平成 25 年度新潟歯学会第 2 回例会, 新潟大学歯学部 (新潟県・新潟市), 2013 年 11 月 9 日.

大竹正紀, 内田喜昭, 河合美佐子, 齋藤

功, 山村健介: 苦味刺激およびうま味刺激のヒト咽頭領域における嚥下反射変調効果. 第 72 回日本矯正歯科学会大会, 松本市総合体育館(長野県・松本市), 2013 年 10 月 7-9 日.  
高橋功次朗, 北川純一, 山村健介, 齋藤 功: 上喉頭神経の嚥下誘発における促進効果. 第 72 回日本矯正歯科学会大会, 松本市総合体育館(長野県・松本市), 2013 年 10 月 7-9 日.  
大竹正紀, 黒瀬雅之, 齋藤 功, 山田好秋, 山村健介: 中咽頭への味刺激が電気刺激由来の嚥下反射誘発に及ぼす影響. 日本咀嚼学会第 24 回学術大会, チサンホテル新潟(新潟県・新潟市), 2013 年 10 月 5-6 日.  
大竹正紀, 黒瀬雅之, 長谷川真奈, 齋藤功, 山村健介: 嚥下誘発における中咽頭への苦味刺激の効果とうま味刺激との相互作用. 平成 25 年度新潟歯学会第 1 回例会, 新潟大学歯学部(新潟県・新潟市), 2013 年 7 月 6 日.  
内田喜昭, 大竹正紀, 河合美佐子, 高辻華子, 寺田員人, 山村健介: 味刺激がヒト嚥下反射に及ぼす影響. 第 28 回甲北信越矯正歯科学会大会, 日本歯科大学新潟生命歯学部(新潟県・新潟市), 2013 年 5 月 26 日.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

新潟大学歯学部業績目録:  
<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/dent/course/achievement.html#p1a1b18>

新潟大学大学院口腔生理学分野ホームページ:  
<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/physio/>

physio.html

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山村 健介 (YAMAMURA Kensuke)  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号: 90272822

### (2) 研究分担者

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

黒瀬 雅之 (KUROSE Masayuki)  
新潟大学・医歯学系・助教  
研究者番号: 40397162

北川 純一 (KITAGAWA Junichi)  
新潟大学・医歯学系・准教授  
研究者番号: 50373006

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: