

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893088

研究課題名(和文) 嚥下反射を修飾する咽頭・喉頭感覚の検討

研究課題名(英文) Study of the pharynx and larynx sense to modify the swallowing reflex.

研究代表者

高辻 華子 (Takatsuji, Hanako)

新潟大学・医歯(薬)学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：80736679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、咽頭・喉頭領域の支配する感覚神経(舌咽神経咽頭枝や上喉頭神経)の細胞体が存在する下神経節・上神経節および咽頭・喉頭粘膜におけるTRPチャネルの発現分布を免疫組織学的手法により調べた。それらの結果を元に、TRPチャネル阻害剤による咽頭・喉頭領域における味覚受容の変調を調べ、TRPチャネルの味覚受容における機能的役割を考察した。更に、TRPチャネル阻害剤による嚥下誘発の変調を検討した。

研究成果の概要(英文)：Distribution of TRP channels in sensory nerves (pharyngeal branch of glossopharyngeal nerve and superior laryngeal nerve) under superior and inferior ganglion, nodose ganglion and oral mucosa was examined by histological techniques. Based on those results, we examined the modulation of taste receptors in the pharynx, larynx area by the TRP channel inhibitors. Furthermore, we examined the modulation of swallowing induction by the TRP channel inhibitors.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：嚥下 咽頭 喉頭 のどごし TRPチャネル TRPV1 TRPM8 摂食・嚥下リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢化社会を背景とする摂食・嚥下リハビリテーションの必要性が高まっている。我々は、その中で、我々が物を飲み込む時に感じる「のどごし感覚」について、その機構解明と嚥下誘発との関連について研究を進めてきた(高辻華子他 のど越しの味と嚥下 JOHNS 2013 29(1) 57-60.)。

これまでに様々な刺激のモダリティに着目して、ヒトの咽頭・喉頭領域への刺激とその応答性を調べ、ヒト咽頭・喉頭領域への電気刺激による嚥下誘発装置を作製し、電気刺激による嚥下誘発の生理学的特性についても明らかにした(Takatsuji H et al. Induction of the Swallowing Reflex by Electrical Stimulation of the Posterior Oropharyngeal Region in Awake Humans. Dysphagia 2012 27(4) 473-480.)。

嚥下誘発に関わる刺激には電気刺激以外にも様々なものが報告されているが、その全容は解明されておらず、また嚥下の抑制に関わる刺激のモダリティに関する報告は少ない(Steele CM et al. Sensory Input Pathways and Mechanisms in Swallowing: A Review Dysphagia 2010 25(4) 323-333.)。

咽頭・喉頭領域は口腔領域とは異なる神経応答特性があることがわかっており、咽頭・喉頭領域の味覚神経である舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経の応答は、口腔領域の味覚神経(鼓索神経・大錐体神経・舌咽神経舌枝)の水および4基本味(甘味・塩味・酸味・苦味)に対する応答と明らかに異なることが報告されているものの、その理由については明らかになっていない。

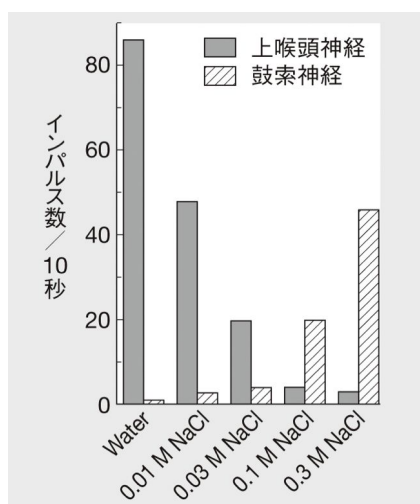


図1 上喉頭神経、鼓索神経の水・NaClに対する応答性

(図1: Bradley RM. Sensory receptors of the larynx. Am J Med 108 47-50,2000 より改変引用)

近年、温度感受性受容体 TRP(Transit Receptor Potential)チャネルの研究が進み、これらのTRPチャネルの活性化機構は温度、機械刺激、浸透圧、痛み関連物質、フェロモン、酸・塩基、刺激性化学物質など多岐に渡ることが明らかにされ、一般に複数の刺激に応答することがわかっている。また細胞内外の環境変化を感知し、細胞内シグナルに変換するセンサーとして働くことが報告されている。

これまで発見されている様々なTRPチャネルのうち、TRPV1、TRPV2、TRPM3、TRPM8、TRPA1は感覚神経に多く発現していることが報告されており、また、TRPM5は味蕾での発現が認められ、うま味、甘味、苦味の受容に関与することが報告されている。

これらのTRPチャネルは咽頭・喉頭領域においても発現が確認されており、様々な機能に関与している可能性が報告されているが、その詳細は解明されていない。これらのTRPチャネルの存在と、咽頭・喉頭領域における神経応答の特異性との関連や「のどごし感覚」との関連の可能性もまだ報告されていない。

2. 研究の目的

本研究では、これらのTRPチャネルのうち、(1)特に感覚神経に多く発現していることが報告されているTRPV1、TRPV2、TRPM3、TRPM8、TRPA1について、舌後部、口蓋扁桃、咽頭および上咽頭後壁領域における分布を免疫組織学的方法により調べる。また、(2)TRPチャネル阻害剤を用いて、咽頭・喉頭領域における味覚受容の変調を調べ、TRPチャネルの味覚受容における機能的な役割を考察する。さらに、(3)TRPチャネル阻害剤による嚥下誘発の変調を検討する。ことを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物には、SDラットを使用し、4%パラホルムアルデヒドによる灌流固定を行う。咽頭領域の感覚を支配する上喉頭神経の神経節(下神経節)、舌咽神経咽頭枝の神経節(上神経節)を左右2つ摘出し、TRPV1、TRPV2、TRPV4、TRPA1、TRPM8の各チャネルの抗体を用いて免疫染色を行い、咽頭・喉頭領域におけるTRPチャネルの分布の特性を免疫組織学的に解析する。さらに、それぞれのTRPチャネルのアンタゴニストを用い、これまで明らかにされてきた咽頭・喉頭領域における味覚神経の応答とTRPチャネルとの生理学的な関連性も調べる。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

これまで、咽頭領域の感覚を支配する上喉頭神経の神経節である下神経節において、TRPV1 および TRPM8 チャンネルが発現していることが示された。またその一部は共存していることが明らかとなった。

脊髄後根神経節細胞や三叉神経節の多くの報告においては、TRPV1 と TRPM8 の共発現はないとされているが、今回の実験においては、下神経節では TRPV1 と TRPM8 が共発現していることが示されたことは注目すべき点であり、このことは、咽頭・喉頭領域における神経応答の特異性や「のどごし感覚」の形成に参与している可能性も示唆された。

【結果】

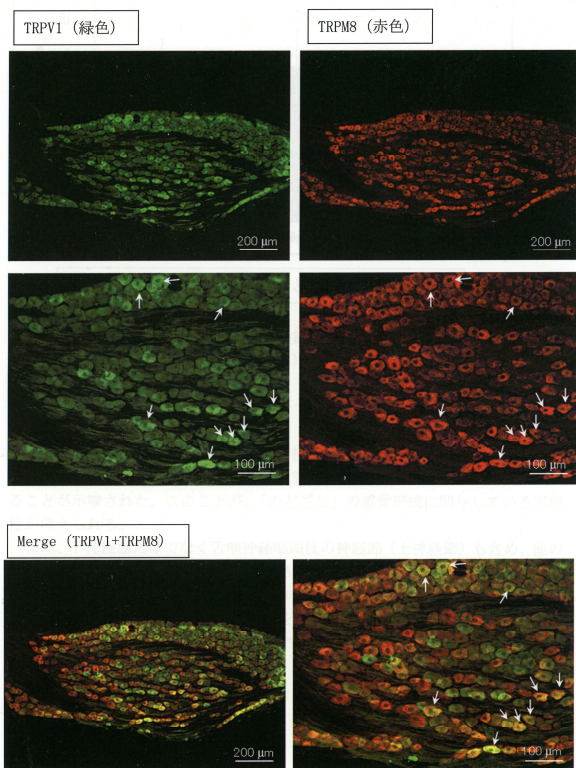


図2 下神経節における TRPV1 と TRPM8 の発現分布

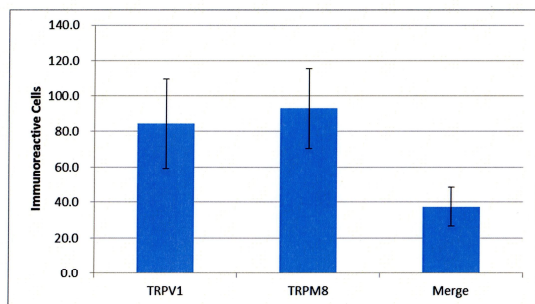


図3 下神経節における TRPV1 と TRPM8 の発現数

また、我々のこれまでの研究成果および考察と研究の今後の展望について、以下の論文にまとめ、発表した。

(Takatsuji H, Takahashi K, Kitagawa J. Physiological and pharmacological actions involved in the pharyngeal and laryngeal sensation. Nihon Yakurigaku Zasshi 145(6) 2015. 278-82.)

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

咽頭・喉頭領域に特化した TRP チャンネルの分布やその機能を生理学的に調べた報告は国内外においてまだ少なく、また、咽頭・喉頭領域における神経生理学的な特性と「のどごし感覚」との関連性を調べた報告はない。

我々は、これまでに咽頭・喉頭領域における味覚神経の神経応答について、その応答が口腔領域の味覚神経の4基本味および水に対する応答とは異なる特性があることを明らかにしたが、今回の実験結果により、咽頭領域の感覚を支配する上喉頭神経の神経節である下神経節において TRPV1 と TRPM8 が発現しており、またこれらが共発現していることが示されたことは、咽頭・喉頭領域における神経応答の特異性との関連および「のどごし感覚」と TRP チャンネルの関連性を示唆するものと考えられる。

今後、さらにその他の TRP チャンネルの分布と機能を調べ、咽頭・喉頭領域における TRP チャンネルの分布とそれらの生理学的特性を解明していくことで、これまで明らかにされていなかった TRP チャンネルと「のどごし感覚」の関連性を明らかにすることができると考えている。

また、今後 TRP チャンネル阻害剤を用いて、咽頭・喉頭領域における味覚受容の変調を調べることにより、嚥下誘発のモダリティの更なる解明と未だ報告が少ない嚥下の抑制に関わる刺激のモダリティについても明らかにすることが期待できる。

(3) 今後の展望

今後は、その他の TRP チャンネル (TRPV2、TRPV4 および TRPA1) の発現も免疫組織学的に解析を進める。また上喉頭神経の神経節である下神経節だけでなく、舌咽神経咽頭枝の神経節である上神経節についても調べる。さらに、それぞれの TRP チャンネルのアンタゴニストを用い、咽頭領域における各チャンネルの機能を調べ、咽頭・喉頭領域における各味覚神経応答と TRP チャンネルとの関連性を明らかにする。

咽頭・喉頭領域が外界からのさまざまな刺激を感知する感覚受容機構は、仕組みの解明が進んでいない領域の1つであり、今回、温度や味覚を含め多くの感覚受容で複数の刺激に应答しヒトにおいて重要な役割を果たしている TRP チャンネルの咽頭・喉頭領域での分布および特性の一端が明らかになったことは、咽頭・喉頭領域が外界からのさまざまな情報を認知する感覚受容を明らかにする一歩となった。また、TRP チャンネルの機能不全でおこる全身疾患なども分かっており、TRP チャンネルの分子機能を応用した鎮痛薬などの治療薬の開発も進められていることから、今後、これら TRP チャンネルの分布、機能およびその生理機構の詳細が明らかにされていくことで、これらの治療薬開発にも繋がる可能性が期待できる。

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. Takatsuji H, Takahashi K, Kitagawa J. Physiological and pharmacological actions involved in the pharyngeal and laryngeal sensation. Nihon Yakurigaku Zasshi (査読あり) 145(6) 2015. 278-82.

6. 研究組織

(1)研究代表者

高辻 華子 (TAKATSUJI HANAKO)

新潟大学医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：80736679