

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：17701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07092

研究課題名(和文)脳腸モデルと脳透明化法によるてんかん治療を応用した唾液分泌と嚥下の促進機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of salivary secretion and swallowing promoted by brain gut model and epilepsy treatment

研究代表者

菅 真有 (SUGA, Mayu)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教

研究者番号：50779973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトを対象とした先行研究において逆流性食道炎などによって消化管へ酸刺激が加えられた際に唾液分泌と嚥下が惹起される現象を認めたが、その詳細は未解明である。本研究は、難治性てんかんの電気刺激法を応用し、内臓感覚の賦活化による唾液分泌と嚥下機能を促進する機序を検討した。その結果、迷走神経の電気刺激が唾液分泌や嚥下を促進した。以上により、迷走神経刺激による内臓感覚の賦活化が顎口腔機能の制御に関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In a previous human study, swallowing events were observed more frequently after intra-esophageal acid infusion than after saline infusion. however, the association between salivation and swallowing events remains poorly investigated to date. We simultaneously recorded salivation and swallowing using an electrode attached to the mylohyoid muscle during vagal afferent stimulation in a physiological range of frequencies. As a result, Vagal afferent stimulation significantly increased salivation and swallowing-like events in a frequency-dependent manner. These results indicate that visceral sensation induces salivation and swallowing-like events through vagal afferent activation.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：唾液分泌 嚥下 顎口腔機能

1. 研究開始当初の背景

唾液は、咀嚼・嚥下に必要な消化液であると同時に、抗菌作用や口腔を湿潤し保護する作用、重炭酸塩系らによる緩衝作用などを発揮することで生体恒常性の維持に寄与している。唾液分泌は安静時でも一定のレベルで維持されているが、食物の咀嚼時には味刺激や口腔粘膜への機械的刺激などによって反射的に分泌量が増加する。

また、迷走神経は副交感性の線維を含んでおり、12対ある脳神経のなかで唯一胸腹腔臓器を支配し、それらの機能を調節している。ラットでは、腹側迷走神経幹に含まれる線維の70%以上が求心性であり (Berthoud & Neuhuber, 2000)、内臓感覚神経として機能している。近年、ヒトを対象とした我々の先行研究において、消化管に対する酸刺激により唾液分泌および嚥下運動が促進されたことから (Miyawaki et al., JDR 2011)、消化管を支配する迷走神経求心路が唾液分泌量の調節に関与していることが推察された。そこで本研究は、消化管を支配する迷走神経の活性化が、唾液分泌と嚥下様運動に及ぼす影響を定量的に検証した。

2. 研究の目的

本研究は、迷走神経求心路の活性化が、唾液分泌と嚥下様運動等の顎口腔機能に及ぼす影響についてラットを用いて定量的に検証した。

3. 研究の方法

Wistar系雄性ラット(体重300g)に全身麻酔を施し、顎下腺導管に圧力トランスデューサを接続して、内臓不快感を誘発する塩化リチウムの腹腔内投与前後の唾液分泌量を測定した。次に、頸部で切断した左側迷走神経の末梢側断端に記録電極を留置し、塩化リチウム投与前後の神経活動を記録した。更に、左側迷走神経の中核側断端に刺激電極を留置し、嚥下運動の際に活動する顎舌骨筋の筋電図を記録しながら、迷走神経連続電気刺激前後の唾液分泌量を測定した。顎下腺の唾液分泌量の記録は、左側顎下腺導管に装着したカニューレを圧力・歪み応力増幅器、データ集積装置に接続し、事前にキャリブレーションを行って得た分泌圧を分泌量に換算して計測し

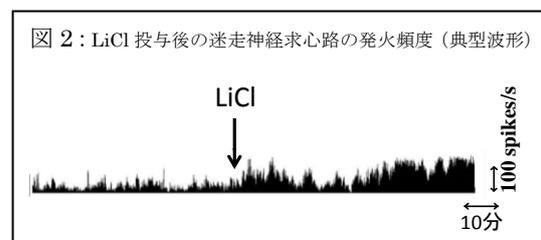
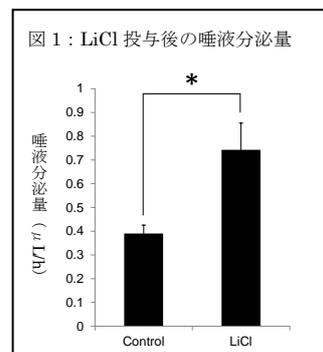
た。また、嚥下運動の記録のために顎舌骨筋を剖出し、双極性ワイヤー電極を顎舌骨筋に留置した。

電気刺激は振幅5V、持続時間0.01秒のパルスを5~40Hzの頻度で10秒間与えた。なお、コントロールは電気刺激前とした。また、迷走神経の電気刺激によって誘発された嚥下様運動が唾液分泌に与える影響を検証するため、筋弛緩薬(臭化ベクロニウム)を静脈内投与して不動化し、同様の測定を実施した。また、顎下腺を支配する副交感神経節前線維が含まれる鼓索神経を切断して同様の記録を行った。有意差検定にはStudent's t-test又はANOVA with post hoc Dunn's testsを用いた。有意水準は $P < 0.05$ とした。

4. 研究成果

【内臓不快物質と唾液分泌の関係】

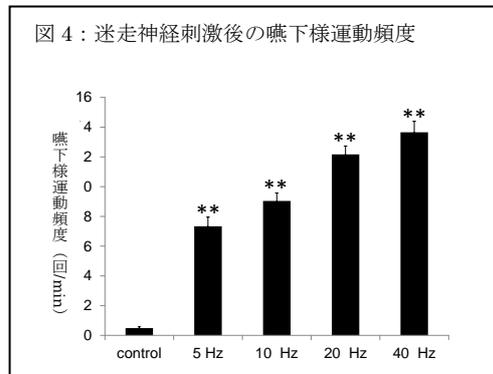
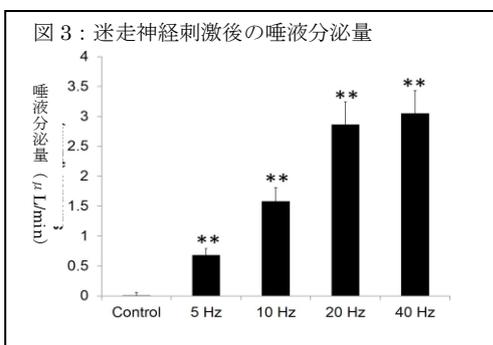
迷走神経の活性化が、唾液分泌に与える影響を確認するため、塩化リチウムを腹腔内投与した結果、安静時と比較して、塩化リチウム投与後には有意に増加した(図1)。一方、迷走神経切断後には有意な唾液分泌量の増加を認めなかった。次に、塩化リチウムを腹腔内投与前後の迷走神経求心路の発火頻度を計測した結果、頸部左側迷走神経求心性線維の発火頻度を有意に増加させた(図2)。



【迷走神経刺激と唾液分泌・嚥下の関係】

次に迷走神経の求心性活動を電気刺激により擬似化し、刺激前後の唾液分泌と嚥下様運動に与える影響を検討した結果、迷走神経

の電気刺激（5～40Hz、5V、10 sec）は有意に唾液分泌と嚥下様運動を有意に増加させた。唾液分泌量は、刺激後は5 Hzでは90倍、10 Hzでは210倍、20 Hzでは362倍、40 Hzでは395倍で有意に増加した（図3）。また、嚥下様運動においてももの有意な増加を認めた（図4）。唾液分泌の遠心路である鼓索神経の切断後に同様の記録を計測した結果、鼓索神経切断後には迷走神経の電気刺激は唾液分泌を誘発しなかった。筋弛緩薬（臭化ベクロニウム）を用いた非動化実験後は頸部左側迷走神経求心路の電気刺激による嚥下様運動が消失したが、顎下腺からの唾液分泌は誘発された。



【まとめ】

以上の結果より、消化管を支配する迷走神経求心路の活性化（内臓感覚の賦活化）が唾液分泌と嚥下様運動を誘発することが示唆された。本研究結果は迷走神経の活性化が唾液分泌の誘発に関与する反射経路の存在を示唆していることが考えられた。しかし、反射経路の同定には、さらなる解剖学的検証を要すると考えられる。

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3件）

- ①菅 真有, 丸谷 佳菜子, 宮脇正一. 舌癖と前歯部開咬を伴うハイアングル成人症例の一治験例. 九州矯正歯科学会誌. 2017 Mar;12(1): 1-8. 査読有
- ②八木 孝和, 菅 真有, 宮脇 正一. 顎関節症患者にスプリント療法と矯正治療を施した不正咬合症例. 九州矯正歯科学会誌. 2017 Mar;12(1): 9-17. 査読有
- ③Ueda H, Suga M, Yagi T, Kusumoto-Yoshida I, Kashiwadani H, Kuwaki T, Miyawaki S. Vagal afferent activation induces salivation and swallowing-like events in anesthetized rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016 Nov; 311(5):964-970. 査読有

〔学会発表〕（計5件）

- ①菅 真有, 八木孝和, 宮脇正一. 下顎位の不安定な前歯部開咬患者に歯科矯正用アンカースクリューを併用した一治験例. 第13回九州矯正歯科学会大会 症例展示 2018年2月17-18日 鹿児島
- ②菅 真有, 植田 紘貴, 大石章仁, 宮脇 正一. 重度の叢生を伴うマルファン症候群の一治験例. 第76回日本矯正歯科学会学術大会 症例展示 2017年10月18-20日 札幌
- ③植田 紘貴, 菅 真有, 八木 孝和, 楠本 郁恵, 柏谷 英樹, 桑木 共之, 宮脇 正一. 唾液分泌および嚥下反射は迷走神経求心路の活性化により誘発される. 第94回日本生理学会 学術展示 2017年3月28-30日 浜松
- ④植田 紘貴, 菅 真有, 八木 孝和, 宮脇 正一. 唾液分泌および嚥下反射の誘発に内臓感覚が及ぼす影響. 第75回日本矯正歯科学会学術大会 学術展示 2016年11月7-9日 徳島
- ⑤植田 紘貴, 菅 真有, 八木 孝和, 楠本 郁恵, 柏谷 英樹, 桑木 共之, 宮脇 正一. 唾液分泌と嚥下の調節機構における内臓感覚の役割. 第67回西日本生理学会 学術口演 2016年10月7-8日 鹿児島

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：分泌促進装置

発明者：宮脇正一、植田紘貴、菅真有他

権利者：国立大学法人 鹿児島大学

番号：2017-075111

出願年月日：2017 年 4 月 5 日

国内外の別： 国内

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

①鹿児島大学研究者総覧 菅 真有

(http://ris.kuas.kagoshima-u.ac.jp/html/100006429_ja.html)

②鹿児島大学医歯学総合研究科トピックス
紹介「内臓感覚に着目し、迷走神経の活性化
が唾液分泌と嚥下様運動を誘発することを
明らかに」

(<http://www2.kufm.kagoshima-u.ac.jp/topics/contents/982-2017-10-05-07-16-52.html>)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅 真有 (SUGA Mayu)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教

研究者番号：50779973

(2) 研究分担者（なし）

(3) 連携研究者（なし）

(4) 研究協力者（なし）