

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02137

研究課題名(和文)嚥下障害に対するconnectome modifying therapy の開発

研究課題名(英文)Connectome modifying therapy for deglutition disorders

研究代表者

山脇 正永(YAMAWAKI, MASANAGA)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30302855

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,840,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、加齢および食内容による嚥下中枢間のネットワークへの影響を明らかにし、大脳・延髄間ネットワークの修飾による嚥下運動の新規治療方法の開発の基礎となるデータを得られた。研究の範囲は臨床応用への科学的エビデンスの確立と臨床応用の準備を行う部分にあり、その後の臨床治験については別途研究を継続する予定である。

本研究の直接の結果として、現在対症療法しか存在しない嚥下障害に対する新たな治療法の基盤が得られた。本研究で使用されたデバイスはベッドサイド或いは在宅でも使用可能なものであり、今後医療分野においても臨床的に広く利用されることが予想される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の直接の結果として、現在対症療法しか存在しない嚥下障害に対する新たな治療法の基盤が得られた。関連領域への意義として、1)神経可塑性への知見、2)CPG(central pattern generator)パターン制御の生理学的背景の解明、3)ロボティクスへの応用：咀嚼・嚥下運動の中核・末梢メカニズムを解明することによって、リハビリテーションに応用すべく嚥下運動のsystem再現が可能となった。現在までに発表されているモデルと異なり、大脳 CPG 連関の嚥下制御回路のアーキテクチャー、咀嚼・嚥下リズム生成に関する数学モデルを踏まえた嚥下運動再現への試みに発展することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we clarified the effects of aging and food content on the network between swallowing centers, and obtained data that were the basis for the development of a new treatment method for swallowing movement by modifying the cerebral-medullary network. The scope of the research is to establish scientific evidence for clinical application and prepare for clinical application, and we plan to continue the research separately for subsequent clinical trials.

As a direct result of this study, a new therapeutic basis for dysphagia, which currently has only symptomatic treatment, was obtained. The device used in this study can be used at bedside or at home, and is expected to be widely used clinically in the medical field in the future.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：嚥下運動 脳機能マッピング 嚥下障害

## 1. 研究開始当初の背景

人口の高齢化が加速している我が国において、嚥下障害は患者の生命予後のみならず、栄養状態、食べる楽しみとしての QOL、予防医学、医療費コストの面からもその克服は急務である。我々の施行した嚥下障害患者 46,325 例の全国横断調査によると(Yamawaki 2010)、嚥下障害の頻度は病院 14.7%、老人施設 29.5%、在宅看護ステーション 15.7%と高率であり、疾患内訳では脳血管障害 55%、パーキンソン病 11%、認知症 10%で、約 70%が大脳疾患による嚥下障害であった。

嚥下は舌口腔から咽頭・食道までの一連のスムーズで緻密かつ連続的(sequential)運動を特徴とするが、その神経制御メカニズムは必ずしも解明されておらず、治療戦略も対症療法のみに残まっているのが現状である。近年、嚥下運動の中枢は、上位の大脳嚥下中枢(傍中心溝領域から島葉)と、下位の延髄嚥下中枢(制御ニューロン群(CPG)から一連の嚥下関連脳神経核)が同定されている。嚥下障害の原因疾患には大脳の異常をきたすものが多く、またその最多の原因である脳血管障害のうち約 90%がテント上の病変であり、延髄部分には病変がないと考えられている。

我々はこれまでに、大脳嚥下中枢から延髄嚥下中枢への抑制入力に嚥下障害に関与している可能性を世界に先駆けて報告した。さらに近年、嚥下中枢における大脳嚥下中枢から小脳への投射ネットワークの存在を解明した。

本研究では、嚥下運動における大脳・小脳・延髄のネットワークをコネクトームとしてより詳細に分析し、このネットワークをターゲットとした嚥下障害治療法を開発しようというものである。

## 2. 研究の目的

本研究は我々の現在までの成果を基盤とし、

- 1) 加齢および食内容による嚥下中枢間のネットワークへの影響の分析、
- 2) 大脳・延髄間ネットワークの修飾による嚥下運動の新規治療方法の開発と治験への準備、を行うものである。

研究の範囲は臨床応用への科学的エビデンスの確立と臨床応用の準備を行う部分にあり、その後の臨床治験については別途研究を継続する予定である。

現状の嚥下障害の治療方法はリハビリテーション・手術療法であり、患者にとって必ずしも満足できる方法ではないのが現状である。この原因は、嚥下運動及び嚥下障害の詳細なメカニズムが依然解明されていないことによると考えられる。国内外の研究室から、上位嚥下中枢のみ、或いは下位嚥下中枢のみのメカニズム解析を行っている報告はあるが、両中枢間のネットワーク・メカニズムの研究はほとんど行われていない。国内外の研究動向でも本研究と類似の発想はなく、本研究は全く新しい発想に基づいている。

京丹後長寿コホートに参画することも本研究の特徴である。京都府京丹後市は人口当たりの 100 歳以上の人口比率が全国平均の 2.8 倍であり、わが国の最高の長寿地域である。本コホート研究では加齢に伴う摂食、嚥下、栄養の変化も主要な調査項目となっており、脳機能測定も評価項目に設定されている。本研究の結果は今後のわが国の超高齢化社会への対応に直接還元できる。

さらに本研究が目標とするのは嚥下障害治療の全く新しいアプローチ方法である。特に大脳の脳梗塞等の疾患では、脳幹部から末梢神経・筋肉に至る部位は機能が保たれている。そこで嚥下筋の電氣的刺激により嚥下動作を誘発する試みもなされているが、末梢神経・筋の電氣刺激のみによっては sequential な嚥下動作を再現できていないのが現状である。これは何らかの抑制が下位嚥下中枢に働いていることが予想され、我々のこれまでの研究結果ともよく合致している。

我々は fNIRS(functional NIRS)を用いた大脳嚥下中枢において、随意的嚥下と反射的嚥下において延髄への入力パターンが異なることをはじめて明らかにした。この結果から嚥下障害治療においては、延髄以下の下位レベルのみのアプローチでは不十分であると考察した。本研究は国内外に先駆けて、大脳中枢と小脳・延髄に対する生理学的アプローチによって嚥下運動の再現を図ろうという全く新しい発想に基づくものである。

### 3. 研究の方法

本研究の目標は、大脳・延髄ネットワークを介した治療法の確立を目的とするものであり、3年間で臨床試験への準備データを得ることを目指した。

研究の骨子と分担は以下である。

- 1) fNIRS 及び fMRI による種々の条件での嚥下の脳内表象の解析 (嚥下、栢下、山脇)
- 2) 嚥下運動のコネクトームの解析 (嚥下、山脇)
- 3) コホート研究による超高齢者の嚥下コネクトームの解析 (嚥下、栢下、山脇)
- 4) 経頭蓋刺激 (rTMS, tDCS) による connectome modifying therapy の開発 (嚥下、栢下、山脇)
- 5) 臨床試験への準備 (山脇)

#### 1) fNIRS, fMRI による嚥下の脳内表象の解析: 加齢及び種々の神経疾患における解析

臨床的な嚥下障害と脳機能パターンのマッチングを行い、現在までに我々の得ている正常嚥下データと比較した。臨床的マーカーとしては、嚥下造影検査、嚥下圧検査、多チャンネル筋電図検査をもちいて、口腔期・咽頭期・食道期の活動パターンを経時的に正常状態と病的状態で比較解析した。特に画像解析では各部位マーカーの sequential な運動の 2 次元解析とボラス (食塊) の流体解析を行う。正常対象群として 30 例、疾患対象群は核上性 (大脳嚥下中枢の障害) 10 例、核下性 (延髄嚥下中枢の障害) 10 例、パーキンソン病患者 10 例とした。健常群と疾患群において、嚥下障害における脳活動パターンがいかに変化するかを解析した。

光トポグラフィー装置を用いた fNIRS (near-infrared spectroscopy) は、非侵襲的な近赤外線の散乱光を用いてヘモグロビン濃度を測定することで、非侵襲的に大脳皮質における脳血液量の変化を検知することができる。本方法は通常摂食時と同様の姿勢で脳機能を計測できるため、生理的な嚥下時脳機能を経時的に評価できる。データ解析には共同研究者の壇らの方法を用いた。

#### 2) 嚥下運動のコネクトームの解析: 嚥下大脳・延髄ネットワーク抑制/促進シグナルの解析

上記 1) から得られたデータのうち、嚥下運動の脳内コネクトームを分析する。特に大脳・小脳・延髄ネットワークに関する分析を行った。関心領域としては感覚運動野 (SMC), 運動補足野 (SMA), 前頭前野、小脳半球で、嚥下運動時の大脳から延髄への促進性/抑制性シグナルのスキームのうちで効率的な治療ポイント (時間的、空間的) を同定した。1) の嚥下運動のデータには、随意性、食形態 (水分、固形物)、口腔内への感覚入力 (刺激、味覚、温度) の条件も含まれており、本方法で得られた結果は、嚥下障害患者へのリハビリテーション、食形態決定に直接反映できることを想定して研究を実行した。

本研究により得られる情報は大容量であり、データ分析にあたっては Big Data 分析及び Artificial Intelligence の専門家の協力も得られた。

#### 3) コホート研究による高齢者の嚥下コネクトームの解析

研究代表者は、健康長寿の背景因子を明らかにする目的で開始された京丹後長寿コホート研究を平成 28 年より開始している。京丹後市人口は平成 28 年 4 月で 57,198 人であり、平成 29 年度は 90 歳以上約 200 人をコホート研究の対象とし、平成 31 年までに 65 歳以上約 1000 人となった。このうち特に超高齢者及び嚥下障害を有する参加者については、嚥下機能評価について、平成 29 年度より毎年 20 ~ 40 人を実施した。全体の調査内容としては、在宅での生活状況、食事調査、基本健康調査、口腔機能検査、動脈硬化関連検査、血液生化学検査等と嚥下障害の関連性を検討した。

#### 4) 大脳・延髄ネットワーク賦活方法の検討 (経頭蓋脳刺激、食形態・味覚等による)

1) 2) 3) で得られた治療ポイントから臨床的条件を同定した。治療方法としては、口腔・顔面感覚入力による方法、rTMS, tDCS, 咽頭電気刺激による大脳刺激法・末梢刺激法、を単独あるいは併用にて使用した。磁気刺激法については、online TMS 法或いは offline rTMS 法による virtual lesioning 法も検討した。また、1) 2) 3) で我々が得た食形態・味覚・口腔内への

感覚入力(アイスマッサージ、痛覚受容体を介した刺激)データに上記の刺激治療を併用する方法も施行した。

#### 5) 臨床試験への準備

上記のデータをもとに、令和元年度後半にコネクトームを介した新規集学的治療プロトコル案を作成している。本プロトコル作成にあたっては、臨床統計学者、治験管理部門、口腔歯科・咀嚼学、食品科学、リスク工学の研究者から評価をいただいている。

また、上記1)～4)のデータをもとに、上記の各領域研究者との議論を進めてゆく。特に食品科学(texture, 食形態など)、咀嚼学(歯科)については比較的データが集まりやすい。

また京丹後長寿コホート研究が進行していることから、臨床試験前のパイロット評価についても安定したデータが得られると考えられている。

また臨床試験については安全性の確保が大前提であり、最終年度はリスクマネジメントについて十分に時間をかけた。プロトコル作成にあたっては、リスク工学(プロセス管理工学)の協力も得られる予定であり(厚生労働省科学研究費による共同研究者)であり、情報分野も含めた集学的なアプローチを行った。

### 4. 研究成果

#### 1) fNIRS, fMRI による嚥下の脳内表象の解析: 加齢及び種々の神経疾患における解析

臨床的な嚥下障害と脳機能パターンのマッチングを行い、現在までに我々の得ている正常嚥下データと比較した。特に画像解析では各部位マーカーのsequentialな運動の2次元解析とボラス(食塊)の流体解析を行う。健常群と疾患群において、嚥下障害時における脳活動パターンの変化として、前頭葉、頭頂葉に大きな差異がみられた。嚥下時脳機能の経時的分析でも、関心領域に時間的变化を認めた。

#### 2) 嚥下運動のコネクトームの解析: 嚥下大脳・延髄ネットワーク抑制/促進シグナルの解析

上記1)から得られたデータのうち、嚥下運動の脳内コネクトームを分析し、大脳・小脳・延髄ネットワーク分析での特定のパターンを認めた。随意性、食形態(水分、固形物)、口腔内への感覚入力(刺激、味覚、温度)の条件によって、このパターンが大きく変化することが明らかになった。

#### 3) コホート研究による高齢者の嚥下コネクトームの解析

嚥下機能については、年齢、既往歴、サルコペニアとの関連性がみられた。嚥下機能との関連については、在宅での生活状況、食事内容、RSST、口腔機能、等との関連性がみとめられ、特にサルコペニアとの関連が疑われた。

#### 4) 大脳・延髄ネットワーク賦活方法の検討(経頭蓋脳刺激、食形態・味覚等による)

1)2)3)で得られた治療ポイントから臨床的条件を同定した。治療方法としては、口腔・顔面感覚入力による方法、rTMS, tDCS, 咽頭電気刺激による大脳刺激法・末梢刺激法、を単独或いは併用にて使用した。磁気刺激法については、online TMS法或いはoffline rTMS法によるvirtual lesioning法も検討した。また、1)2)3)で我々が得た食形態・味覚・口腔内への感覚入力(アイスマッサージ、痛覚受容体を介した刺激)データに上記の刺激治療を併用する方法も施行した。

#### 5) 臨床試験への準備

上記のデータをもとに、令和元年度後半にコネクトームを介した新規集学的治療プロトコル案を作成している。本プロトコル作成にあたっては、臨床統計学者、治験管理部門、口腔歯科・咀嚼学、食品科学、リスク工学の研究者から評価をいただいている。

また京丹後長寿コホート研究が進行していることから、臨床試験前のパイロット評価についても安定したデータが得られると考えられている。

また臨床試験については安全性の確保が大前提であり、最終年度はリスクマネジメントについて十分に時間をかけた。プロトコル作成にあたっては、リスク工学(プロセス管理工学)の協力も得られる予定であり(厚生労働省科学研究費による共同研究者)であり、情報分野も含めた集学的なアプローチを行った。

#### 6) 結果のまとめ

嚥下運動時の大脳から延髄への促進性/抑制性シグナルを解析した。特に食形態及び味覚による嚥下コネクトーム変化を同定した。食形態、味覚は直接摂食・嚥下にかかわるだけでなく、現状のリハビリテーションにも応用されていることから、パーキンソン病をはじめとする嚥下障

害患者でのコネクトーム変化を同定することができた。

正常対象群と疾患群との比較から、嚥下障害において脳活動パターンがいかに変化するかを解析した。

これらの分析により得られたネットワーク・パターンの解析を進め、治療ターゲットの時間的、空間的な部位の候補を3個程度に絞ることができた。

本研究の結果として、現在対症療法しか存在しない嚥下障害に対する新たな治療法が確立されることが期待される。本研究で使用されるデバイスはベッドサイド或いは在宅でも使用可能なものであり、医療分野においても臨床的に広く利用されることが予想される。本評価システムは世界的にも新規性が高く、国際特許申請を行う予定である。

関連領域への意義としては下記があり、いずれも本研究の次のステップとして本研究と並行して準備を進めている。

- ・神経可塑性への知見：現在視覚、体性感覚で明らかにされつつあるが、本研究では嚥下関連皮質の reorganization を解明する基礎データができる。これは四肢を含めたりハビリテーションへの全く新しいアプローチ法をもたらす可能性がある。

- ・CPG (central pattern generator)パターン制御の生理学的背景の解明：生理学的には現在ブラックボックスとなっている CPG のセオリー、脳幹部の介在ニューロンの役割、種々の連続運動（呼吸、歩行など）への理解も深まる。

- ・ロボティクスへの応用：咀嚼・嚥下運動の中枢・末梢メカニズムを解明することによって、リハビリテーションに応用すべく嚥下運動の system 再現が可能となる。現在までに発表されているモデルと異なり、大脳 CPG 関連の嚥下制御回路のアーキテクチャー、咀嚼・嚥下リズム生成に関する数学モデルを踏まえた嚥下運動再現への試みに発展する。

本研究の評価の段階では、関連領域分野である音声言語医学、口腔歯科・咀嚼学、ロボット工学、食品科学の研究者とも協同研究ができる体制を構築した。

本研究に参画する研究者は各分野のエキスパートでトップデータを発信しており、研究遂行能力は十分であり役割分担も明確であったと評価された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ichiro Fujishima, Masako Fujiu Kurachi, Hidenori Arai, Masamitsu Hyodo, Hitoshi Kagaya, Keisuke Maeda, Takashi Mori, Shinta Nishioka, Fumiko Oshima, Sumito Ogawa, Koichiro Ueda, Toshiro Umezaki, Hidetaka Wakabayashi, Masanaga Yamawaki, Yoshihiro Yoshimura	4. 巻 19
2. 論文標題 Sarcopenia and dysphagia: Position paper by four professional organizations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatrics Gerontology International	6. 最初と最後の頁 91-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13591	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山脇正永	4. 巻 6
2. 論文標題 エビデンスからみた嚥下障害と肺炎リスク因子	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 嚥下医学.	6. 最初と最後の頁 4-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山脇正永	4. 巻 6
2. 論文標題 メディカルスタッフのための疾患講座 多系統委縮症	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 嚥下医学	6. 最初と最後の頁 149-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamawaki M, Matsuda G, Shibano S, Dan I.	4. 巻 32
2. 論文標題 Cortical Mechanisms for the Integration of Posture and Swallowing Movement: A fNIRS Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dysphagia	6. 最初と最後の頁 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda G & Yamawaki M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Automatic Imitation of Swallowing.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dysphagia	6. 最初と最後の頁 158-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sutoko S, Monden Y, Tokuda T, Ikeda T, Nagashima M, Kiguchi M, Maki A, Yamagata T, Dan I.	4. 巻 13
2. 論文標題 Distinct Methylphenidate-Evoked Response Measured Using Functional Near-Infrared Spectroscopy During Go/No-Go Task as a Supporting Differential Diagnostic Tool Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder Comorbid Children.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Hum Neurosci.	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2019.00007.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawabata Duncan K, Tokuda T, Sato C, Tagai K, Dan I.	4. 巻 13
2. 論文標題 Willingness-to-Pay-Associated Right Prefrontal Activation During a Single, Real Use of Cosmetics as Revealed by Functional Near-Infrared Spectroscopy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Hum Neurosci.	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2019.00016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sutoko S, Monden Y, Funane T, Tokuda T, Katura T, Sato H, Nagashima M, Kiguchi M, Maki A, Yamagata T, Dan I.	4. 巻 5
2. 論文標題 Adaptive algorithm utilizing acceptance rate for eliminating noisy epochs in block-design functional near-infrared spectroscopy data: application to study in attention deficit/hyperactivity disorder children.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurophotonics	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/1.NPh.5.4.045001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤島一郎, 倉智雅子, 荒井秀典, 兵頭政光, 加賀谷齊, 前田圭介, 森隆志, 西岡心大, 巨島文子, 小川純人, 植田耕一郎, 梅崎俊郎, 若林秀隆, 山脇正永, 吉村芳弘.	4. 巻 3
2. 論文標題 サルコペニアと摂食嚥下障害 4学会合同ポジションペーパー.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本サルコペニア・フレイル学会雑誌.	6. 最初と最後の頁 68-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	檀 一平太  (Dan Ippeita)  (20399380)	中央大学・理工学部・教授    (32641)	
研究分担者	栢下 淳  (Kayashita Jun)  (40312178)	県立広島大学・人間文化学部・教授    (25406)	