

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：32622

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K23834

研究課題名（和文）嚥下の中枢パターン発生機構の解析

研究課題名（英文）Analysis of swallowing mechanism

研究代表者

守谷 崇 (Moriya, Takashi)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：70849059

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究における実験から、除脳動脈灌流標本を用いることでイミダプリルの投与による嚥下神経活動の増大には舌咽神経が重要な作用をしていると考えられる。実験方法として注水刺激を行うことで嚥下を誘発しているため比較的臨床に近い手法で嚥下を誘発しており結果に対して有意義な実験であったといえる。今後、リアルタイムイメージング（GCaMP）を用いてsw-CPGの詳細な存在部位の解明をする上でより詳細な領域での神経細胞の活動を観察することが可能になる。そして、これらの活動を解明することで嚥下の神経回路の詳細な走行と神経機構を明らかにすることにつながると考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

嚥下は、脳幹に存在する嚥下の中枢パターン神経機構が嚥下運動をコントロールしているとされるが、呼吸や循環による体動や中枢と部位的に重なることから実験操作が難しく嚥下の神経回路の実態は不明であった。そこで本研究では、大脳皮質を取り除いたラットに心臓移植時に行われる体外循環法を適用した呼吸・循環中枢の影響を受けない嚥下の動物実験モデルを用い、嚥下の神経回路の詳細な走行と神経機構、および呼吸の抑制メカニズムを明らかにする。また、嚥下時の神経活動に関与すると言われるドーパミンやサブスタンスP等の神経伝達物質との関連性を明らかにし嚥下障害の新たな治療法の発見等の一助になると期待できる。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we demonstrated that short-term administration of the ACE inhibitor imidapril participated the swallowing bursts in the hypoglossal nerve by injection of distilled water in the oral cavity using in situ arterially perfused rat preparations. Our results suggest the novel possibility of acute effects of imidapril to enhance the activity of the pharyngeal and laryngeal muscle innervated by the vagal nerve, in addition to its chronic effects on improving swallowing. this experimental method induces swallowing by stimulating water injection, it induces swallowing by a method relatively close to clinical practice. In the future, it will be possible to observe the activity of nerve cells in more detailed areas in order to elucidate the detailed location of the central mechanism of swallowing using real-time imaging (GCaMP). We believe that elucidating these activities will lead to the detailed running and neural mechanism of the swallowing neural circuit.

研究分野：嚥下

キーワード：嚥下 注水刺激

1. 研究開始当初の背景

嚥下は主に咽頭や喉頭粘膜に刺激が加わることで嚥下中枢パターンに伝えられ、上喉頭神経や舌下神経を介して嚥下に関与している筋が活動しているといわれている。また、ドーパミンやサブスタンス P 等の神経伝達物質が嚥下の増大に関与していると考えられている。しかし、これまでの研究結果からドーパミンやサブスタンス P が上喉頭神経や舌咽神経にどのように関与しているのか明らかになっていない。申請者のこれまでの研究により、ACE 阻害薬のイミダプリルの投与によって注水嚥下時の迷走神経活動が増大することが明らかになった。そこで、イミダプリルの作用メカニズムを解析し嚥下の増大をコントロールする神経回路を解明することで嚥下障害の新たな治療法につながると考えられる。

2. 研究の目的

嚥下障害は高齢者や Rett 症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病などの患者でリスクが高い。嚥下障害が起こると、食物摂取障害による栄養低下に加え、食物の気道への流入による誤嚥性肺炎が問題になる。嚥下障害の原因としては、嚥下中枢パターンの機能低下が一因となることが示唆されている。過去の報告より嚥下中枢パターンは、孤束核とその近傍のニューロン群によって構成され、嚥下中枢パターン中のニューロン群が順に興奮することで、嚥下関連筋の順序立った運動を実現すると考えられているが嚥下中枢パターンの具体的な位置や中枢制御機構は明らかになっていない。呼吸・循環中枢の活動と標本への安定した酸素供給が可能で、延髄から安定した神経記録ができる除脳動脈灌流標本を用いて嚥下中枢パターンの解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 呼吸・嚥下パターンの解析

除脳動脈灌流標本を用いて、誘発嚥下運動時の呼吸・嚥下関連神経活動の観察を行い呼吸・嚥下パターンの解析を行う。

(2) 嚥下中枢パターンの詳細な存在部位の解明

(1)で明らかとなった嚥下の開始やパターンを形成する神経回路について、Ca センサーを使用したリアルタイムイメージング (GCaMP) を用いて調べる。この手法を用いることで脳内の任意の部位で神経細胞の活動を可視化することができる。本研究の場合、sw-CPG が存在すると考えられている延髄について、背側から蛍光的に神経活動を観察し、どの部位が嚥下関連筋活動に一致するかを解析することで、sw-CPG の存在部位のスクリーニングを行う。

(3) sw-CPG の構成ニューロンの活動パターンや形態を解析

(2)で同定された部位からブラインドパッチクランプ法を用いて、単一神経細胞記録を行う。個々の細胞の活動パターンを解析する。記録した細胞に色素を注入し、その形態や投射先を調べる。

(4) 嚥下と呼吸の抑制メカニズムの解明

(3)で明らかとなった神経機構を考慮し、自発呼吸に対する嚥下の抑制効果のメカニズムを明らかにする。抑制性の神経伝達物質の受容体である GABA_A 受容体の作動薬や拮抗薬を脳幹内の各所に注入し、嚥下ならびに呼吸の抑制メカニズムを明らかにする。

4. 研究成果

嚥下の神経回路の詳細な走行と神経機構、および呼吸の抑制メカニズムを明らかにすることを目的に体外循環法を適用した呼吸・循環中枢の影響を受けない除脳動脈灌流標本を用い実験を行った。これまでの実験活動として、ACE 阻害薬のイミダプリルの投与によって注水嚥下時の迷走神経活動が増大した。この結果により、イミダプリルを投与することで咽頭筋の活動促進に関与していると考えた。また、嚥下は主に上喉頭神経や舌下神経に刺激が伝達されることで嚥下に関与している筋が活動していると考えられている。そこで、上喉頭神経と舌下神経のいずれかの神経を切断した状態で、嚥下活動にどのように影響を与えるのか評価し、イミダプリルを投与することによる変化を評価した。

まず、舌下神経を切断した状態で嚥下活動を評価した。舌下神経切断前後で注水嚥下時の嚥下関連神経活動が有意に低下したことが明らかになった。また、イミダプリルを投与しても嚥下時の神経活動に変化を認めなかった。このことから、注水嚥下時の神経活動において、舌下神経の活動は重要な作用をしていると考えられる。

続いて、上喉頭神経を切断した状態で嚥下活動を評価した。上喉頭神経切断前後で注水嚥下時の嚥下関連神経活動が有意に低下したことが明らかになった。また、イミダプリルを投与することで嚥下時の神経活動が有意に増大した。これらの実験から、イミダプリルの投与による嚥下神経活動の増大には舌下神経が重要な作用をしていると考えられる。

以前の報告において、嚥下の主な神経回路は上喉頭神経が主であり電気刺激においても上喉頭神経のみを刺激することで嚥下用の筋波形を認める報告が多く見られた。その中で、今回舌下神経と嚥下との関与の重大性を発見することができ有意義な実験であったといえる。今後、リアルタイムイメージング(GCaMP)を用いてsw-CPGの詳細な存在部位の解明をする上でより詳細な領域での神経細胞の活動を観察することが可能になる。そして、これらの活動を解明することで嚥下の神経回路の詳細な走行と神経機構を明らかにすることにつながると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 守谷 崇
2. 発表標題 嚙下関連筋支配神経の活動に対するイミダプリルの効果
3. 学会等名 歯科基礎学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 守谷 崇
2. 発表標題 嚙下改善薬の使用による 嚙下関連筋支配神経の影響
3. 学会等名 日本口腔外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 守谷 崇
2. 発表標題 除皮質動脈灌流標本を用いた嚙下関連神経活動におけるイミダプリルの作用メカニズム
3. 学会等名 日本口腔外科学会総会
4. 発表年 2021年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------