

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350578

研究課題名(和文) 中枢神経コネク トムを介した新規嚥下障害治療法の開発

研究課題名(英文) A novel therapeutic approach for dysphagia affecting with CNS connectome

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：嚥下運動の中枢は、大脳嚥下中枢(傍中心溝領域から島葉)と、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。我々は、コネクトーム分析の結果、大脳嚥下中枢から延髄嚥下中枢への抑制入力(抑制入力)が嚥下障害に関与している可能性を明らかにした。さらに、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。本研究により、嚥下運動における大脳・小脳・延髄のネットワーク連関がより詳細な分析が可能となり、このネットワークをターゲットポイントを複数同定でき、新たな嚥下障害治療法の開発への足がかりとなった。

研究成果の概要(英文)：The swallowing performance is influenced by various conditions. There are subcortical and cortical centers above the brainstem that induced swallowing movement, however, their specific role and connections are not well understood from the viewpoint of postural change. We applied functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), an optical method that non-invasively measure cortical hemodynamics, for brain mapping in swallowing with postural change. The haemodynamic pattern during swallowing appeared different in sitting versus in supine position in BA 6 and BA 40. Our findings suggest that the sensory input is more important in deglutition. We targeted therapeutic points by mapping functional connectivity on swallowing movements.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：嚥下障害 脳機能画像 リハビリテーション コネクトーム

1. 研究開始当初の背景

我々の施行した嚥下障害に関する全国横断調査によると(研究費成果)、嚥下障害患者の頻度は病院 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、疾患としては脳血管障害・パーキンソン病・認知症と多岐にわたっていた。調査期間に治療中の誤嚥性肺炎の頻度は総患者数の 1.1~1.6%を占めていた。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、医療費コスト、予防医学の面からもその克服は急務である。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留まっているのが現状である。

近年嚥下障害患者の分析から嚥下運動の中枢が少なくとも 2 箇所存在することが明らかになった。すなわち上位の大脳嚥下中枢で傍中心溝領域(SMC)から島葉と、脳幹~延髄の制御ニューロン群である central pattern generator (CPG : NTS DSG, VLM VSG)から一連の嚥下関連脳神経核運動の部分である。本研究はこの 2 箇所の嚥下中枢の連関制御メカニズムを解明し、全く新しい治療アプローチを開発しようというものである。

本研究は 1) 嚥下運動における大脳 CPG 連関を中心とするコネクトームの神経メカニズムを解明し、2) 種々の嚥下障害患者での大脳 CPG 連関障害・コネクトーム異常を分析し、3) 大脳 CPG 連関を中心とするコネクトームをターゲットとする治療デバイス(大脳 - CPG-末梢神経の経時刺激、ロボティクスへの応用)の開発を目指すものである。今回申請する部分は臨床応用に向けての第一段階として、1)、2)にターゲットを絞り研究しようというものである。3 年間で具体的治療法の神経生理学・薬理学的基盤を解明し、以後本研究の結果を踏まえ実用化を目指す。

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ない方法であるのが現状である。この原因は現在でも嚥下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。さらに国内外の研究室で呼吸運動との関連・舌運動との関連で CPG の解析を行った報告があるが、嚥下運動における CPG 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オリジナリティーは高い。

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。そこで嚥下筋の電気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・筋の電気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。

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ける CPG 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(研究費成果、研究業績)。この結果から嚥下障害治療において CPG よりも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 CPG に対する薬理学的・生理学的アプローチによって嚥下運動の再現をはかろうという全く新しい発想に基づくものである。

2. 研究の目的

本研究の範囲は CPG を要とした嚥下運動時のコネクトームについて、大脳と脳幹・延髄の嚥下中枢の連関、CPG に作用する物質の薬理学作用、を明らかにし、臨床応用への科学的基盤を確立しようとするものである。具体的な範囲としては前述の 1) 嚥下運動における大脳 CPG 連関の神経メカニズムの解明、2) 種々の嚥下障害患者での大脳 CPG 連関障害の分析、の部分である。

本研究の直接の結果として大脳嚥下中枢と CPG の連関を中心とするコネクトームメカニズムが明らかになり、コネクトーム異常としての嚥下障害パターンが明らかになる。また呼吸運動 CPG との関連を解明することによって、誤嚥性肺炎のメカニズムにも新たな知見をもたらす。現在嚥下障害治療に臨床的に用いられている Trpv1 を介したカプサイシンなどの薬理学的背景が確立するとともに、嚥下運動の大脳機能も解明され、嚥下障害治療・リハビリテーションに寄与しているが、このような末梢-中枢連関(末梢コネクトーム連関)も解明が進むことが予想される。

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 パターン発生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。口

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 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。

本研究後の治療法・リハビリテーション
法の開発に当たっては、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
究者も加わる予定である。

3. 研究の方法

本研究の目標は大脳 CPG を介した治療法
の基盤を確立するものであり、3年間で臨床
応用への基礎的データを得ることを予定し
ている。

研究の骨子と分担は以下である。

- 1) 種々の神経疾患における大脳 CPG 連
関を中心としたコネクトーム異常の解
析(山脇)
- 2) fNIRS による大脳 - CPG 連関・大脳コ
ネクトームの解析(壇、山脇)
- 3) 臨床応用への準備(山脇)

- 1) 種々の神経疾患における大脳 CPG 連
関を中心とするコネクトーム異常の解
析

臨床的に嚥下の sequential な運動の異
常パターンの解明を行った。嚥下造影検査、
嚥下圧検査、筋電図検査、呼吸筋検査をもち
いて、口腔期・咽頭期・食道期の各筋の活動
パターンの経時性を正常状態と病的状態で
比較解析する。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
ーラス(食塊)の流体解析を行った。正常対
象群として20例、疾患対象群は核上性(大
脳嚥下中枢の障害)40例、核下性(延髄嚥下
中枢の障害)20例を予定しており、活動パ
ターンがいかに変化するかを解析した。

- 2) fNIRS を用いた大脳 CPG 連関、コネ
クトームの解析

光トポグラフィ装置を用いた fNIRS
(near-infrared spectroscopy)は、非侵襲的
な近赤外線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
における脳血流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。

関心領域としては感覚運動野(SMC)、補

足運動野(SMA)、前頭前野で、嚥下運動時の大
脳から CPG への促進性/抑制性シグナルのス
キームを証明する。嚥下運動は随意性、食形
態(水分、固形物)、口腔内への感覚入力(刺激、
味覚、温度)によって変化するため、異なる条
件で測定する。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ものとなる。正常対象
35例、嚥下障害患者14例を対象に研究を
行った。

平成 27 年度以降は1)~2)に加え3)臨
床応用への準備を始めた。

- 1) 種々の神経疾患における大脳 CPG 連関、
コネクトーム異常の解析

初年度に得られた異常パターンのデー
タ解析から、部位特異性・疾患特異性に着目
し分析を進める。正常対象群として10例、
疾患対象群として大脳脳血管障害15例、脳
幹部脳血管障害10例、パーキンソン病20
例、認知症20例を行った。

- 2) fNIRS を用いた大脳 CPG 連関を中心
とするコネクトームの解析

初年度に引き続き嚥下運動時の大脳から
CPG への促進性/抑制性シグナルを解析する。
より臨床的な側面から実際に治療で用いら
れる食形態、口腔内への感覚刺激(アイスマッ
サージ、痛覚受容体を介した刺激)の条件で測
定する。正常対象20例、嚥下障害患者20例
を行った。

- 3) 臨床応用への準備

臨床応用への準備として、最終年度中盤
に口腔歯科・咀嚼学、ロボット工学、食品科
学、リスク工学の研究者から評価をいただ
いた。また、上記1)~3)のデータをもとに、
適宜各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、リハビリテーションを念頭に置いた口
ボティクス分野では、リスク工学(プロセス
管理工学)の協力が必須であり、工学分野も
含めた集学的なアプローチを目指している。

- 4) 研究成果

プローブ・ホルダは顔面から口腔咽頭に
関連する運動感覚野をカバーする範囲に設置
し、計測を行った。嚥下運動でプローブ位置
が変化しないように、弾性包帯を用いてホル
ダを固定した。被検者は座位を保ち、頭位・
姿勢は平素の摂食嚥下動作と同様にして行
った。摂食・嚥下運動の各時間的マーカーは、
ビデオ撮影システム用インターフェースに
よる同時記録及び舌骨上筋及び舌骨下筋の

表面筋電図を用いて決定した。連続運動としては Block trial として咀嚼、口輪筋収縮、舌運動、連続唾液嚥下、について各々のタスク 15 秒間を含むブロックを 5 回繰り返した。さらに個々の嚥下運動に関して Single trial についても実験を行った。視覚刺激による命令嚥下運動 (command swallow) については、嚥下反射開始時を基準として 20 回加算を行った。非命令嚥下運動 (noncommand swallow) については延長チューブ先端が歯列から 4 cm の舌正中上に来るように固定し、1 ml/sec で蒸留水を輸液ポンプで流入し、被検者にとって自然に嚥下反射が開始される時点を測定した。嚥下反射の惹起されるボラス量は個人差があり 4 ~ 20ml であったが、同一被検者ではボラス量はほぼ一定であった。嚥下運動については 20 回加算を行い解析した。3D マッピングについては測定直後にプローブの位置をデジタル装置を用いて位置情報を取得し、ソフトウェアにて画像を表示した。

各被検者にアンケート調査を行ったが、装置の装着による摂食・嚥下運動の制限、違和感は特になかった。咀嚼、口輪筋、舌、嚥下運動時の Block trial の分析では、それぞれ NIRS 信号分布が異なるパターンを示した。すなわち口輪筋は運動やや前方、舌筋は MEP と同部位、咽頭筋はやや後方であった。Command swallow の脳各部位における oxyHb, totalHb, deoxyHb の信号強度を示す。大脳運動野を中心として広範囲に oxyHb 上昇、deoxyHb 低下の信号パターンが見られた (図 5)。一方反射嚥下運動時には同部位の脳機能活動は低下していた。非命令嚥下運動時と命令嚥下運動時の比較では、後者において NIRS 信号が広範囲に大きく変動した。(図 6) また、大きな咀嚼運動、随意嚥下運動においては運動アーチファクトが NIRS 信号に影響を及ぼしたが、この場合は oxyHb, totalHb, deoxyHb は立ち上がり急ですべて低下或いは上昇のパターンを示した。

嚥下運動の中枢神経機構については、fMRI, MEG, PET 等をもちいた解析が報告されている。嚥下時の脳活動部位について、外側前回、補足運動野 (SMA)、前帯状回、島及び前頭弁蓋、中心後回と頭頂葉、側島葉の報告があるが、一定の知見を得られていない。さらに嚥下運動の左右差について、随意嚥下 (command swallow, volitional swallow) と反射嚥下 (non-command swallow, reflex swallow) での活動変化についても報告がある。ただし、これらの結果は仰臥位で撮影する、頭部の位置を固定するなど自然な嚥下運動としての姿勢の制約、嚥下時の後頸筋、側頭筋をはじめとする頭頸部筋群のアーチファクトの制約があり、必ずしも生理的な状態での嚥下機能を反映していない可能性がある。

近赤外線は皮膚・骨を容易に通過する。頭皮上からファイバーで投射された近赤外線は脳組織内に拡散していくが、照射点から数センチの部位で計測すると、乱反射して戻ってきた成分を受光できる。照射点から 30mm 離れた点では、この成分は頭皮から 20mm の深部を通過してきた成分を中心に計測し、830nm と 780nm の 2 波長の近赤外線光を使用している。NIRS で測定できる脳活動に関連したヘモグロビン酸素化の変化は、典型的には oxy Hb の増加と deoxy Hb の減少である。その時間的变化は局所の脳血流増加と平行し、脳血流増加による hyperoxygenation が酸素消費の増加を上回ることを反映すると考えられている。光トポグラフィ装置による NIRS 測定は、自由な姿勢をとることができ、口腔顔面筋を含む動作を伴う摂食・嚥下運動の脳機能解析に有用である。今回の検討では仰臥位での fMRI の報告と同様に、反射嚥下に比べ随意嚥下で脳活動が広く賦活される点、随意嚥下運動においては右側が左側よりも NIRS 信号が賦活される傾向にある点が確認された。

また、口輪筋収縮時、舌挺出時及び咽頭部収縮時に傍中心溝部分で異なる空間的パターンの信号を示したことから、それぞれの運動に関連する賦活部分が分離できる可能性が考えられた。今回は脳表マッピングのみであったが、今後 MEP、MRI などでも局所の脳機能と対応させたマッピングを行う必要がある。

さらに今回の結果から、命令嚥下 (随意嚥下) は非命令嚥下 (自然嚥下) と異なるメカニズムで制御されている可能性が示唆された。特に嚥下障害患者ではしばしば努力性嚥下 (自己キューによる命令嚥下、随意嚥下) を伴い、嚥下を意識した運動開始にあたって大脳がどのように関与するかは、嚥下障害のリハビリテーションを考える上で重要である。特に嚥下障害への対応を考える場合に、命令嚥下が困難となる場合には非命令嚥下を誘発させる方法 (アイスマッサージなどはその可能性がある) を診療に取り入れることが必要性が明らかになってくる。嚥下運動の脳活動を解明することにより、現在は積極的治療のない嚥下障害について、新たなアプローチ法の開発が予想される。

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 7 件)

1. Hirose R, Daidoji T, Naito Y, Watanabe Y, Arai Y, Oda T, Konishi H, Yamawaki M, Itoh Y, Nakaya T. Long-term detection of

seasonal influenza RNA in faeces and intestine. Clin Microbiol Infect. 22: 813.e1-813.e7. 2016. (査読有)

2. 山脇正永. 高齢者の摂食嚥下障害とその食支援. 老年医学. 54:7-10, 2016. (査読有)

3. 山脇正永. 漢方医学の教育の現状と課題 京都府立医科大学及び附属病院での教育から. 京都府立医科大学雑誌. 125:107-113, 2016. (査読有)

4. 山脇正永. メディカルスタッフのための疾患講座 認知症と嚥下障害. 嚥下医学. 5:5-10, 2016. (査読有)

5. 山脇正永. 嚥下障害の神経メカニズム加齢変化も含めて. 日本早期認知症学会誌. 8:26-30, 2015. (査読有)

6. 山脇正永. 福祉の現場から 最期までおいしく食べるために 新たな嚥下障害治療法・対応法の開発. 地域ケアリング. 17:68-71, 2015. (査読有)

〔学会発表〕(計2件)

1. Yamawaki M. Cortical Mechanisms for the Integration of Posture and Swallowing Movement: A fNIRS Study. ESSD2016. Milan, Italy. University of Milan. Oct. 10th, 2016.

2. 山脇正永. 平成28年度 日本摂食嚥下リハビリテーション学会 シンポジウム 「摂食嚥下障害の中樞神経機構」, 新潟. 朱鷺メッセ. Sept. 23th, 2016.

〔図書〕(計1件)

1. ・山根由起子,山脇正永: 神経難病の摂食嚥下障害. 難病と在宅ケア. 22(6).47-51.2016. 日本プランニングセンター

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
山脇 正永 (YAMAWAKI MASANAGA)
京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 30302855

(2)研究分担者
檀 一平太 (DAN IPPEITA)
中央大学・理工学部・教授
研究者番号: 20399380