

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463108

研究課題名(和文) 咽頭への味覚刺激がもたらす嚥下変調効果を発達過程から解明する

研究課題名(英文) Effect of taste stimulation into pharynx on swallowing in the developmental process

研究代表者

中村 由紀 (Nakamura, Yuki)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：70452779

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：咽頭領域への味覚刺激がもたらす嚥下への影響について検索を行った結果、酸味溶液刺激は、嚥下惹起を促進していると考えられ、味質によって嚥下にもたらす影響が異なる可能性が示唆された。嚥下時の中枢神経活動について検索を行う目的で、ラット大脳皮質にマルチチャンネル微小電極の埋め込みを行い、嚥下動作時における大脳皮質神経応答記録を試みた。この実験手法は、リアルタイムで皮質の一定領域の活動電位記録を行うための非常に有用な手法であるが、手法には煩雑な点が多く、安定した応答記録には時間を要す結果となった。統計学的解析には、継続したデータの積み重ねが必要である。

研究成果の概要(英文)：Chemical stimulation of the pharynx is effective in eliciting swallowing. We investigated the effect of taste solutions on the elicitation of swallowing in human. The results indicated that stimulation of the pharyngeal region with sour solutions facilitates swallowing, suggesting that the facilitation may be due to increases of sensory inputs. Moreover, we tested in anesthetized or unanesthetized rats whether there were particular neuron activities in cortical area and brain stem during feeding by using multi-channel neural recordings and stimulation applications.

研究分野：医歯薬学

キーワード：嚥下 咽頭 化学刺激

1. 研究開始当初の背景

口腔および咽頭における感覚機能と深く関わりのある行動の一つに嚥下が挙げられる。嚥下は摂食行動の過程であるだけでなく、誤嚥や窒息を防ぐ防御機構としても働くことや、反射のみならず随意性にも誘発可能なことなどから嚥下に関わる生体反応系は身体の中でも最も複雑な神経制御機構をもつといわれており、大脳皮質を含む上位脳、脳幹、多くの脳神経、筋群間の階層的な一連の神経・筋から構成されている。嚥下機能の制御システム解明のために、これまで行動学、解剖学、神経解剖学、神経生理学、神経薬理学的手法を用いた様々な基礎的な研究が行われてきた。中でも、嚥下反射を誘発する、または随意性嚥下運動に影響をもたらす末梢の感覚入力に関する研究については、ヒトや動物を対象とした研究により多くの報告がある。しかしながら、咽頭への味刺激が嚥下へ及ぼす効果については、未だ詳細は不明なままである。過去の研究から、咽頭に味蕾が存在することや上喉頭神経線維は他の味質と比べて酸味と苦味に高い反応を示すことが報告されており (Dickman JD. et al., Brain Res. 1988.) 中でも酸味の高い嚥下誘発効果が示されている (Kajii Y. et al., Physiol Behav. 2002.)。我々が行った予備実験でも、ヒト咽頭刺激によって嚥下にもたらされる効果は味質によって異なることを示唆するものであった。

一方、ヒトの成長過程において、吸啜や嚥下運動に関わる運動制御システムの発達とともに、感覚受容機構がどのような発達過程を経るかについても興味をもたれる。哺乳動物は、生後ミルクから固形食物へとその摂取食物を変化させるが、その変化は食物を受容する感覚器官や感覚機構の発達と強く関連していることが考えられる。哺乳期、ミルクを得るために母親の乳頭を口蓋中央の吸啜窩に固定し、吸啜反射によりミルクを吸引する。そのミルクは嚥下反射の感覚受容野である舌咽神経支配領域を刺激し反射を誘発する (Blass EM, Teicher MH., Science 1980.) が、哺乳期の舌咽神経支配領域は、ミルク成分であるグルタミン酸 (旨味) に対する感受性が強いとされている (Ninomiya Y. et al., Neurosci Lett. 1993.)。

そこで、哺乳期における味刺激がもたらす嚥下の変調効果は成熟期と異なった特有の結果が得られるのではないかと予想した。

2. 研究の目的

予備実験から、咽頭への味刺激が嚥下にもたらす変調効果は味質によって違いがあることが強く示唆され、またそれは哺乳期と成熟期においても異なることが予想された。そこで本研究では、哺乳期と成熟期に分けて咽頭への化学 (味) 刺激が嚥下機能にもたら

す効果とその違いについて調べることで、咽頭での化学感覚受容と嚥下との関連性、ならびに発達過程における感覚受容機構を神経生理学的に解明することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 味溶液刺激時の嚥下反射誘発効果を調べる 健康成人を対象として5基本味刺激の咽頭における味覚感受性についてラベルドマグニチュードスケール (LMS) を用いて測定解析する。
- (2) 味溶液刺激時の嚥下運動パターンの違いを調べる 健康成人を対象として5基本味微量咽頭刺激時の嚥下運動を舌骨上筋群表面筋電図 (EMG)、声門閉鎖の頸部インピーダンスセンサー (EGG) を用いて記録解析する。
- (3) 味溶液刺激時の官能評価と嚥下機能との関連を調べる の結果をもとに、両者の関連性について検索する。
- (4) 嚥下反射誘発に関わる舌咽神経および上喉頭神経支配領域への味溶液刺激時の神経活動、嚥下反射誘発ならびに嚥下運動パターンの違いを調べる 8~10週齢 SD 系雄性ラットを用いて、舌根もしくは下咽頭への味溶液注入時の嚥下記録を行い、各刺激条件間で比較を行う。
- (5) に関与する中枢神経活動への効果を下位脳幹ならびに上位脳に分けて調べる 舌咽神経および上喉頭神経 (もしくは、両神経の神経節) に応答電極を留置し、導出した神経インパルスを用いて溶液刺激時の応答記録解析を行う。また、嚥下の発生と制御の中核を担うとされている孤束核からのフィールド電位を記録解析する。
- (6) の実験について、哺乳期動物を対象として行い、成長過程における味覚受容機構と嚥下機能をはじめとする摂食行動の変化との関係について調べる 7~10日齢 SD 系雄性ラットを用いて、 に準じて、咽頭への各種味溶液刺激時の嚥下記録解析、神経活動記録解析および除脳実験を行い、成熟期ラットの結果と比較検討する。

4. 研究成果

(1) - (3) について

健康成人を対象とし、刺激には0.3 M シュークローズ、0.3 M 塩化ナトリウム、0.005-0.05 M クエン酸、0.01-0.05 M 酢酸と0.001-0.01 M 塩酸の5種類の味溶液と蒸留水を用いて咽頭刺激を行ったところ、蒸留水刺激時と比較して、0.2 mL/min の注入速度では酢酸とクエン酸において、0.5 mL/min 注入速度では酢酸、クエン酸および塩酸において嚥下間隔時間は有意に短縮した (図1)。また、同一種類の酸味溶液では、pH が低い (濃度が

高い) 方が有意に嚥下間隔時間は短かった。異なる酸味溶液間で比較すると、酢酸の方が塩酸やクエン酸より高い pH であっても嚥下間隔時間は短かった (図 2)。

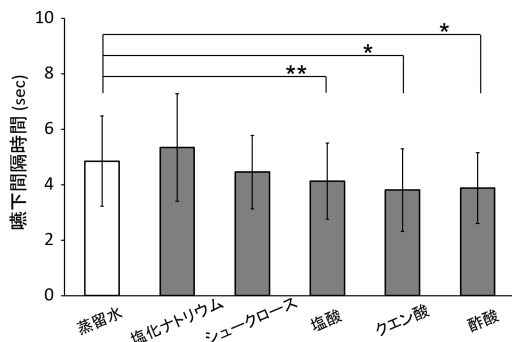


図 1 味溶液間における嚥下間隔時間の比較 注入速度 0.5 mL/min

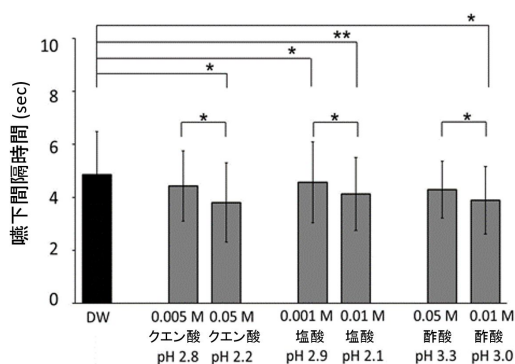


図 2 各種酸味における嚥下間隔時間の比較 注入速度 0.5 mL/min

味溶液刺激下における嚥下時の咽頭感覚について LMS を用いて測定したところ、シュウクロース、酢酸、クエン酸および塩酸刺激時において蒸留水刺激時と比較して有意に高かった (図 3)。極微量の溶液を咽頭に注入し嚥下をしないようにという指示のもと、同様の測定を行い、嚥下を伴う場合と嚥下を伴わない場合の比較では、クエン酸において嚥下時の感覚強度が有意に大きかった (図 4)。

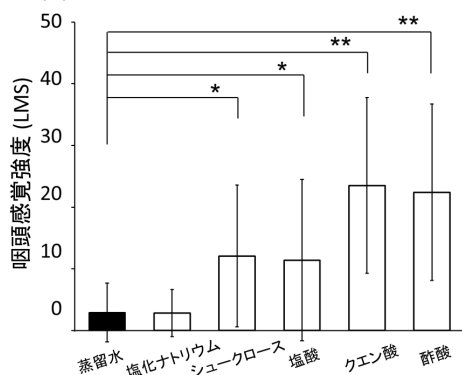


図 3 味溶液間における嚥下時咽頭感覚強度の比較 注入速度 0.2 mL/min

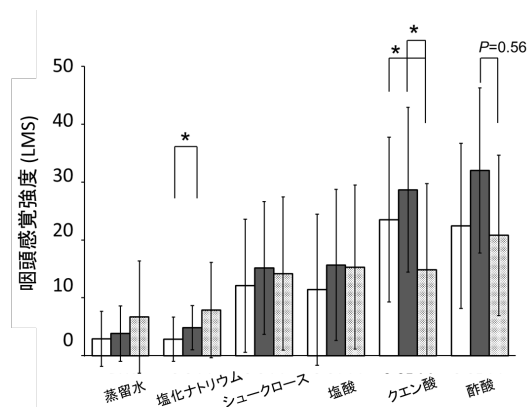
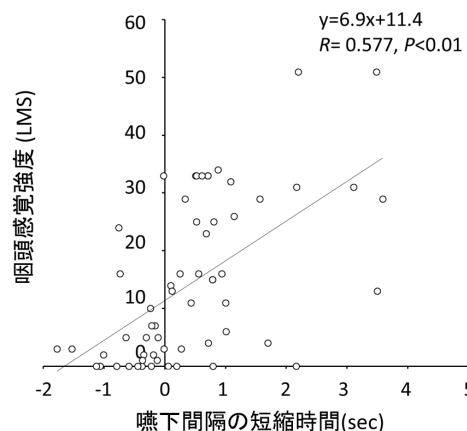


図 4 各種条件下における咽頭感覚強度の比較 注入速度 0.2 mL/min (白) 注入速度 0.5 mL/min (グレー) 0.3 mL 注入時嚥下なし (ドット)



各味溶液刺激時における嚥下間隔時間と咽頭感覚強度との関係を調べたところ、両者には有意な正の相関が認められた (図 5)。図 5 嚥下間隔の短縮時間と咽頭感覚強度との関係

(嚥下間隔時間) = (蒸留水注入刺激時嚥下間隔時間) - (味溶液刺激時嚥下間隔時間)

以上の結果から、咽頭への酸溶液刺激は嚥下惹起を促進していると考えられ、この結果は過去の動物実験における研究報告と矛盾しないものであった。

(4) (5) について

SD ラットを用い、大脳皮質にマルチチャンネルの微小電極の埋め込みを行い、嚥下時における大脳皮質の記録応答を試みた。

これまで霊長類で用いられていた記録電極を参考として、SD ラット大脳皮質の primary somatosensory cortex (S1) および primary motor cortex (M1) からの神経応答記録のための改変を行った。最終的に電極は、32 のチャンネルを各々 50 μm ずつの間隔で配置し、長さが 1150 μm とした。

SD ラットの S1 および M1 周囲へのマルチチャンネル埋込を行い、覚醒後の神経応答記録を

試みたが、マルチチャンネル記録電極を用いた皮質神経応答記録手法には煩雑な点が多く、安定した応答記録には時間を要す結果となった。統計学的解析には、継続したデータの積み重ねが必要である。

また本研究と関連して、摂食行動における咽頭関連器官の運動学的解析結果と皮質内 Local field potentials(LFPs)の解析結果(協力研究機関における既存データ)とを同時解析を行った。Macaca を用いた大脳皮質記録解析では、S1 における LFPs の 25 Hz 以下の波スペクトルピークは、10 Hz 以下の波より減衰を呈し、M1 における LFPs のそれよりも顕著であることが示された。70 Hz 以上の波については、S1 における LFPs は M1 における LFPs より小さかった。M1 と S1 の両方波において、システマティックな減衰パターンが、嚥下サイクルにおける舌骨の最大挙上のタイミングにておいて強調されており、嚥下サイクルにおける最大開口と閉口時と比較しても協調されていた。

これらの結果から、S1 における LFPs と M1 における LFPs は異なっていること、また両者において波の振幅は嚥下サイクル中の喉頭挙上のタイミングと関連があることが示唆された。

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) Nakamura Y, Iriarte-Diaz J, Arce-McShane F, Orsbon CP, Brown KA, Eastment M, Avivi-Arber L, Sessle BJ, Inoue M, Hatsopoulos NG, Ross CF, Takahashi K Sagittal plane kinematics of the jaw and hyolingual apparatus during swallowing in Macaca mulatta. Dysphagia 2017, doi: 10.1007/s00455-017-9812-4. (査読有)

[学会発表](計 7 件)

1) Orsbon CP, Nakamura Y, Palmer SE, Ross CF: Visualizing large datasets of primate hyolingual feeding behavior in low dimensions. Society for integrative and Comparative Biology Annual Meeting 2016, Portland, USA, 2016.1.3-7.

2) Takahashi K, Nakamura Y, Arce-Mcshane FI, Sessle B, Inoue M, Hatsopoulos NG, Ross CF. Spectral interactions between the primary motor cortex and the primary somatosensory cortex around the swallow onset during natural feeding of macaque monkey. The Dysphagia Research Society 24th Annual Meeting, Tucson, USA, 2016.2.25-27.

3) Nakamura Y, Takahashi K, Brown KA, Arce-McShane FI, Hatsopoulos NG, Ross CF:

Spectral profiles of local field potentials of somatosensory and motor cortices during feeding. Society for Neuroscience Satellite symposium, Chicago, USA, 2015.11.16.

4) Best MD, Nakamura Y, Kijak NA, Allen MJ, Lever TE, Hatsopoulos NG, Ross CF, Takahashi K: Semiautomatic marker tracking of tongue positions captured by videofluoroscopy during primate feeding. 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Milano, Italy, 2015.8.25-29.

5) Nakamura Y, Takahashi K, Arce-McShane F, Inoue M, Ross C: Features of swallowing related parameters in a kinematic study of feeding in the macaque. The Dysphagia Research Society 23rd Annual Meeting. Chicago, USA, 2015.3.12-4.

6) Takahashi K, Nakamura Y, Nicholas Hatsopoulos, Callum F Ross: Phase dynamics of beta oscillations in orofacial part of the primary motor cortex around swallowing during natural feeding behavior. The Dysphagia Research Society 23rd Annual Meeting. Chicago, USA, 2015.3.12-4.

7) Takahashi K, Nakamura Y, Nicholas Hatsopoulos, Callum F Ross: Uncoupled dynamics of magnitude and phase of beta oscillations in Mio during feeding behavior. Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2014.11.18.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 由紀 (NAKAMURA Yuki)
新潟大学・医歯学系・助教
研究者番号: 70452779

(2) 研究分担者

井上 誠 (INOUE Makoto) H26-27 年度
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 303131

早崎 治明 (HAYASAKI Haruaki)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号: 60238095