

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20220

研究課題名(和文) 咽頭電気刺激による嚥下および呼吸中枢の協調性の改善に関する研究

研究課題名(英文) Neural mechanisms of coordination between swallowing and respiration due to the effect of stimulation to the larynx

研究代表者

杉山 庸一郎 (Sugiyama, Yoichiro)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50629566

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：咽頭電気刺激による嚥下および呼吸中枢への作用と嚥下と呼吸の協調性に関する制御機構を解明するため、嚥下中枢と呼吸中枢が共有される領域を検討した。まず、呼吸中枢のなかで、呼吸調節に重要な領域である傍顔面神経核呼吸ニューロン群に注目し、その嚥下生成および制御への関与を検討した。そこで、この領域は嚥下制御にも貢献していることが示された。また、咽頭電気刺激による嚥下、呼吸中枢制御を検討するため、経皮的頸部電気刺激による呼吸リズム、嚥下惹起性への影響を検討した。

研究成果の概要(英文)：We first examined the contribution of the respiratory neurons in the parafacial respiratory group in the medulla, which can control the expiratory phase of breathing, to the swallowing regulation, in order to assess whether the respiratory neuronal networks could participate in the swallowing central pattern generation. In addition, we tested for effects of electrical stimulation of the neck to the swallowing reflexibility as well as respiratory rhythmogenesis. Consequently, our data suggested that the neurons of the parafacial respiratory group may contribute to the regulation of swallowing and that the surface electrical stimulation of the neck could modulate the swallowing central pattern generator in the medulla resulting in improvement of the laryngeal sensation to elicit swallowing.

研究分野：喉頭科学

キーワード：喉頭 嚥下 電気生理学

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に伴い高齢者の嚥下性肺炎が問題となっている。高齢者の嚥下には特徴がある。それは呼気の後半、あるいは吸気相で嚥下が起こることである。これは呼吸と嚥下の神経ネットワークの機能低下により呼吸と嚥下の関係が変化するからである。

この非協調性の改善のために健常高齢者へ予防医学としての咽喉頭電気刺激デバイスの可能性を探る。本研究は近年行われている脳梗塞後のリハビリに咽喉頭刺激を利用した治療とは根本的に異なり、健常高齢者の潜在的嚥下性肺炎を防ぐことが目的である。それはすなわち今後起こるであろう超高齢化社会において、医療経済的にも大きな影響を及ぼす可能性を秘める。そのためには咽喉頭電気刺激が呼吸神経ネットワークの可塑性を制御し嚥下と呼吸の協調性の改善に有用であるという理論的根拠が必要である。つまり咽喉頭電気刺激による嚥下および呼吸中枢の相互関係を証明しなければならない。そして呼吸神経ネットワークは脳幹に広く分布するため嚥下と呼吸の相互関係に強く関わる領域およびそのニューロンを同定することは必須である。

## 2. 研究の目的

高齢者の死亡率第3位である肺炎は嚥下性肺炎がその大きな要因である。加齢に伴う潜在的な嚥下障害を予防することが出来れば肺炎による死亡を減少させ、高齢者の医療費削減に大きく寄与する。加齢に伴う嚥下機能低下は咽喉頭感覚低下や嚥下筋の筋力低下だけでなく、嚥下と呼吸リズムの不適合が加齢により生じることが原因である。本研究の目的は嚥下と呼吸の協調性の成因を究明し、その機能低下が咽喉頭電気刺激により改善することを示すことである。

## 3. 研究の方法

嚥下と呼吸の協調性について検討するために、呼吸中枢の嚥下への関与を検討した。そこで、呼吸中枢のなかで、呼吸調節に重要な領域である傍顔面神経核呼吸ニューロン群に注目し、その嚥下生成および制御への関与を検討した。除脳非動化モルモットを用いて、呼吸、嚥下記録のために横隔神経、反回神経の記録を行った。また、嚥下を惹起するために上喉頭神経に電極を留置し、電気刺激により嚥下を誘発した。加えて反回神経電気刺激により咳を誘発した。傍顔面神経核呼吸ニューロンの呼吸時活動、嚥下、咳時活動を記録した。また、その分布についても検討した。さらに、傍顔面神経核呼吸ニューロン群の嚥下生成に関する役割を検討するために、傍顔面神経核呼吸ニューロン群の吻側端あるいは尾側端切断時の呼吸、嚥下活動の変化についても検討した。

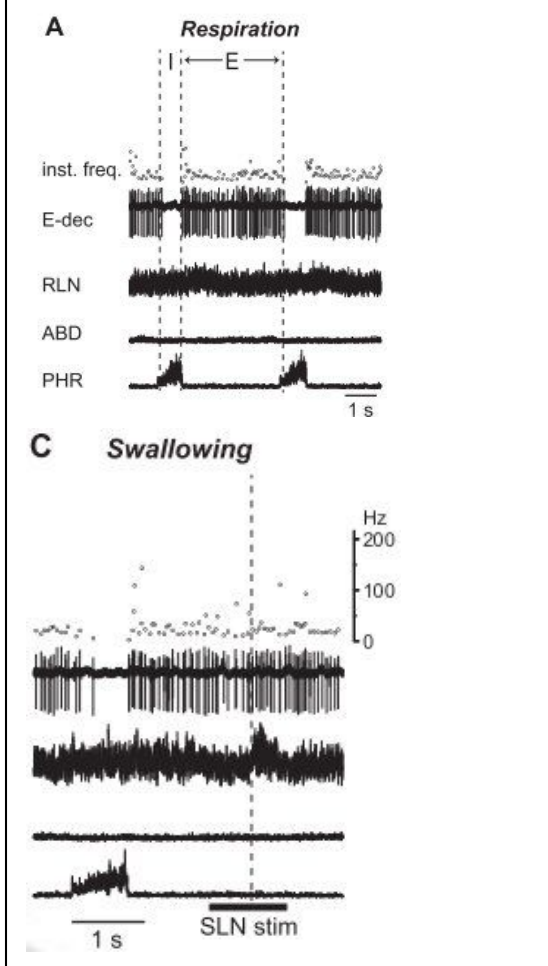
また、嚥下及び呼吸中枢において外的刺激に対する修飾の有無やその程度を解析するために、経皮的電気刺激による嚥下惹起性および呼吸制御について検討を行った。さらに経皮的電気刺激による嚥下中枢への影響を調べるために嚥下関連ニューロン活動を解析した。除脳非動化モルモットを用い、経皮的に干渉波電気刺激を行った。上喉頭神経電気刺激による嚥下惹起性が干渉波電気刺激により変化するかどうかを検討した。次に延髄孤束核を抑制した際の干渉波電気刺激の効果を検討した。最後に嚥下中枢の嚥下関連ニューロンの活動を記録し、干渉波電気刺激による応答を解析した。

## 4. 研究成果

傍顔面神経核呼吸ニューロンは嚥下、咳時に活動性を変化させ、嚥下生成に関与する可能性が示唆された。この研究により延髄呼吸中枢の嚥下制御機構の一端が解明されることとなり、呼吸神経ネットワークの機能の一端が明らかになった。呼吸中枢における嚥下の

制御様式の全貌が解明されたわけではないので、嚥下と呼吸の相互関係に最も重要な役割を担っている領域の特定には至っていないが、傍顔面神経核呼吸ニューロン群より尾側の領域で主に嚥下運動パターン生成が行われている可能性は示唆された。(図1)

図1  
傍顔面神経核呼吸ニューロンの呼吸、嚥下時活動(Sugiyama et al. 2015, Fig. 2より抜粋)



また、経皮的干渉波電気刺激により嚥下惹起性が改善する可能性が示唆され、それは延髄孤束核を経由した刺激伝達経路であること、嚥下中枢の活動性を少なくとも一部は変化させることが示された。この結果により、咽頭喉頭電気刺激は経皮的干渉波電気刺激装置により効率的に感覚入力として刺激されることが明らかになった。また、今回の刺激法では呼吸リズムに著名な変化はきたさず、

嚥下惹起遅延に対する治療としての有用性を示唆する結果となった。嚥下、呼吸の同調性の検討という点からも干渉波電気刺激は有用な可能性があり、また、脳幹領域においても延髄嚥下中枢の中核領域だけでなく、傍顔面神経核呼吸ニューロンを含む呼吸中枢への関与についても検討する必要性を示す結果となった。

## 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4件)

Umezaki Toshiro, Sugiyama Yoichiro, et al. Supportive effect of interferential current stimulation on susceptibility of swallowing in guinea pigs. *Experimental Brain Research* (in revision)

Hashimoto Keiko, Sugiyama Yoichiro, et al. Activity of swallowing-related neurons in the medulla in the perfused brainstem preparation in rats. *the Laryngoscope* (accepted), 査読あり, 2018.

Mukudai Shigeyuki, et al. Expression of Sex Steroid Hormone Receptors in Vagal Motor Neurons Innervating the Trachea and Esophagus in Mouse. *Acta histochemica et cytochemica*, 査読あり, 49(1), 2016, 37-46

Sugiyama Yoichiro, et al. Role of the retrotrapezoid nucleus/parafacial respiratory group in coughing and swallowing in guinea pigs. *Journal of neurophysiology*. 査読あり, 114(3), 2015, 1792-805.

〔学会発表〕(計 10件)

Sugiyama Yoichiro. The contribution of the retrotapezoid nucleus/parafacial respiratory group to the regulation of coughing and swallowing in guinea pigs. 13<sup>th</sup> Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2015

杉山庸一郎、脳神経ネットワークによる嚥下制御機構、日本嚥下医学会、2016

杉山庸一郎、傍顔面神経核呼吸ニューロン群における咳、嚥下時活動、日本喉頭科学会、2016

杉山庸一郎、モルモット傍顔面神経核呼吸ニューロン群における咳、嚥下制御機構、日本耳鼻咽喉科学会、2016

杉山庸一郎、干渉波電気刺激による嚥下惹起性の改善に関する検討、日本嚥下医学会、2017

杉山庸一郎、嚥下を制御している脳のしくみ～脳幹の神経ネットワークを中心に～、東北摂食嚥下リハビリテーション研究会、2016

杉山庸一郎、モルモット嚥下関連ニューロンにおける干渉波電気刺激による応答、日本気管食道科学会、2017

杉山庸一郎、発声・嚥下の脳幹における中枢処理機構、日本喉頭科学会、2018

杉山庸一郎、嚥下セントラルパターンジェネレーターの機能に迫る多角的アプローチ、日本嚥下医学会、2018

Sugiyama Yoichiro, Effects of Chemical Stimulation of the Parabrachial Nucleus on Vocal Motor Regulation in Guinea Pigs, Combined otolaryngology spring meetings, 2017

〔図書〕(計 1件)

杉山庸一郎、延髄の嚥下中枢と central

pattern generator、摂食嚥下障害リハビリテーション ABC、2017、全日本病院出版会〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山 庸一郎 (SUGIYAMA, Yoichiro)  
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  
研究者番号: 50629566

(2) 研究分担者

なし

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし

研究者番号:

(4) 研究協力者

なし