

令和元年6月22日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05522

研究課題名(和文) 摂食運動に関わる咀嚼と嚥下の機能連関

研究課題名(英文) Functional interaction of neural mechanism between chew and swallow

研究代表者

井上 誠 (Inoue, Makoto)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：00303131

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト実験では、咽頭電気刺激が大脳皮質下行路に長期増強効果を示すことを明らかにした。咀嚼実験では、指示咀嚼により嚥下運動の負荷が増加すること、同じ食品を摂取する際の咀嚼時間は個人の咀嚼能力に依存せず、咀嚼時の食塊移送や唾液分泌量、食習慣に依存するものであることを示した。動物実験においては、嚥下運動時に三叉神経反射は有意に抑制されることが明らかにした。さらに嚥下誘発に直接かわる末梢の受容体について、機械受容器としてENaC、炭酸受容体としてASIC3、温度感受性・酸感受性受容体としてTRPV1がそれぞれ異なったメカニズムで嚥下誘発に関わることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

嚥下運動は、単なる咽喉頭への末梢刺激がもたらす防御反射ではなく、食品摂取のための消化管活動、これに伴い幸福感などを得るという意味では高次脳機能に深くかかわるものである。食品は口から入り咀嚼を経た後に嚥下にいたる。口腔機能や高次脳機能によって制御を受ける咀嚼運動と嚥下運動との機能的連関を明らかにすることは、摂食嚥下運動全体の理解や摂食嚥下障害患者に対する治療的アプローチを考えていくうえでも意義深い。さらに、嚥下反射誘発に関わる複雑な末梢の受容機構を知ることは、摂食嚥下障害患者の安全な食事摂取のための食品開発における重要な手掛かりとなると期待する。

研究成果の概要(英文)：We found that continuous pharyngeal electrical stimulation induces long-term facilitation on the swallow related cortical neural network in humans. In addition, chewing behaviors differ among several chewing tasks in that voluntary chewing changes the oral transport in a process of bolus formation and increases pharyngeal swallowing duration, which suggests that difference in individual chewing performance does not affect chewing duration in a certain range of bolus condition but depends on the saliva flow. In animal studies, we demonstrated that jaw opening reflex responses are inhibited during swallow, and modulation of neural excitability may occur in the brainstem. We also found that mechanical, carbonated water and proton evoked swallow are induced by activation of epithelial sodium channel (ENaC), acid sensing ion channel 3 (ASIC3) and transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), respectively.

研究分野：口腔生理学

キーワード：咀嚼 嚥下 歯科 リハビリテーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全身疾患をもつ要介護高齢者の多くは様々な要因で嚥下機能に障害をもつ。加齢による認知機能の低下、脳卒中の後遺症などを伴う嚥下障害では、唾液や食物の飲み込みが困難になるため、普通の食事を摂るのが非常に困難になるだけでなく、それらが誤って気管に入ることによって窒息や誤嚥性肺炎を引き起こすこととなり、死に直結する問題となる。しかし、多くの患者は確かな診断を下されることなく、誤嚥を回避するために胃瘻などの非経口的栄養摂取を余儀なくされ、口から食べる機会を奪われてしまっている(平成25年中央社会保険医療協議会 総会)。嚥下障害の臨床の推進を阻む要因のひとつに、咀嚼・嚥下を含む摂食機能の正常な神経制御機構ならびに障害の病態理解の不足がある。摂食機能は複雑な神経制御を受けており、ことに嚥下運動は、意識せずとも日常的に食品や唾液の刺激で反射的に誘発される一方で、随意的にも(自らの意志で)引き起こすことが可能であり、さらに口腔内へ与えた機械・味覚刺激などにより、嚥下開始のタイミングや運動パターンが変調を受けるなど、咀嚼・嚥下の制御機構は生体内で最も複雑であるとされている。

我々は、これまで生理学・神経解剖学的研究を推進し、口腔内への味覚刺激が随意性嚥下に促進効果をもたらすこと、嚥下時には口腔内の中枢への入力を遮断して円滑な運動を遂行するための神経活動の優先順位が存在すること、嚥下運動誘発の個人差は脳幹に存在する嚥下のパターン発生源とよばれる神経集団活動性の差によるものであること、食品の違いは嚥下時の関連筋活動、舌圧、食塊の咽頭通過に影響をもたらす、食塊を飲み込む時の食塊物性は必ずしも一定の条件をもたないことなど、咀嚼と嚥下に関連する神経制御機構や嚥下中枢と咀嚼機能との相互作用を、ヒトおよび動物実験により明らかにしてきた。しかし、口腔機能や咀嚼機能と嚥下運動との相互作用の重要性は、臨床現場においてはあまり理解されていない。2013年に、嚥下障害者に提供されるべき特別食の名称統一を図り、その物性条件を明確化するために、日本摂食嚥下リハビリテーション学会から「嚥下調整食分類 2013」が提示されたが、口腔機能評価やこれに基づいて提供されるべき食品の基準については詳細な記載がない。さらに、これまでの基礎・臨床研究は咀嚼運動と嚥下運動をそれぞれ単独の運動として研究対象とした報告がほとんどである。

一方、高齢者の死亡原因の第3位とされる肺炎の多くは唾液などの分泌物が原因となる誤嚥性肺炎といわれている。唾液は無意識のうちにはほぼ反射的に惹起された嚥下によって処理される。我々は、これまでの研究において唾液による嚥下反射誘発条件は個人によって異なり、その差は脳幹の神経活動に依存することを示唆する結果を得た。また、唾液嚥下に関わるのは機械受容器ではなく、唾液に含まれる水分子による化学刺激であることも明らかにしてきた。日常の口腔ケアによる刺激が口腔内の衛生状態の改善だけでなく、嚥下反射や咳嗽反射などの生体防御機構の向上、すなわち反射閾値の低下につながるということが示唆されていることから、口腔ケアなどによる継続した口腔・咽頭への末梢刺激は嚥下に関連した神経可塑性変化を生むことが期待される。

2. 研究の目的

- 1) 口腔と嚥下の相互作用：咀嚼運動に関わる運動出力または口腔感覚と嚥下中枢との関係
- 2) 嚥下中枢神経活動が口腔機能にもたらす影響：下位脳幹に存在する嚥下中枢や嚥下運動に関わる上位脳の活動が三叉神経系の感覚入力や口腔感覚の認知に与える影響の解明
- 3) 口腔・咽頭刺激が嚥下中枢にもたらす長期効果：摂食に関連する感覚刺激の長期効果としての咀嚼・嚥下に関連する神経可塑性変化の評価

3. 研究の方法

ヒト実験

咀嚼を中心とした顎口腔顔面領域の機能が、嚥下誘発に関わる末梢刺激やその認知との間にもどのような相互作用をもつか検討する。

- 1) 被験者；健康成人
- 2) 試験食は固形食品として、自由咀嚼・嚥下をタスクとした際の筋電図等を記録し、食塊条件の違いによる咀嚼様式、唾液分泌、嚥下時の食塊位置、嚥下時の食塊性状、嚥下運動誘発までの時間経過の違いを比較する。次に、条件咀嚼を与えることによって嚥下反射誘発までの過程がどのように変化するかを調べる。
- 3) 口腔へ化学・機械刺激を長期的に与えた際の嚥下運動や大脳皮質誘発性筋電位の変化を調べる。

動物実験

嚥下運動誘発に関わる末梢の神経路として上喉頭神経、大脳皮質の嚥下野(島皮質)、脳幹の嚥下CPGがある。これらの要素をターゲットとして、いずれの神経系がその相互作用に関わるかを解明する

- 1) 全身麻酔下の成熟ウサギまたはラット使用
- 2) 嚥下反射誘発に関わる末梢(上喉頭神経)ならびに上位脳(島皮質)の連続電気刺激に三叉神経誘発性開口反射ならびに脳幹内三叉神経活動がどのように変調するかを調べる。
- 3) 末梢感覚からの入力を受け起動神経群と呼ばれる延髄孤束核、または嚥下関連運動神経への出力を行い切替神経群と呼ばれる疑核周囲の延髄腹外側部へ逆行性トレーサーを注入した後

に、三叉神経核内または三叉神経核からの投射を受けるニューロンをラベリングして、嚥下のCPGからいかなる様式で開口反射路もしくは上行する神経路への投射が認められるかについて検索する。

4) 末梢性嚥下に関わる受容機構を明らかにする目的で、種々の薬物を投与した際の嚥下誘発ならびにその運動パターンを比較する。

5) 長期刺激に伴い嚥下誘発が順応していることが知られていることから、いずれの末梢刺激が嚥下反射誘発の順応に関与するのかを明らかにする。順応が末梢レベル、中枢レベルのいずれかで起きているかを確認するために受容体の直接刺激と末梢神経電気刺激で比較する。さらに、受容体レベルの順応であることが示唆された場合、刺激に伴う末梢の血管透過性の変化を期待して、咽喉頭部の浮腫の程度と嚥下誘発回数との関係を明らかにする。

4. 研究成果

(1) ヒト実験では、過去に申請者らが、咀嚼運動が嚥下反射誘発を遅延させることを発見した実験を発展させて、10分間の刺激後に長期効果(随意嚥下回数の増加)を見出した(図1)。

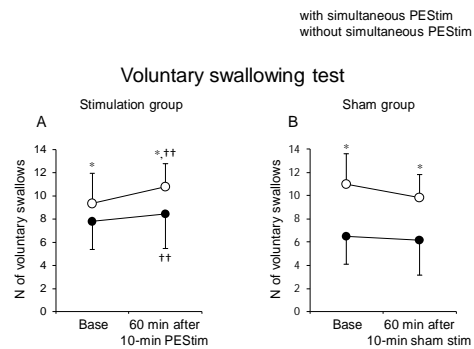
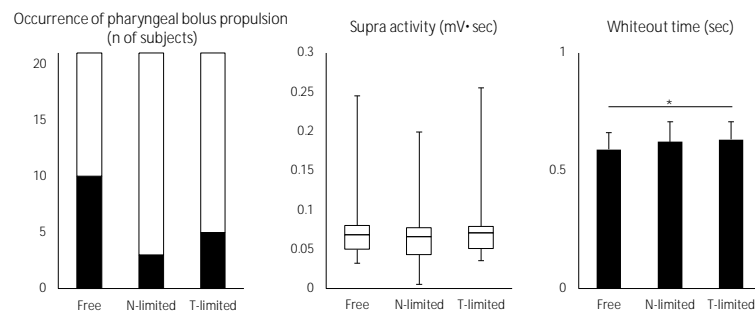


図1. 10分間の咽頭刺激後(Stimulation group)の随意嚥下回数. 刺激60分後には、随意嚥下回数(without simultaneous PES)のみならず、刺激しながらの随意嚥下回数(with simultaneous PES)にも増加が認められる。刺激なし群は嚥下回数に変化が認められない。

(2) 種々の咀嚼条件が運動様式にどのような違いをもたらすかについて自由咀嚼、時間規定咀嚼、回数規程咀嚼などを設定しても咀嚼時の咬筋活動には大きな違いはないものの、食塊形成や食塊移送はお互いに異なり、続く嚥下運動は自然咀嚼の時が最もその負荷が小さいことを明らかにした(図2)。

図2. 各種条件咀嚼(自由、回数規定、時間規定咀嚼)時の咀嚼中の食塊咽頭流入確率(左)、嚥下時舌骨上筋群活動(中)、嚥下内視鏡におけるホワイトアウト時間の違い. 回数や時間規定という条件付けは、嚥下前の食塊移送や嚥下咽頭期の活動時間に影響をもたらした。



(3) 同じ食品を摂取する際には、食品の硬さ、凝集性、付着性はそれぞれ異なる変化をしながら嚥下に適した物性になる。咀嚼時間は個人間で大きく異なるが、それは咀嚼能力に依存するのではなく、咀嚼時の食塊移送や食習慣に依存するものであることが示唆される基礎データを得た。従来考えられていた硬さ、凝集性、付着性は咀嚼中の嚥下誘発のトリガー条件とはならないこと、若年健常者においては刺激時唾液分泌量やこれに伴う食塊の流れに関連した口腔内のイベントが嚥下誘発に重要な条件となる可能性があることを示した(図3)。

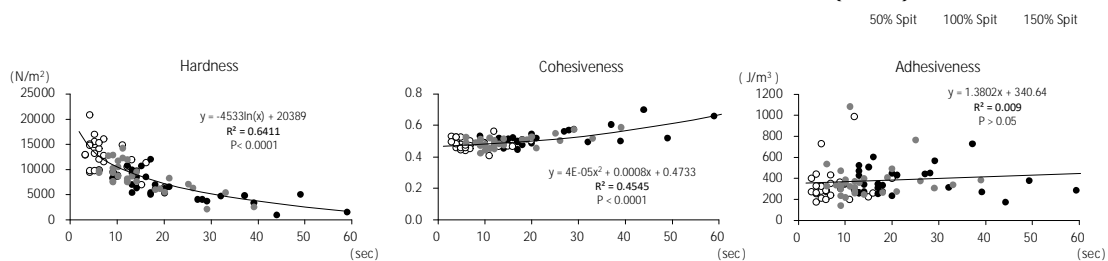
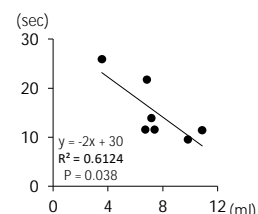
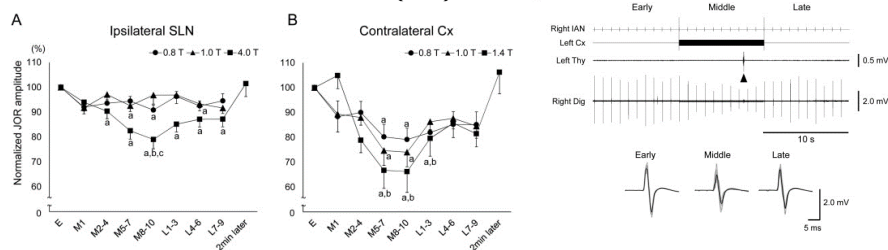


図3. 米飯摂取時の咀嚼時間(横軸)と食塊の硬さ(左)、凝集性(中)、付着性(右)の変化. 硬さや凝集性は個人によらず咀嚼時間に依存していることが分かる。また、嚥下時(100%Spit)の各物性値は個人間で大きく異なっている。咀嚼時間と刺激時唾液分泌量との関係(下). 健常者の咀嚼時間を決めているのは、唾液分泌かも知れない。



(4) 動物実験においては、嚥下運動誘発に関わる末梢の神経路として上喉頭神経、大脳皮質の嚥下野(島皮質)誘発性の嚥下時の三叉神経反射(開口反射、閉口反射)の振幅を比較し、いずれの嚥下時にも三叉神経反射は有意に抑制されることが明らかとなった(図4)。

図4. 嚥下誘発のための上喉頭神経(A)ならびに島皮質(B)刺激時の開口反射の変調(右). いずれも刺激中は反射応答が抑制されている. 刺激中の開口反射応答の変化(左). 同じ嚥下反射誘発のための刺激強さを比較すると、皮質刺激(B)の方が末梢刺激(A)よりも抑制効果が高い.



(5) 嚥下誘発に直接かかわる末梢の受容体について精査を加え、機械受容体として ENaC (上皮性ナトリウムチャンネル), 炭酸受容体として ASIC3 (酸感受性陽イオンチャンネル), 温度感受性・酸感受性受容体として TRPV1 がそれぞれ異なったメカニズムで嚥下誘発に関わること(図5), また酸の長期暴露による嚥下の順応には酸刺激に伴う末梢の血管透過性が上昇して浮腫をもたらす可能性があることを示した(論文未投稿)。

一方、ヒト実験では、咀嚼に伴う高次脳への影響を検証するにいたっていない。動物実験においては、中枢神経活動の変調の定量的評価を行っている最中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

- 1) Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Hamdy S, Inoue M: Cold thermal oral stimulation produces immediate excitability in human pharyngeal motor cortex. *Neurogastroenterol Motil*, 30(10):e13384. 2018.10, doi: 10.1111/nmo.13384.
- 2) Suzuki T, Yoshihara M, Sakai S, Tsuji K, Nagoya K, Magara J, Tsujimura T, Inoue M: Effect of peripherally and cortically evoked swallows on jaw reflex responses in anesthetized rabbits. *Brain Res*, 1694:19-28, 2018.9, doi: 10.1016/j.brainres.2018.05.002.
- 3) Takeishi R, Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Hayashi H, Hori K, Inoue M: Effects of pharyngeal electrical stimulation on swallowing performance. *PLoS One*, 2018 Jan 2;13(1):e0190608. doi: 10.1371/journal.pone.0190608.
- 4) Iizumi T, Magara J, Tsujimura T, Inoue M: Effect of body posture on chewing behaviours in healthy volunteers. *J Oral Rehabil*. 2017 Nov;44(11):835-842. doi: 10.1111/joor.12555.
- 5) 井上 誠: 摂食嚥下障害に対する電気刺激療法. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 54 巻, 672-675, 2017 年.
- 6) Tsujimura T, Suzuki T, Yoshihara M, Sakai S, Koshi N, Ashiga H, Shiraishi N, Tsuji K, Magara J, Inoue M: Involvement of hypoglossal and recurrent laryngeal nerves on swallowing pressure. *J Appl Physiol* (1985), 124(5):1148-1154, 2018.1, doi: 10.1152/jappphysiol.00944.2017.
- 7) Tsujimura T, Sakai S, Suzuki T, Ujihara I, Tsuji K, Magara J, BJ Canning, Inoue M: Central inhibition of initiation of swallowing by systemic administration of diazepam and baclofen in anesthetized rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017.

[学会発表](計25件)

- 1) Yoshihara M, Tsujimura T, Inoue M: Continuous laryngeal TRPV1 activation modulates swallowing initiation in anesthetized rats. The 9th FAOPS congress in conjunction with the 96th Annual meeting of the Physiological Society of Japan, Kobe Convention Center (Kobe), Japan, 2019.3.28-29.
- 2) Magara J, Watanabe M, Tsujimura T, Inoue M: Exploring the effects of thermal tongue stimulation on cortical excitability in the human pharyngeal motor pathways. *Dysphagia Research Society (DRS) 27th Annual Meeting*, Wyndham San Diego Bayside (San Diego), USA, 2019.3.7-9.
- 3) Tsujimura T, Inoue M: Hypoglossal and recurrent laryngeal nerves are involved in swallowing pressure generation in anesthetized rats. *Neuroscience 2018*, San Diego Convention Center (San Diego), USA, 2018.11.3-7.
- 4) Yoshihara M, Suzuki T, Nagoya K, Tsujimura T, Inoue M: Modulation of initiation of swallows evoked by continuous laryngeal TRPV1 activation in anesthetized rats. *Neuroscience 2018*, San Diego Convention Center (San Diego), USA, 2018.11.3-7.
- 5) Eri Takei, Rumiko Maeda, Magara J, Tsujimura T, Ryosuke Takeishi, Inoue M: Influence of age on

eating behaviors and bolus properties of steamed rice. 8th ESSD congress, Aviva Stadium (Dublin) Ireland, 2018.9.28-29.

6) Yoshihara M, Suzuki T, Nagoya K, Shiraishi N, Magara J, Tsujimura T, Inoue M: Effect of continuous laryngeal TRPV1 activation on initiation of swallowing in anesthetized rats. 第23回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会, 仙台国際センター(宮城県, 仙台市), 2018年9月8-9日.

7) Tsujimura T, Inoue M: Involvement of hypoglossal and recurrent laryngeal nerves on swallowing pressure, The third Japan-Korea Joint Symposium, Tohoku University (Sendai), Japan, 2018.9.7.

8) Inoue M: Latest Research on the Association Between Deglutition and Aging. Mastication and Deglutition of Geriatric Patients: Mechanisms and Practice. 2018 IADR/PER, ExCeL London (London), UK, 2018.7.25.

9) Tsujimura T, Yoshihara M, Suzuki T, Nagoya K, Inoue M: ENaC is involved in the initiation of mechanically evoked swallow. 96th General Session of the IADR, ExCel London Convention Center (London), England, 2018.7.25-28.

10) 辻村 恭憲, 辻 光順, 井上 誠: 嚥下誘発におけるカプサイシン感受性神経の役割. 第41回嚥下医学会学術講演会, 仙台市泉文化創造センター(宮城県・仙台市), 2018年2月9-10日

11) Tsujimura T, Magara J, Inoue M: Stroke Rehab: The mechanism of generation of swallowing pressure in anesthetized rats. Stroke Rehab: From No-Tech to Go-Tech, Rose Center (Christchurch), New Zealand, 2018.1.29-31.

12) Inoue M, Ashiga H, Suzuki T, Magara J, Takeishi T, Tsujimura T: How does volitional chewing affect the whole masticatory sequence? Stroke Rehab: From No-Tech to Go-Tech, Rose Center (Christchurch), New Zealand, 2018.1.29-31.

13) 阿志賀 大和, 鈴木 拓, 真柄 仁, 竹石 龍右, 辻村 恭憲, 井上 誠: 咀嚼の意識化による咀嚼および嚥下の変調について. 日本顎口腔機能学会第59回学術大会, 長崎大学良順会館(長崎県・長崎市), 2017年11月25-26日, 日顎口腔機能会誌(1340-9085)24巻2号, 印刷中, 2017.

14) 前田 留美子, 竹井絵理, 真柄 仁, 辻村 恭憲, 竹石 龍右, 井上 誠: 米飯咀嚼時の食塊形成と嚥下誘発の関係. 日本顎口腔機能学会 第59回学術大会, 長崎大学良順会館(長崎県・長崎市), 2017年11月25-26日, 日顎口腔機能会誌(1340-9085)24巻2号, 印刷中, 2017.

15) Suzuki T, Yoshihara M, Tsuji K, Magara J, Tsujimura T, Inoue M: Modulation of jaw reflex responses during peripherally and centrally evoked swallowing. Society for Neuroscience, Walter E. Washington Convention Center (Washington, DC), USA, 2017.11.11-15.

16) Inoue M: Swallowing Physiology. The 2nd Korea-Japan Dysphagia Joint Symposium, Asan Medical Center (Seoul), Korea, 2017.11.11. Abstract book 51.

17) Ashiga H, Suzuki T, Magara J, Takeishi R, Tsujimura T, Inoue M: Effect of volitional chewing on masticatory behaviors. 7th ESSD Congress, Palau dels Congressos de Catalunya (Barcelona), Spain, 2017.9.21-22.

18) Takei E, Maeda R, Magara J, Takeishi R, Tsujimura T, Inoue M: Relationship between physical condition of bolus and swallowing initiation, 7th ESSD Congress, Palau dels Congressos de Catalunya (Barcelona), Spain, 2017.9.21-22.

19) 阿志賀 大和, 鈴木 拓, 真柄 仁, 竹石 龍右, 井上 誠: 咀嚼の意識化が摂食嚥下運動に与える影響. 第23回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会, 幕張メッセ(千葉県・千葉市), 2017年9月15-16日, 日摂食嚥下リハ会抄録集: 349, 2017.

20) 鈴木 拓, 吉原 翠, 辻 光順, 真柄 仁, 辻村 恭憲, 井上 誠: 嚥下が顎反射に与える影響. 第59回歯科基礎医学会学術大会, 松本歯科大学キャンパス(長野県・塩尻市), 2017年9月16-18日.

21) 井上 誠: 嚥下運動の神経制御機構. 第18回日本言語聴覚学会教育講演, くにびきメッセ(島根県・松江市), 2017年6月24日.

22) 井上 誠: 物性の視点を超える介護食の開発は可能? 2017 美味技術学会シンポジウム, 東京ビッグサイト(東京都・江東区), 2017年6月15日.

23) Suzuki T, Sakai S, Tsuji K, Magara J, Tsujimura T, Inoue M: Effects of peripherally and centrally-evoked swallow on the jaw reflex responses. The Dysphagia Research Society 25th Annual Meeting, Hilton & Executive Tower (Portland), USA, 2017.3.2-4.

24) Suzuki T, Sakai S, Tsuji K, Magara J, Tsujimura T, Inoue M: Modulation of jaw reflex responses during peripherally and centrally-evoked swallow. International collaborative symposium on development of human resources in practical oral health and treatment, Manathai Koh Samui, (Koh Samui) Thailand, 2017.2.11-12.

25) Suzuki T, Sakai S, Tsuji K, Magara J, Tsujimura T, Inoue M: Effects of electrical stimulation of the superior laryngeal nerve and cortical swallowing areas on the jaw-opening reflex. Society for Neuroscience, San Diego Convention Center (San Diego), USA, 2016.11.12-16.

〔産業財産権〕
出願状況（計0件）

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：辻村 恭憲

ローマ字氏名：Tsujiimura, Takanori

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学系

職名：准教授

研究者番号（8桁）：00548935

研究分担者氏名：伊藤 加代子

ローマ字氏名：Ito, Kayoko

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学総合病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：80401735

研究分担者氏名：真柄 仁

ローマ字氏名：Magara, Jin

所属研究機関名：新潟大学

部局名：医歯学総合病院

職名：講師

研究者番号（8桁）：90452060

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。