

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月11日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11492

研究課題名(和文)咀嚼時の嚥下抑制機構および嚥下の中枢性制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of swallowing suppression mechanism during mastication and central control mechanism of swallowing

研究代表者

佐藤 義英 (Sato, Yoshihide)

日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授

研究者番号：20287775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ラット扁桃体中心核内側部の背内側部の連続電気刺激により、リズム的な顎運動が誘発された。上喉頭神経連続電気刺激により誘発された嚥下反射の回数は、リズム的な顎運動が生じているときは、顎運動が生じていないときに比べ、有意に減少した。また、上喉頭神経刺激開始から最初の嚥下が生じるまでの時間は、リズム的な顎運動が誘発されている間は、顎運動が生じていないときに比べ、有意に延長した。これらの結果から、扁桃体中心核誘発性の顎運動時における嚥下反射の抑制は、扁桃体中心核が嚥下中枢である孤束核を抑制することにより生じることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳辺縁系に存在する扁桃体の電気刺激により、咀嚼運動に似たリズム的な顎運動が誘発された。そして、リズム的な顎運動が生じているときは、顎運動が生じていないときに比べ、嚥下反射の回数は有意に減少した。従って咀嚼を行っている間は、嚥下が生じないように脳内で調節されていることが示唆された。本研究は、咀嚼と嚥下の関係およびその制御機構解明の一助となり、誤嚥性肺炎の予防のための基礎研究といえる。

研究成果の概要(英文)：The rhythmic jaw movements were induced by repetitive electrical stimulation of the dorsomedial part of the central amygdaloid nucleus in the rat. The number of swallowing reflexes evoked by electrical stimulation of the superior laryngeal nerve was significantly reduced when rhythmic jaw movements were occurring compared to when jaw movements were not occurring. In addition, the time from the onset of superior laryngeal nerve stimulation to the first swallowing was significantly prolonged when rhythmic jaw movement was induced compared to when jaw movement was not occurring. From these results, it is suggested that suppression of the swallowing reflex during jaw movements is caused by inhibition of the nucleus of the solitary tract which is the swallowing center.

研究分野：口腔生理学

キーワード：嚥下 顎運動 扁桃体

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

### 1. 研究開始当初の背景

嚥下は、咀嚼により形成された食塊が咽頭に送り込まれると誘発されると考えられてきた。しかし、固形食を咀嚼しているとき、食物の一部は口腔から口腔咽頭部に搬送され、口腔咽頭部に食塊が蓄積されると嚥下が誘発され、嚥下が誘発されるまでは咀嚼が続くことが明らかになった (Hiemae and Palmer, 1999; Palmer et al., 1992)。一方、咽頭部への機械的または化学的刺激は、直ちに嚥下反射を開始することがヒト (Shingai et al., 1989) や麻酔下動物 (Kitagawa et al., 2002) で報告されている。従って、嚥下は咀嚼中に抑制されている可能性が高いと考えられる。

咀嚼運動に似たリズムカルな顎運動が、以下の4つの脳部位の刺激や薬物注入により誘発されることが知られている。

(1) ラット大脳皮質顎顔面運動野の連続電気刺激 (Sasamoto et al., 1990; Satoh et al., 2011 など)。

(2) ラット扁桃体中心核や外側核の連続電気刺激 (Ohta, 1984; Sasamoto and Ohta, 1982)。

(3) モルモット中脳網様体の連続電気刺激やグルタミン酸注入 (化学刺激) (Hashimoto et al., 1989)。

(4) ラット線条体のドパミン作動薬あるいはアセチルコリン作動薬の注入 (Adachi et al., 2002; Delfs and Kelley, 1990; Kelley et al., 1989)。

これらの部位のうち、大脳皮質顎顔面運動野の連続電気刺激により誘発されたリズムカルな顎運動中に、嚥下反射は抑制されることが報告されている。この嚥下反射の抑制は、末梢感覚に影響を受けず、中枢性によるものと考えられている (Tsumijima et al., 2012)。しかし、扁桃体、中脳網様体、線条体と硬口蓋誘発性リズムカルな顎運動中に、嚥下反射がどのような影響を受けるかは全く明らかにされていない。

嚥下を制御している嚥下中枢は、延髄の孤束核と疑核の背側にある外側網様体の2つの部位からなる。孤束核は嚥下の起動部で筋活動の順序がプログラムされていると考えられている。また、外側網様体は孤束核からの入力を受け、嚥下に関連した運動ニューロンへ運動指令を送っている (Jean, 2001, 1984)。

神経変性疾患である脊髄小脳変性症の主な症状に、嚥下障害がある (Dürr et al., 1996; Kawai et al., 2009)。脊髄小脳変性症の1つである脊髄小脳失調症3型は、赤核、三叉神経脊髄路核や外側網様核などに変性が見られることが報告されている (Dürr et al., 1996; Rüb et al., 2002, 2003; Schöls et al., 2004)。

研究代表者と連携研究者らは、嚥下反射が赤核刺激により抑制されことを報告した (Satoh et al., 2015)。赤核は外側網様核 (Holstege and Tan, 1988; Hryciyshyn and Flumerelt, 1981; Shokunbi et al., 1986; Rajakumar et al., 1992; Ruigrok, 2004)、三叉神経傍核 (Pinto et al., 2007) や三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Godefroy et al., 1998) と神経連絡がある。

三叉神経傍核は口腔顔面舌領域の侵害刺激による嚥下反射の抑制に関与していることが示唆されており (Tsumijima et al., 2009)、孤束核、疑核、外側網様核へ神経線維を送っている (de Sousa Bucket et al., 2001; Caous et al., 2001)。また、三叉神経脊髄路核尾側亜核は孤束核へ神経線維を送っている (Guan et al., 1998; Menétrey and Basbaum, 1987)。しかし、三叉神経傍核、三叉神経脊髄路核尾側亜核と外側網様核の嚥下における役割は十分明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

扁桃体誘発性リズムカルな顎運動中に、嚥下反射がどのような影響を受けるか検索し、咀嚼時の嚥下抑制機構を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) ウレタンの腹腔内注入によりラットを麻酔し、気管と大腿動静脈へカニューレを挿入する。全ての実験において、実験中、動物に苦痛を与えないため、血圧と心電図が一定で、後肢の痛み刺激に対し屈曲反射が生じないレベルに麻酔深度を保つ。

(2) 顎運動記録のため、下顎骨に発光ダイオードを装着し、咬筋に筋電図用電極を装着する。

(3) 嚥下反射を記録するため、顎舌骨筋に筋電図用電極を装着する。

(4) 刺激用同芯型双極電極を扁桃体、または中脳網様体に刺入し、連続電気刺激を行い、顎運動を記録する。

(5) 嚥下反射を誘発させるため、両側上喉頭神経に電極を装着し、連続電気刺激を行う。

(6) 顎運動誘発前後と顎運動誘発中の嚥下反射の記録を行う。

(7) 扁桃体、または中脳網様体の刺激前後と刺激中の嚥下反射を記録する。

(8) 実験終了後、脳切片を作製して、ニッスル染色を行い、組織学的に記録部位と刺激部位を確認する。

### 4. 研究成果

ラット扁桃体中心核内側部の背内側部の連続電気刺激により、開口優位のリズミックな顎運動が誘発された。このリズムは、ラット一次運動野口腔顔面領域誘発性の顎運動より遅く、ラット島皮質誘発性の顎運動より速かった。上喉頭神経連続電気刺激により誘発された嚥下反射の

回数は、リズム的な顎運動が生じているときは、顎運動が生じていないときに比べ、有意に減少した。また、上喉頭神経刺激開始から最初の嚥下が誘発されるまでの時間（潜時）は、リズム的な顎運動が誘発されている間は、顎運動が生じていないときに比べ、有意に延長した。扁桃体中心核外側部ではリズム的な顎運動は誘発されにくく、扁桃体中心核内側部より閾値は高かった。扁桃体中心核 capsular 部では顎運動は誘発されなかった。

ネコを用いた過去の論文では、扁桃体外側核の連続電気刺激により、閉口優位のリズム的な顎運動が誘発されることが報告されているが、本研究においては全く顎運動が誘発されなかった。

これらのことから、扁桃体中心核誘発性の顎運動時における嚥下反射の抑制は、扁桃体中心核が嚥下中枢である弧束核を抑制することにより生じることが示唆された。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 6 件)

Satoh Y, Takahashi M, Tsuji K. Suppression of swallowing reflex during rhythmic jaw movements evoked by stimulation of the central amygdaloid nucleus. 第5回ウインターミーティング . 2018年12月8日 . 新潟市

Satoh Y, Takahashi M, Tsuji K. Modulation of swallowing reflex during rhythmic jaw movements evoked by stimulation of the central amygdaloid nucleus. 第60回歯科基礎医学会学術大会 . 2018年9月5日~9月7日 . 福岡市

Satoh Y, Ishizuka K, Takahashi M. Modulation of swallowing reflex by stimulation of the amygdaloid nucleus. 96th General Session & Exhibition of the IADR . 2018年7月25日~7月28日 . London

Satoh Y, Ishizuka K, Takahashi M, Iwasaki S. Analysis of rhythmic jaw movements induced by electrical stimulation of the amygdaloid nucleus in the rat. 第94回日本生理学会大会 . 2017年3月28日~3月30日 . 浜松市

Satoh Y, Ishizuka K, Takahashi M, Iwasaki S. Rhythmic jaw movements induced by repetitive electrical stimulation of the amygdaloid nucleus in the rat. 第58回歯科基礎医学会学術大会 . 2016年8月24日~8月26日 . 札幌市

Satoh Y, Ishizuka K, Takahashi M, Iwasaki S. Analysis of rhythmic jaw movements induced by repetitive electrical stimulation of the amygdaloid nucleus in the rat. 第39回日本神経科学大会 . 2016年7月20日~7月22日 . 横浜市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6．研究組織

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：井上 誠

ローマ字氏名：(INOUE Makoto)

研究協力者氏名：辻村 恭憲

ローマ字氏名：(TSUJIMURA Takanori)

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。