

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：21502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09849

研究課題名(和文) 噛むと飲むの交差点：神経基盤の解明と嚥下障害治療への応用

研究課題名(英文) Crossroad between Chewing and Drinking: Elucidation of Neural Substrates and Application to Treatment of Dysphagia

研究代表者

齋藤 和也 (Saitoh, Kazuya)

山形県立米沢栄養大学・健康栄養学部・教授

研究者番号：20301997

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：咬合・咀嚼から嚥下への円滑な変換のための重要な神経基盤として、咀嚼筋筋紡錘から三叉神経中脳路核を經由し後脳網様体にいたる経路に着目した。中脳へのアクセスのしやすさからアカハライモリを実験モデルに使用した。下顎神経に加えた電気刺激に対する中脳および後脳の光信号を、フラビン蛋白による内因性蛍光を利用した脳機能イメージングにより記録した。

後脳領域からは光応答が得られたものの、中脳視蓋からは十分な応答を得ることができなかった。アカハライモリの三叉神経中脳路核の細胞密度が低く、脳イメージングに必要な蛍光量が得られなかったのかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

誤嚥の原因として、咀嚼した食塊を適切なタイミングで咽頭に移送し嚥下運動に移行できない症例がある。従来、このような所見は、咽頭粘膜における感覚受容の低下や嚥下関連筋の収縮力の低下と解釈されることが多かった。本研究では新たに咀嚼運動に伴う体性感覚フィードバックの低下の可能性を提起する。このようなフィードバック情報の伝達過程を明らかにすることで、嚥下障害の新たな病態と、それに対する治療方法の提案が可能になるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：As a critical neural basis for a smooth transition from occlusion/mastication to swallowing, we paid attention to the pathway from the muscle spindles in the masticatory muscles to the hindbrain reticular formation via the trigeminal mesencephalic nucleus. We used the Japanese fire-bellied newt (*Cynops pyrrhogaster*) as an experimental model because of its easy access to the midbrain. We recorded the optical signals of the midbrain and the hindbrain in response to the electrical stimuli applied to the mandibular nerve with the brain imaging system using endogenous fluorescence from flavin proteins.

Although we obtained neural responses from the hindbrain, no optical signal was recorded from the tectum of the midbrain where the trigeminal mesencephalic nucleus exists. A possibility is that the cell density of the trigeminal mesencephalic nucleus was too low in the *cynops pyrrhogaster* to obtain sufficient fluorescence for the brain imaging.

研究分野：神経生理学、耳鼻咽喉科学

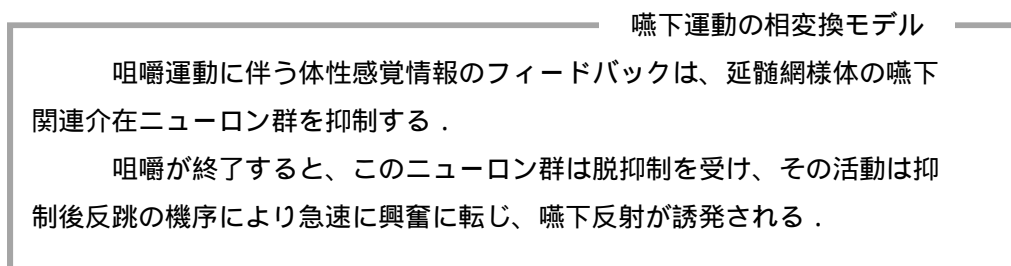
キーワード：嚥下 アカハライモリ 三叉神経中脳路核 脳機能イメージング

1. 研究開始当初の背景

我が国は超高齢社会が進み誤嚥性肺炎が死因の上位を占めるようになってきています。嚥下機能低下や誤嚥をもたらす原因は、加齢、脳血管障害、神経変性疾患など多岐にわたります。これらの誤嚥につながる嚥下動態の変化としては、多くの症例で嚥下反射の惹起遅延が報告されています。したがって咬合・咀嚼から嚥下反射への円滑な移行のための神経基盤を明らかにすることは健康寿命を延ばすための方策として、喫緊の課題といえます。

一旦嚥下反射が開始して以降の時間経過はほぼ中枢性にプログラムされていて容易に変更が利きません。しかし咀嚼が終了してから嚥下反射が開始するまでの時間が遅延しないようにできれば、嚥下機能向上に寄与できるかもしれません。そのために申請者は、嚥下関連の介在ニューロン群や運動ニューロン群の背景活動を嚥下反射開始前までに適切なレベルに調節することが一つの解決策であると考えてきました。

申請者らはこれまでに、咀嚼または咬合時に生じる体性感覚が中枢神経系へフィードバックされることにより、嚥下関連ニューロンの背景活動レベルを調節し、咀嚼(嚥下準備相)から嚥下反射(嚥下咽頭相)への移行(嚥下運動の相変換)を実現している可能性を示してきました(岳田 & 齋藤, 2015; Takeda & Saitoh, 2016; Yoneda & Saitoh, 2018)。そして、より具体的な神経機序として、次の2段階からなるモデルを提案しています。



しかしこれまでの、この嚥下運動の相変換モデルを十分に支持できるだけの具体的な神経回路や情報伝達様式を明らかにできていません(図1)。

逆に、このモデルの妥当性を神経生理学および神経解剖学的知見にもとづいて明らかにできれば、嚥下反射開始が遅れがちな誤嚥患者に対し、科学的リハビリテーションを考えるうえで極めて有用であると考えられます。

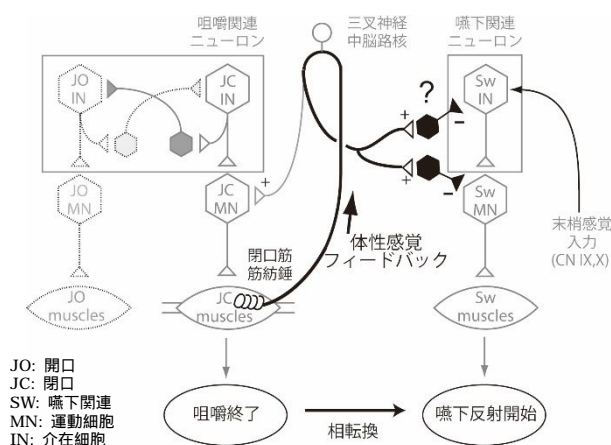


図1 嚥下運動相変換モデル

2. 研究の目的

本研究課題では、図1に示した嚥下運動相変換モデルの実験的検証を行います。咀嚼運動と嚥下反射はそれぞれ単独に開始・実行・終了することが可能ですから、基本的には別の運動ととらえることができます。しかし、一連の摂食嚥下運動が実行される際に、咀嚼と嚥下反射の開始のタイミングが独立に決定されることになれば、容易に誤嚥や窒息が発生するでしょう。したがっ

て、咀嚼を停止させた後に厳密な時間間隔で嚥下反射を開始させるための何らかの感覚信号が必要なはずですが、しかしながら、そのように大事なタイミングは、日常生活において殆どの場合、無意識下で決定され実行に移されます。このことは、タイミングのきっかけを与える感覚信号もまた普段意識に上ることの少ない感覚であることを示唆します。味覚や嗅覚のように意識しやすい感覚も、このタイミングを調整するのにはある程度貢献している可能性はありますが、主体になるのはやはり体性感覚であろうというのが申請者の考えであり、前述の嚥下運動相変換モデルはこの考えが反映されたものです。しかしこれまでのところ、どのような体性感覚情報がこの役を担っているのかは不明です。申請者は体性感覚のなかでも特に閉口筋の筋紡錘由来の感覚に焦点をあてました。それは、咀嚼時の下顎運動制御にこの感覚が重要な役割を果たすという多くの知見が口腔生理学分野の研究によって蓄積されていることを踏まえれば、最後に咀嚼を終了し嚥下反射に切り替えるタイミングでこの閉口筋筋紡錘由来の感覚情報が活かされていない筈はないと考えたからです。

そこで本課題では、「閉口筋に豊富に含まれる筋紡錘からの体性感覚情報は、咀嚼から嚥下反射への移行のタイミングを決定するための信号として機能しているだろうか？」という問題に対して答えることを目的としています。申請者が既に報告してきたように、咀嚼なしは咬合時の感覚情報は、その後続く嚥下反射の開始に対して全体的には促進的に働くと考えられます (Takeda & Saitoh, 2016)。しかしこの感覚の情報源には筋紡錘以外にもゴルジ腱器官、歯根膜、三叉神経第二枝を介する口蓋粘膜の表在感覚など多くのものが考えられます。これらの中から、閉口筋の筋紡錘に由来する体性感覚情報に焦点をあて、その情報伝達経路ならびに嚥下運動動態への影響を調べました。

3. 研究の方法

本研究で具体的なターゲットとなる神経回路は、閉口筋に豊富に存在する筋紡錘から中脳の三叉神経中脳路核 (Vmes; 咀嚼筋からの感覚ニューロンの細胞体が局在すると考えられる) を経由して後脳の嚥下関連領域 (孤束核・疑核) に至る回路 (いわゆる Probst 束) です。そこで三叉神経中脳路核へのアプローチのしやすさから、有尾両生類アカハライモリ *Cynops pyrrhogaster* を実験動物モデルとして選び、アカハライモリの脳神経を温存した中脳 後脳摘出標本の作製方法を確認しました。この標本を用いて三叉神経第三枝の電気刺激に対する Vmes から孤束核・疑核までの活動を同一視野で光計測を実施しました。イメージングにはフラビン蛋白による内因性蛍光を利用しました。

4. 研究成果

三叉神経第三枝を電気刺激した時の中枢神経系での応答の一例を図2に示します。刺激と同側の後脳吻側の三叉神経運動核に相当すると考えられる領域 (A) と後脳尾側 (B) で明確な応答が確認されました。尾側 (B) で記録された細胞活動が嚥下関連の孤束核・疑核領域からのものであるか、あるいは三叉神経の中脳路核以外の感覚核からの応答であるかについては、今後さらなる検証が必要です。

一方、三叉神経中脳路核が存在する中脳視蓋では十分な信号は得られませんでした。アカハライモリ以外の有尾両生類においては三叉神経第三枝に含まれる線維が視蓋の表層に中脳路核の細胞体を有することが形態学的な先行研究により明らかにされています。したがってこの結果は三

又神経中脳路核のニューロンの細胞密度が低いために、光計測に耐えるだけの蛍光量が得られなかったのかもしれませんが。

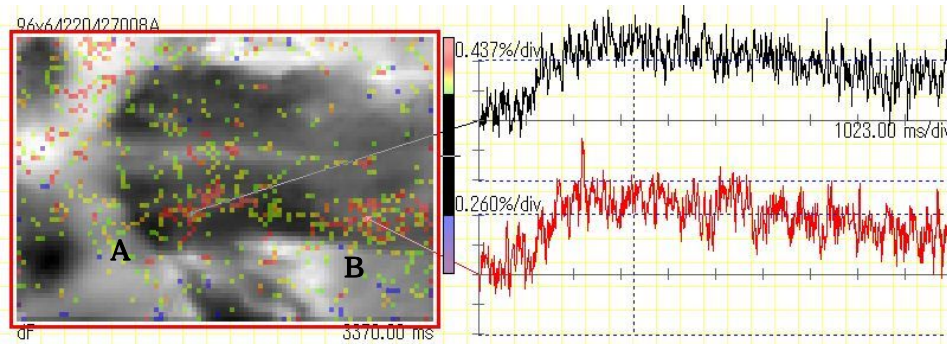


図2 アカハライモリ全脳標本における後脳吻側 (A) および尾側 (B) の神経活動

我々が提唱する嚥下運動の相変換モデル検証には、三叉神経中脳路核の機能的意義を明らかにすることが必須です。その意味からも現在までに得られた知見は不十分です。今後、実験標本の改善、イメージング技術の改良を含め研究を継続して行き、咀嚼 嚥下連関の神経基盤を明らかにして行きたいと思えます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 齋藤和也（分担）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本リハビリテーション医学教育推進機構	5. 総ページ数 249
3. 書名 耳鼻咽喉科頭頸部外科領域のリハビリテーション医学・医療テキスト	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------