

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K19120

研究課題名(和文)咀嚼・嚥下・呼吸の相互変調効果に関する神経学的解析

研究課題名(英文)The neural analysis between chewing, swallowing and respiration.

研究代表者

那小屋 公太(Kouta, Nagoya)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：10806491

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)：当初研究課題としていた実験内容が技術的に困難であったため、最終年度に実験内容を下記に変更し実験を遂行した。過去の文献より、嚥下中の喉頭感覚が喉頭閉鎖の強化に関連している可能性が考えられているが、その生理学的機序は明らかになっていない。そこで本研究は、電気刺激入力の有無やリドカイン喉頭麻酔を用い、感覚入力の有無が嚥下動態へ及ぼす影響を明らかにすることを目的に実験を行った。刺激頻度の増加やリドカイン喉頭麻酔により、誘発される嚥下反射のタイプ別割合を変化させ、また、嚥下関連筋・筋活動を延長させることがわかった。以上より、喉頭感覚の有無やその程度が、嚥下動態を変調させる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

喉頭感覚入力の有無や程度の違いが嚥下関連筋の筋活動を変調させている可能性が示唆された。このことより、喉頭に感覚入力がある状態、例えば、少量の食物を用いる直接訓練を行なっている際などの方が嚥下関連筋をより活動させ、リハビリテーションとして効果的であることが再確認された。ただ単に刺激入力を大きくし、すぐに嚥下反射を誘発させるのではなく、適度な刺激で一定時間刺激を入力した状態で誘発された嚥下反射の方がよりリハビリテーションとしては効果的な可能性があり、今後新たなリハビリテーション方法を模索する上で非常に重要となってくると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We changed the plan of this study due to the technical problem. According to the previous studies, we hypothesized that the presence and degree of the laryngeal sensation changes the swallowing function such as the frequency and the swallowing related muscle activity. However, the physiological effects

of the laryngeal sensation for the swallowing reflex are unknown. So, we analyzed the changing of swallowing by EMG recording with the stimulated frequency and the laryngeal lidocaine anesthesia. The stimulated frequency and the laryngeal lidocaine anesthesia changed the distribution of the swallowing reflex type and the swallowing related muscle activity. Thus, this study suggested that the presence and degree of the laryngeal sensation affected the swallowing function.

研究分野：嚥下

キーワード：嚥下 喉頭感覚 ラット 筋電図

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

嚥下は食物等が咽頭に流入することにより誘発される反射性嚥下と自ら唾液等を飲もうとする随意嚥下に大別される。反射性嚥下は脳幹の嚥下中枢を介して制御されているが、随意嚥下は大脳皮質からの指令を介して制御されている。ラットなどの齧歯類を用いて、上喉頭神経を電氣的に刺激することにより誘発される反射性嚥下と大脳皮質を電気刺激することにより誘発され、随意嚥下を想定し誘発される嚥下に関しては過去に様々な研究が報告されてきた。Tsujiura T et al. は上喉頭神経電気刺激により誘発される反射性嚥下中の嚥下関連筋(顎二腹筋前腹、甲状舌骨筋)の筋活動時間は大脳皮質電気刺激により誘発される嚥下のそれと比較して、顎に腹筋前腹では短縮傾向を、甲状舌骨筋では有意な延長を報告している。また、Jafari S et al. の研究により、ヒトの上喉頭神経麻酔により健常成人の嚥下中誤嚥の頻度が増加することが知られている。以上より、嚥下に対する喉頭感覚などの感覚入力の有無や大きさの違いが嚥下反射惹起の頻度や嚥下関連筋の筋活動時間などといった嚥下動態に変化を及ぼす可能性が考えられるが、その生理学的な機序に関しては明らかになっていない。

2. 研究の目的

喉頭感覚は上喉頭神経や舌咽神経支配となっており、とりわけ上喉頭神経が非常に重要である。そのため、本研究は、嚥下に対する喉頭感覚などの感覚入力(主に上喉頭神経経由)が嚥下動態に及ぼす影響を明らかにするために以下の具体的な目的を検証すべく実験を行った。

- (1) 上喉頭神経電気刺激入力の頻度の違いが誘発される嚥下反射の違いや嚥下関連筋活動に及ぼす影響を明らかにする。
- (2) 喉頭麻酔下では、誘発される嚥下反射や嚥下関連筋活動に及ぼす影響がどうかを明らかにする。
- (3) 上喉頭神経切断下では、誘発される嚥下反射や嚥下関連筋活動に及ぼす影響がどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

実験にはSD雄性ラット(250 - 300g)を用いた。ウレタン麻酔下(1.3g/kg, ip)で、頭頸部領域を切開し顎二腹筋前腹(Dig)と甲状舌骨筋(TH)を明示、記録用電極を留置し筋電図記録を行った。また、気管切開を行い呼吸状態の安定化を図った。喉頭切開も行い、分泌物の吸引や喉頭領域に対する試薬の滴下を行った。嚥下反射の誘発は、上喉頭神経(SLN)電気刺激にて行った(10~50Hz, 200 μ s)。刺激値は、30Hz、10s 刺激中に1回嚥下反射が誘発される最低の値の2倍とした。刺激プロトコルとして、1s間SLN電気刺激と1s間のresting timeを交互に60s間(つまり1s間の刺激を30回)記録した。1s間のSLN電気刺激が入力中は、喉頭等の末梢からの感覚入力を受け続けていることを想定し、resting timeは入力を受けていないことを想定している。SLN電気刺激の回数が高頻度に及ぶと電気刺激に対する神経の順応が認められ、嚥下反射が誘発されにくくなる。そのため、解析には最初の20s間(1s間の電気刺激10回)の記録のみを用いた。解析項目としては、筋電図波形から読み取れる嚥下回数、嚥下関連筋(Dig, TH)の筋活動時間を用いた。

- (1) SLN刺激頻度の違い、すなわち、感覚入力の程度の違いによる嚥下動態の変化を検証するため、刺激頻度を10Hz、20Hz、30Hz、40Hz、50Hzと設定し変化を検証した。
- (2) 喉頭麻酔として、喉頭切開部から5 μ lの2%リドカインを滴下し、滴下後2分、60分のタイミングで記録を行った。なお、刺激頻度は30Hzとした。喉頭麻酔が奏効しているかを確認するために、リドカイン滴下前、滴下後2分、60分のタイミングでフォンフライフィラメントを使用し喉頭機械刺激により誘発される嚥下反射の閾値を比較した。
- (3) 最後に、SLNを両側切断し同様のプロトコルで記録を行った。

4. 研究成果

SLN電気刺激により誘発された嚥下反射は刺激入力中に誘発されるInタイプ、刺激入力後に誘発されたOutタイプ、刺激入力の切り替わりで誘発されるTransientタイプの3種類に分類された。また、Inタイプの中でも1s間のSLN電気刺激において、最初の0.5s間で誘発される嚥下反射をIn-earlyタイプ、後半0.5s間で誘発されるものをIn-lastタイプとし解析を行った。誘発された嚥下の割合は、多くはInタイプであり、Outタイプ、Transientタイプは少数であった。

- (1) SLN刺激頻度と嚥下動態について

SLN刺激頻度を10Hz、20Hz、30Hz、40Hz、50Hzと変化させ記録を行ったところ、誘発される嚥下の回数は刺激頻度が高値になるに伴い増加した。誘発された嚥下タイプ別の割合は、10Hzで

は In タイプが半数程度(10Hz:55.56%)であったのに対して、20Hz 以上では 90%程度と高頻度であった(20Hz:95.45%, 30Hz:88.89%, 40Hz:91.14%, 50Hz:88.10%)。それに対して、10Hz のみ Out タイプの割合が高値であったが(10Hz:38.89%)、20Hz 以上では Out タイプ、Transient タイプの合計の割合は 4.5~11.9%(20Hz:4.54%, 30Hz:11.10%, 40Hz:8.85%, 50Hz:11.90%)。また、Out タイプ、Transient タイプの割合に傾向は認められなかった。In タイプの中でも高頻度刺激になると、1s 間の刺激中に 2 回や 3 回といった複数回の嚥下反射が誘発されることもあった。In タイプの中でも In-early タイプと In-last タイプの割合を比較したところ、20Hz までは In-last タイプの割合が高かったのに対して(early vs last, 10Hz:30% vs 70%, 20Hz:35.7% vs 64.3%)、30Hz 以上では In-early タイプの割合が高かった(early vs last, 30Hz:67.9% vs 32.1%, 40Hz:62.5% vs 37.5%, 50Hz:66.2% vs 33.8%)。次に嚥下関連筋(Dig, TH)の筋活動時間を刺激頻度ごとに比較した。Dig, TH とともに刺激頻度が高値になるに伴い筋活動時間の延長を示した(Dig, 10Hz:0.042s, 20Hz:0.063s, 30Hz:0.071s, 40Hz:0.073s, 50Hz:0.087s, TH, 10Hz:0.036s, 20Hz:0.041s, 30Hz:0.047s, 40Hz:0.047s, 50Hz:0.049s)。また、In-early タイプと In-last タイプで Dig の筋活動時間を比較したところ、In-early タイプと比較し In-last タイプの筋活動時間の延長を認めた(early vs last, 10Hz:0.029s vs 0.043s, 20Hz:0.057s vs 0.063s, 30Hz:0.068s vs 0.071s, 40Hz:0.068s vs 0.078s, 50Hz:0.083s vs 0.096s)。以上より、電気刺激による刺激入力が大きいと嚥下反射も誘発されやすくなり、かつ、嚥下関連筋の筋活動も変調することが考えられた。

(2) リドカイン喉頭麻酔下における嚥下動態について

最初に、リドカイン喉頭麻酔が奏効しているか否かをフォンフライフィラメント機械刺激にて確認したところ、リドカイン滴下前および滴下後 60 分では嚥下反射が誘発される閾値が 0.008g であったのに対して、滴下後 2 分では 180g でも嚥下反射は誘発されず、リドカインにより喉頭感覚が麻痺していることが確認された。SLN 電気刺激により誘発された嚥下の回数は、リドカイン麻酔の影響によらず同程度であった。誘発された嚥下タイプ別の割合を解析したところ、リドカイン滴下後 2 分では In タイプ 80.7%、Out タイプ 14.04%、Transient タイプ 5.26%とリドカイン滴下前、滴下後 60 分と比較し Out タイプ、Transient タイプの割合が若干増加した(滴下前, In タイプ 88.52%, Out タイプ 3.28%, Transient タイプ 8.2%, 滴下 60 分後, In タイプ 87.28%, Out タイプ 7.27%, Transient タイプ 5.45%)。筋活動時間に関しては、滴下前と比較し Dig の筋活動時間は滴下後 2 分では延長し、TH は短縮したが、滴下後 60 分では滴下前と同程度にはならなかった(Dig, 滴下前:0.076s, 2分後:0.083s, 60分後:0.086s, TH, 滴下前:0.045s, 2分後:0.042s, 60分後:0.038s)。

(3) SLN 両側切断と嚥下動態

SLN 抹消端で両側切断し、中枢端を電気刺激することにより嚥下反射を誘発したところ、惹起された嚥下回数は切断後に減少した。筋活動に関しては、切断後、Dig の筋活動時間は延長する傾向を示した。

以上より、喉頭感覚の有無や程度が、誘発される嚥下反射のタイプや嚥下関連筋活動といった嚥下動態を変調させる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ashiga Hirokazu, Takei Eri, Magara Jin, Takeishi Ryosuke, Tsujimura Takanori, Nagoya Kouta, Inoue Makoto	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of attention on chewing and swallowing behaviors in healthy humans	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-42422-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsujimura Takanori, Ueha Rumi, Yoshihara Midori, Takei Eri, Nagoya Kouta, Shiraishi Naru, Magara Jin, Inoue Makoto	4. 巻 597
2. 論文標題 Involvement of the epithelial sodium channel in initiation of mechanically evoked swallows in anaesthetized rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 2949 ~ 2963
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/JP277895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nagoya K, Nakamura S, Tsujimura T, Inoue M, Inoue T
2. 発表標題 Orexin change electrophysiological properties of Phox2b-expressing neurons located around trigeminal motor nucleus.
3. 学会等名 49th Annual meeting of the society for Neuroscience 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉原 翠, 那小屋公太, 真柄 仁, 辻村恭憲, 井上 誠
2. 発表標題 麻酔下ラットにおける喉頭 TRPV1 持続活性化による嚥下誘発への影響
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第 62 回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 那小屋公太, 中村史朗, 吉原 翠, 日野遥香, 辻村 恭憲, 井上 誠, 井上富雄
2. 発表標題 三叉神経運動核背側網 様体に分布する Phox2b 陽性ニューロンに対する Orexin 変調効果
3. 学会等名 第 13 回三叉神経領域の感 覚 運 動統合機構研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻村恭憲, 吉原 翠, 日野遥香, 那小屋公太, 真柄 仁, 井上 誠
2. 発表標題 機械刺激誘発嚔下における上皮型ナ トリウムチャネルの役割
3. 学会等名 第 13 回三叉神経領域の感 覚 運 動統合機構研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉原 翠, 那小屋公太, 辻村恭憲, 井上 誠
2. 発表標題 麻酔 下ラットにおける喉頭 TRPV1 持続活性による嚔下誘 発の変調
3. 学会等名 第 13 回三叉神経領域の感 覚 運 動統合機構研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------