

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10042

研究課題名（和文）パーキンソン病における嚥下障害の発生機序解明と症状改善の試み

研究課題名（英文）Attempts to elucidate the mechanism of dysphagia in Parkinson's disease and improve symptoms

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） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：上喉頭神経連続電気刺激により誘発した嚥下反射が、外側網様核または巨大細胞網様核の刺激により影響を受けるか検索した。上喉頭神経と外側網様核の同時電気刺激により、嚥下回数は上喉頭神経単独刺激に比べ有意に減少し、嚥下が誘発されるまでの時間は長くなった。外側網様核へのグルタミン酸注入後、嚥下回数は注入前より減少した。

上喉頭神経と巨大細胞網様核の同時電気刺激では、嚥下回数は上喉頭神経単独刺激に比べ有意に減少または増加した。外側網様核へのグルタミン酸注入後、嚥下回数は注入前より増加または減少した。

以上の結果から、外側網様核と巨大細胞網様核は嚥下の制御に関与してい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

パーキンソン病は、大脳基底核の黒質緻密部のドーパミン作動性ニューロンの脱落により発症し、嚥下障害を伴うことが多い。嚥下は、延髄にある嚥下の中枢性パターン発生器により制御されている。しかし、大脳基底核から嚥下の中枢性パターン発生器までの運動情報が、脳内のどこを通過しているのか不明であった。

本研究により、大脳基底核は赤核と外側網様核または脚橋被蓋核と巨大細胞網様核を経由して嚥下の中枢性パターン発生器を制御していることが示唆された。

これらの神経経路が明らかにされたことで、パーキンソン病における嚥下改善に寄与する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated whether the swallowing reflex induced by repetitive electrical stimulation of the superior laryngeal nerve (SLN) was affected by stimulation of the lateral reticular nucleus (LRt) or the giantcellular reticular nucleus (Gi). Simultaneous electrical stimulation of the SLN and LRt significantly decreased the number of swallows compared to single stimulation of the SLN, and prolonged the time until swallowing was induced. After injection of glutamate into the LRt, the number of swallows decreased from that before injection. Simultaneous electrical stimulation of the SLN and the Gi significantly decreased or increased the number of swallows compared to stimulation of the SLN alone. After injection of glutamate into the LRt, the number of swallows increased or decreased compared to before injection. These results suggest that the LRt and the Gi are involved in the control of swallowing.

研究分野：生理学

キーワード：大脳基底核 嚥下

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核は、線条体、淡蒼球（内節と外節）、視床下核および黒質（網様部と緻密部）で構成される。線条体は大脳皮質から興奮性入力を受ける入力部であり、淡蒼球内節と黒質網様部は視床や脳幹へ投射している出力部である。入力部から出力部への神経経路には、直接神経線維を送っている直接路と、淡蒼球外節と視床下核を経由する間接路がある。直接路は必要な運動を発現させ、間接路は不必要な運動を抑制する機能を持つと考えられている。

パーキンソン病は、黒質緻密部のドーパミン作動性ニューロンの脱落により発症する。パーキンソン病患者は、嚥下の咽頭期では嚥下反射の遅延、咽頭運動障害や喉頭挙上の減弱が生じるため、嚥下障害を伴う（Leopold and Kagel, 1997）。

研究代表者らは、両側線条体へのドーパミン受容体拮抗薬の注入により、嚥下反射が抑制されることを明らかにした。この結果は、直接路と間接路が嚥下の制御に関与していることを示唆している。

大脳基底核の出力部からは、視床を介して大脳皮質に達する上行性出力と、脳幹に達する下行性出力が存在することが知られている。しかし、パーキンソン病における嚥下障害は、いずれの出力が関わっているのか、また大脳基底核出力部から嚥下中枢までは、どの部位が関与しているのか全く判っていない。大脳基底核の出力部から、嚥下中枢である孤束核や延髄網様体へ直接神経線維が送られているという報告もない。しかし、中脳の脚橋被蓋核（Winn et al, 2006）や赤核（Yasui et al, 1996）が、大脳基底核出力部から神経線維を受け、嚥下中枢が存在する延髄網様体へ神経線維を送っていることが明らかになっている（von Krosigk et al, 1992）。

研究代表者らは、健常ラットの赤核の電気・化学刺激により、嚥下反射が抑制されることを報告した（Satoh et al., Brain Res Bull, 2015）。また、脚橋被蓋核の電気刺激により嚥下反射が変調されることを明らかにしている（Satoh et al., Neurosci Res, 2021）。脚橋被蓋核のコリン作動性ニューロンやグルタミン酸作動性ニューロンは、黒質網様部から GABA 受容体を介して抑制性入力を受けていることが報告されている（Saitoh et al, 2003）。このため、パーキンソン病では、出力部の活動が増加し、基底核から脚橋被蓋核への抑制が強くなり、嚥下障害が生じると想定される。辻らは、島皮質の連続電気刺激により、嚥下が誘発されることを報告した（Tsuji et al, 2015）。これらのことから、大脳基底核から視床を介した島皮質までの上行性出力、または赤核や脚橋被蓋核を介した下行性出力が、嚥下を制御している可能性が大きいと考えられる。

2. 研究の目的

外側網様核は赤核から、また、巨大細胞網様核は脚橋被蓋核から投射線維を受けている。大脳基底核出力部から嚥下中枢まで、これらの部位が嚥下に関与しているかを明らかにし、パーキンソン病に伴う嚥下障害改善のための新たな基礎的知見を得る。

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、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) 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する。左側顎舌骨筋に筋電図用電極を装着し、嚥下反射を記録する。
- (3) 刺激用同芯型双極電極を外側網様核または巨大細胞網様核に刺入する。
- (4) 上喉頭神経の連続電気刺激により、嚥下反射を誘発させる（Pre-control）。1分後、上喉頭神経と外側網様核または巨大細胞網様核の連続電気刺激を同時に行う。そして1分後、上喉頭神経の連続電気刺激を再び行う（Post-control）。
- (5) Pre-control や Post-control と比較し、外側網様核または巨大細胞網様核の電気刺激により、嚥下回数や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）が変調されるか計測する。
- (6) グルタミン酸ナトリウムを充填したステンレスパイプを外側網様核または巨大細胞網様核に刺入する。
- (7) 上喉頭神経の連続電気刺激を行う。20秒後、グルタミン酸ナトリウムを外側網様核または巨大細胞網様核に注入する。
- (8) 外側網様核の場合は注入終了直後から40分後まで、巨大細胞網様核の場合は注入終了直後から180分後まで、2から5分ごとに上喉頭神経を刺激し嚥下反射を記録する。
- (9) グルタミン酸ナトリウムの注入により、注入前と比較し嚥下回数や潜時が変調されるか計測する。
- (10) 実験終了後、脳切片を作製して、ニッスル染色を行い、組織学的に刺激部位を確認する。

4. 研究成果

- (1) 外側網様核刺激による嚥下反射の影響

上喉頭神経と外側網様核の同時電気刺激により、嚔下回数は Pre-control や Post-control と比較し有意に減少したが、潜時は変化が見られなかった。外側網様核ヘグルタミン酸ナトリウムを注入したのち、0分後、2分後、10分後、20分後と25分後に、嚔下回数は注入前より有意に減少した。潜時は注入10分後に注入前と比較し有意に長くなった。

上喉頭神経と外側網様核周辺部の同時電気刺激を行った場合、嚔下回数や潜時は Pre-control や Post-control と比較し有意差は見られなかった。外側網様核周辺部ヘグルタミン酸ナトリウムを注入した場合も、嚔下回数や潜時は注入前と比較し有意差は見られなかった。

これらのことから、外側網様核は嚔下の制御に関与していることが示唆された。外側網様核刺激による嚔下回数の減少は、外側網様核から小脳外側核を經由して嚔下中枢の腹側嚔下グループである疑核近傍の外側網様体を抑制することにより生じた可能性が考えられる。潜時の延長は、外側網様核から中脳水道周囲灰白質、外側前庭神経核、結合腕傍核や三叉神経脊髄路核を經由して嚔下中枢の背側嚔下グループである弧束核を抑制することにより生じた可能性が考えられる。

大脳基底核出力部から赤核と外側網様核を經由して嚔下の中枢性パターン発生器を制御していることが示唆された。

(2) 巨大細胞網様核刺激による嚔下反射の影響

上喉頭神経と巨大細胞網様核の同時電気刺激により、嚔下回数は Pre-control や Post-control と比較し有意に増加または減少した。嚔下回数が減少した場合は、潜時が有意に長くなった。巨大細胞網様核ヘグルタミン酸ナトリウムを注入したのち、嚔下回数が増加した場合は、10から30分後、40分後、70分後と75分後に注入前と比較し有意差が見られた。巨大細胞網様核ヘグルタミン酸ナトリウムを注入したのち、嚔下回数が減少した場合は、10から65分後、80分後、100から140分後、155から170分後に注入前と比較し有意差が見られた。嚔下回数が減少した場合、潜時は注入15分後、40から50分後と180分後に注入前と比較し有意に長くなった。嚔下回数が増加する部位と減少する部位は、巨大細胞網様核内で混在していた。

上喉頭神経と巨大細胞網様核周辺部の同時電気刺激を行った場合、嚔下回数や潜時は Pre-control や Post-control と比較し有意差は見られなかった。巨大細胞網様核周辺部ヘグルタミン酸ナトリウムを注入した場合も、嚔下回数や潜時は注入前と比較し有意差は見られなかった。

これらのことから、巨大細胞網様核は嚔下の制御に関与していることが示唆された。巨大細胞網様核刺激による嚔下回数の増加は、巨大細胞網様核から嚔下中枢の腹側嚔下グループである疑核近傍の外側網様体を直接興奮させることにより生じた可能性が考えられる。巨大細胞網様核刺激による嚔下回数の減少は、巨大細胞網様核から嚔下中枢の背側嚔下グループの弧束核を抑制することにより生じた可能性が考えられる。

大脳基底核出力部から脚橋被蓋核と巨大細胞網様核を經由して嚔下の中枢性パターン発生器を制御していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Sakazume Tomohito, Satoh Yoshihide, Ohkoshi Shogo	4. 巻 794
2. 論文標題 Stimulation of the center of the lateral reticular nucleus suppresses the swallowing reflex in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136998 ~ 136998
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2022.136998	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂詰智仁、佐藤義英、村川亞里紗、大越章吾
2. 発表標題 外側網様核刺激による嚥下反射の減弱
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakazume T, Satoh Y, Murakawa A, Ohkoshi S.
2. 発表標題 Suppression of the swallowing reflex by stimulation of the lateral reticular nucleus
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Murakawa A, Sakazume T, Satoh Y.
2. 発表標題 Modulation of the swallowing reflex by electrical stimulation of the gigantocellular reticular nucleus
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sakazume T, Satoh Y, Murakawa A, Ohkoshi S.
2. 発表標題 Suppression of the swallowing reflex by stimulation of the center of lateral reticular nucleus in rats
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023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
---------	---------