

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17034

研究課題名(和文)疾患モデル動物を用いた「サルコペニアの摂食嚥下障害」の生理学的検証

研究課題名(英文)Physiological analyses of dysphagia of sarcopenia using disease model rats

研究代表者

那小屋 公太(Nagoya, Kouta)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：10806491

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)は労作時呼吸困難などで知られている呼吸器疾患である。申請者は過去にCOPDモデルラットを作成し、COPD罹患による呼吸・嚥下への影響を検証した。その結果、COPD罹患は吸気中の嚥下惹起頻度を高め、嚥下関連筋活動も変化させるということがわかった。今回、中枢呼吸回路に依存し、嚥下に先立つ短い吸気を示す、Schluckatmung(小吸気)に関して検討を行ったところ、COPDモデルでは、Schluckatmung(小吸気)を認めるがその頻度はわずかであり、罹患により有意な増加を示さなかった。COPD罹患による末梢性変化は呼吸中枢を変調するまでに至らない可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疾患による生理学的影響を理解することはリハビリテーションを行う上で非常に重要である。本研究は慢性閉塞性肺疾患(COPD)による呼吸・嚥下動態の変調が肺や筋などの末梢性によるものか脳幹呼吸中枢による中枢性によるものかを検証するために解析を行った。本研究結果は、COPD罹患による呼吸・嚥下の変調は脳幹呼吸中枢によるものではなく、リハビリテーションのアプローチ先として肺や筋など末梢が有効であることを示唆している。本研究結果がCOPD患者の摂食嚥下障害患者の新たなリハビリテーション模索の一助となることを期待したい。

研究成果の概要(英文)：Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a respiratory disease known as dyspnea. We previously analyzed the effects of COPD on breathing and swallowing using COPD model rats. As a result, it was found that COPD increases the frequency of swallowing during inspiration and also changes swallowing-related muscle activity. In this study, we investigated Schluckatmung (small inspiration), which is dependent on the central respiratory circuit and indicates a short inspiration prior to swallowing. In the COPD model, Schluckatmung (small inspiration) was observed, but its frequency was slight and did not show a significant increase due to the disease. It was considered that peripheral changes due to COPD may not lead to modulation of the respiratory center of the brainstem.

研究分野：摂食嚥下リハビリテーション

キーワード：COPD 嚥下 呼吸 生理学

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は本邦において約530万人が罹患していると言われており、高齢化に伴いさらに罹患者数が増加すると考えられている呼吸器疾患である。COPDの主症状として、労作時呼吸困難や慢性の咳、痰が知られているが(Ishii T and Kida K, 2014)、嚥下機能低下を伴う場合が多く、その特徴は呼吸と嚥下の不調和、咽頭残留、嚥下反射惹起遅延、喉頭挙上不良など多岐にわたっている(Mokhlesi B et al., 2001, 2002)。しかし、嚥下機能低下を伴うCOPDの臨床報告は多数存在するが(Stein et al., 1990)、実際、COPDが嚥下動態へ及ぼす生理学的影響についてはよくわかっていない。そこで研究代表者らはCOPDモデルラットを作成し、COPDがもたらす嚥下への影響を生理学的に検証することを目的とし実験を行った。その結果、micro-CT画像評価により、試薬気管内噴霧後9週目ではラット肺内に約30%の低吸収領域を認め、また、HE染色では肺胞腔の拡大や肺胞壁の破壊が確認された。同ラットを用いて、横隔膜および嚥下関連筋群(顎二腹筋前腹、甲状舌骨筋)から筋電図記録を行ったところ、コントロールラットと比較しCOPDモデルラットでは総呼吸時間は有意な変化を認めなかったが、総呼吸時間に対する吸気時間の占める割合を示すDuty cycleはコントロールラットと比較しCOPDモデルラットでは有意に高い値を示した。また、嚥下反射惹起のタイミングに関して、吸気、呼吸いずれかのタイミングで嚥下反射が誘発されているか検証したところ、COPDモデルラットではコントロールラットと比較し吸気中に誘発される嚥下の割合が高いという結果となった。さらに、COPD罹患期間が長くなると、呼吸動態には明らかな変化は認められなかったが、顎二腹筋前腹、向上舌骨筋の筋活動時間の有意な延長を認めた。以上より、COPD罹患により呼吸および嚥下動態が変化することが示唆された。しかし、誘発された変化が単に肺や筋などの末梢性の変化によるものなのか、それとも末梢性の変化が脳幹中枢における呼吸回路を変化させたのかは不明である。より効果的なりハビリテーションを模索するためにも、変化の誘因を検証し明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

COPD 罹患により誘発される Duty cycle の変化や嚥下関連筋の筋活動などの変化が中枢の呼吸回路による影響を受けている可能性を模索するため、中枢の呼吸回路に依存し、嚥下反射に先立つ短い吸気のことを示す、Schluckatmung (小吸気)の発生に関してコントロールラットと COPD モデルラット間で検証を行うこととした。

3. 研究の方法

使用動物：

SD 雄性ラット 28 匹 (250-300g) を使用した。

COPD モデルラット作成方法：

COPD モデルラットは、Porcine pancreatic elastase (PPE) および Lipopolysaccharide (LPS) をラット気管内へ Micro Sprayer drug system (夏目製作所) を用いて噴霧することにより作成した。まず、PPE をラット気管内へ噴霧し、その 3 週間後に LPS を気管内へ噴霧した。COPD モデルラットの完成は micro-CT による画像解析により判定した。

筋電図記録：

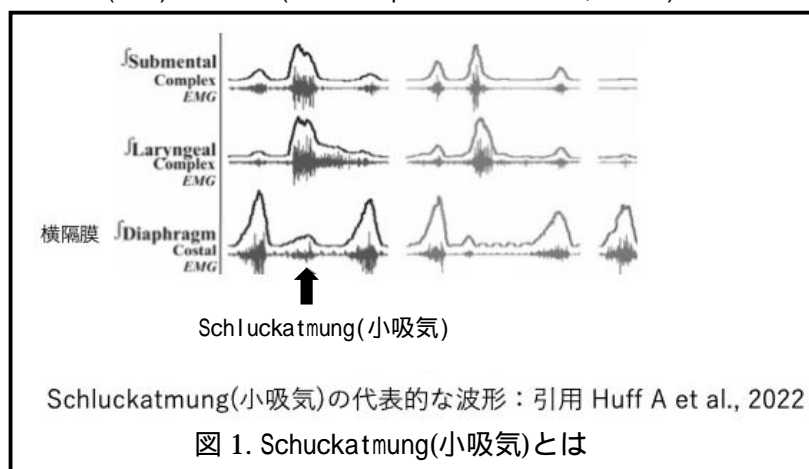
コントロールおよび COPD モデルラットの両者はウレタン麻酔下 (1.3 g/kg) にて筋電図電極留置、記録が行われた。まず、腹側頸部正中を吻尾方向に切開し、気管を明示、気管上部に切開を行った。その後、左側の顎二腹筋前腹 (Dig)、甲状舌骨筋 (TH) を明示し、エナメルコーティングされたバイポーラー銅線電極を留置した。また、横隔膜 (Dia) は右側腹直筋に切開を入れ、横隔膜を目視した状態で、中部肋骨横隔膜で電極を留置した。

嚥下解析：

嚥下反射の誘発には上喉頭神経 (SLN) 電気刺激 (0.2 ms pulse duration; 30Hz) を用いた。刺激値は 30s 間の連続刺激中に一度嚥下反射が誘発される最低値の 1.2 倍とした。嚥下反射の同定には Dig および TH の筋活動および目視による喉頭挙上の確認を用いた。

呼吸解析：

呼吸の解析は Dia の筋電図記録から算出した。Dia が活動している時間を吸気、活動していない時間を呼気と定義



した。Schluckatmung(小吸気)は SLN 刺激により誘発される嚥下反射の直前に認められる短い吸気活動とした(図 1)。コントロール、PPE 投与後 9 週目、12 週目の各 COPD モデルラットにて検証を行った。

統計解析

統計解析は SPSS version26 を用いて行った。各グループ間の比較にはカイ二乗検定を用いて行った。有意水準は $p < 0.05$ に設定した。

4. 研究成果

SLN 刺激により誘発された嚥下反射の直前に認められる Schluckatmung(小吸気)の有無をコントロールラット、COPD モデルラット(PPE 投与後 9 週目、12 週目)で比較した。コントロールラット($n=10$)において誘発された嚥下反射の総数は 33 回であり、そのうち Schluckatmung(小吸気)を伴う嚥下反射は 0 回であった。COPD モデルラットでも同様の検証を行ったところ、PPE 投与後 9 週目($n=7$)では嚥下反射の総数は 26 回、Schluckatmung(小吸気)を伴う嚥下反射も 0 回であった。PPE 投与後 12 週目($n=11$)では嚥下反射の総数は 52 回、Schluckatmung(小吸気)を伴う嚥下反射は 3 回であった。

COPD 罹患期間が長期になると Schluckatmung(小吸気)の発生を認めたが、コントロール、PPE 投与後 9 週目、12 週目間における Schluckatmung(小吸気)の発生率に有意な差は認められなかった(図 2, $p=0.174$)。

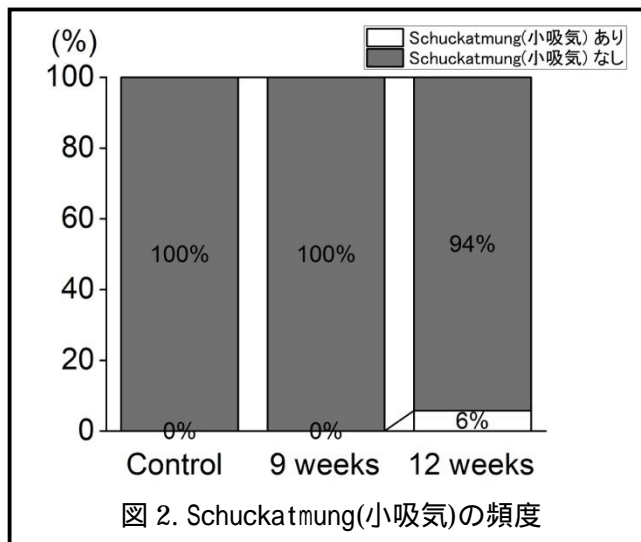


図 2. Schluckatmung(小吸気)の頻度

以上より、中枢の呼吸回路に依存し、嚥下反射に先立つ短い吸気のことを示す、Schluckatmung(小吸気)の発生は COPD 罹患により明らかな変化を認めなかった。これは、呼吸や嚥下の変化が中枢の呼吸回路の変化によるものではなく肺や筋が末梢性に变化したことによると考える一助となり得る。いずれかによるか明らかにするために今後更なる研究が必要である。

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 Tsuji-mura Takanori, Nakajima Yuta, Chotirungsan Titi, Kawada Satomi, Tsutsui Yuhei, Yoshihara Midori, Suzuki Taku, Nagoya Kouta, Magara Jin, Inoue Makoto	4. 巻 38
2. 論文標題 Inhibition of Water-Evoked Swallowing During Noxious Mechanical Stimulation of Tongue in Anesthetized Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dysphagia	6. 最初と最後の頁 965 ~ 972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00455-022-10522-5	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 -

1. 著者名 Hao Naohito, Sasa Anna, Kulvanich Sirima, Nakajima Yuta, Nagoya Kouta, Magara Jin, Tsujimura Takanori, Inoue Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Coordination of Respiration, Swallowing, and Chewing in Healthy Young Adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 696071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2021.696071	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Kouta Nagoya, Takanori Tsujimura, Yuta Nakajima, Yuhei Tsutsui, Jin Magara, Makoto Inoue
2. 発表標題 Analyses of respiration and swallowing changes in Chronic obstructive Pulmonary Disease (COPD) model rats.
3. 学会等名 Neuroscience2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuta Nakajima, Takanori Tsujimura, Yuhei Tsutsui, Titi Chotirungsan, Kouta Nagoya, Makoto Inoue
2. 発表標題 Atropine facilitates initiation of swallowing reflex evoked by distilled water in anesthetized rats.
3. 学会等名 Neuroscience2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jin Magara, Taku Suzuki, Kouta Nagoya, Reiko Ita, Takanori Tsujimura, Makoto Inoue
2. 発表標題 Relationship between tongue pressure and pharyngeal dysphagia in multiple system atrophy and amyotrophic lateral sclerosis patients.
3. 学会等名 European Society of Swallowing Disorder, 12th annual congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satomi Kawada, Titi Chotirungsan, Yuhei Tsutsui, Midori Yoshihara, Kouta Nagoya, Jin Magara, Takanori Tsujimura, Makoto Inoue
2. 発表標題 Effects of potassium ions on swallowing responses in rats.
3. 学会等名 European Society of Swallowing Disorder, 12th annual congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kouta Nagoya, Takanori Tsujimura, Jin Magara, Makoto Inoue
2. 発表標題 Analyses of swallowing changes due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in anesthetized rats.
3. 学会等名 2nd World Dysphagia Summit (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------