

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22791573

研究課題名（和文） 加齢および廃用による嚥下障害の発症機序と予防法に関する基礎的研究

研究課題名（英文） Fundamental study on the pathogenesis of swallowing disorders due to aging and disuse syndrome

## 研究代表者

二藤 隆春（NITO TAKAHARU）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60334372

成果の概要（和文）：加齢に伴う嚥下障害の発症機序の解明のため、生理的加齢動物および傷害モデルを用いて、嚥下関連筋群における各種ホルモンの影響を解析した。各年代のマウスおよび去勢マウスにおける嚥下関連筋群の性ホルモン受容体には有意差を認めなかった。

## 研究成果の概要（英文）：

To elucidate the pathogenesis of swallowing disorders due to aging, we investigated the influence of sex hormones on the tongue and pharyngeal muscles using various mouse models and immunohistochemical methods. There was no significant difference in the expression of sex hormone receptors such as androgen and estrogen between young and aged mouse groups.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	1,400,000	420,000	1,820,000
平成23年度	800,000	240,000	1,040,000
平成24年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：嚥下障害、嚥下関連筋、老化、廃用症候群、性ホルモン

## 1. 研究開始当初の背景

嚥下機能は生命を維持する上で必須な機能のひとつであり、口腔から咽頭にかけて

の嚥下機構はプログラミングされた精巧な運動によってなされている。一般に老化によっても経口摂取を維持できる場合も多い

が、明らかな原因疾患が認められないにもかかわらず、嚥下機能が低下し、誤嚥が生じたり、長期間臥床状態にあった患者が経口摂取困難となることもしばしば経験される場所である。これらはともに高齢者にみられる場合が多く、何らかの加齢変化が関与していると推測されるが、その機序については、明らかとなっていない。

加齢や廃用により生じる嚥下障害像は、喉頭の下垂や舌根の後方運動、喉頭挙上、咽頭収縮の障害などによる咽頭クリアランス能の低下であり、咽頭収縮筋や外喉頭筋の萎縮などが原因と推測される。咽頭収縮筋の形態学的な加齢変化については、タイプ2繊維の減少による食塊の駆動力が低下する(田口、2004)など形態学的な解析は報告されているが、その原因について解析した報告はほとんどみられない。

加齢や廃用による嚥下障害は、男性に高頻度かつ重症例がみられる傾向にあり、加齢変化のみならず、性差が存在している可能性がある。また、術後に急速に悪化する症例もみられ、ストレスなどの関与も考えられる。性差については、その成長や音声、発症する疾患などから喉頭において存在することが知られている。喉頭は性ホルモンの標的臓器と考えられており、これまでに性ホルモン受容体の分布に関する報告がなされている(Newman,2000)(Schneider,2007)。マウスの筋組織における性差を有する遺伝子が55.4%との報告もあり(Xang X,2006)、嚥下関連筋群においても同様な性差が存在する可能性がある。成長ホルモンは脳下垂体から分泌され、IGF-1の産生を介して、肝、骨、筋肉、性腺などの多くの臓器に対して細胞増殖、蛋白合成作用を発揮する。成長ホルモンの分泌能も血中IGF-1濃度も20代をピークに少しずつ減少しはじめる。運動不足やストレスなどによっても減少するとされている。これまでに廃用性筋萎縮患者や低栄養患者に対してIGF-1投与することにより筋量の増加を得られたとの報告もみられ、廃用による嚥下機能障害に対しても効果がある可能性があるが、その報告はみられない。

現在、嚥下障害に対する対応法として、詳細な評価とリハビリテーション、必要に応じて経鼻胃管や胃瘻などの影響摂取経路の変更が行われているが、根本的な解決法

は現時点では存在しない。肺炎が高齢者の死因の上位を占め、その対応は急務である。近年、加齢とともに減少したホルモンを補い、不足することにより出現する症状を軽減する目的でホルモン補充療法が行われており、有害事象のみられない投与方法についても研究されつつある。しかし、多くが婦人科や精神科などで使用されており、音声や嚥下など耳鼻咽喉科領域への応用は進んでいるとは言えない

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、加齢及び廃用症候群による嚥下機能障害におけるホルモンの関与の解明およびこれに基づく薬物療法の開発に関する検討を行うことである。具体的には以下の通りである。

- ①生理的加齢変化による舌・舌骨上下筋群および咽頭収縮筋など嚥下関連筋群の形態学的、細胞動態学的変化およびホルモン動態の解析
- ②老化促進および抑制動物モデルにおける嚥下関連筋群およびホルモン動態の解析
- ③ストレス負荷動物モデルにおける嚥下関連筋群およびホルモン動態の解析
- ④嚥下関連筋群の加齢およびストレス負荷環境下における変化を人為的に制御する治療法の開発

## 3. 研究の方法

具体的な研究計画は以下の通りである。

- ①加齢による嚥下関連筋群の変化の形態学的・免疫組織学的検討

実験動物として生後4週(成熟期=小児)、12週(繁殖期=成人)、52週(老齢期=老人)のマウスを使用。各々の舌、前頸筋群、下咽頭収縮筋およびコントロールとして大腿筋を摘出。ヘマトキシリンエオジン染色による観察、アセチルコリンエステラーゼ染色による神経筋接合部の観察、ミオシンATPase染色による筋線維のタイプ分類を行い、各年代のマウスで比較、検討。また細胞増殖マーカーであるブロモデオキシウリジン(BrdU)を腹腔内投与し、段階的に時間をおいて固定、切片を作成し、筋線維のremodelingを各部位および各年代間で比較・検討。標本の各部位におけるアンドロゲン受容体およびプロゲステロン受容体、エストロゲン $\alpha$ および $\beta$ 受容体、成長ホル

モン、IGF-1 受容体の局在および密度を免疫組織化学的に解析。

②加齢による血中ホルモン値の変動の解析

生後4週、12週、52週マウスの臓器摘出時に、心室内より採血し、血中アンドロゲン、プロゲステロン、エストロゲン、デヒドロエピアンドロステロン、成長ホルモン、インシュリン様成長因子を測定。

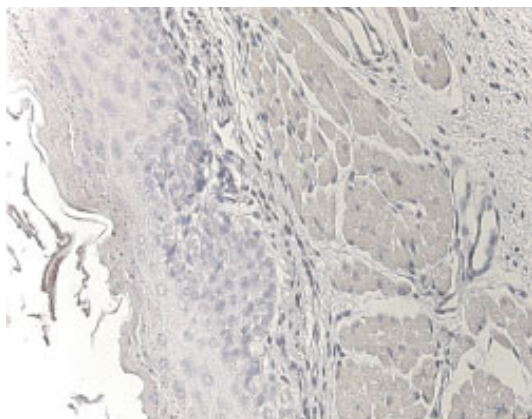
③去勢モデルマウスおよびホルモン負荷マウスの作成、嚥下関連筋群と血中ホルモン値の解析

出生2週目のマウス（成熟期）より、精巣または卵巣を摘出し、去勢動物を作成する。4、8週目に各臓器を摘出し、形態および性ホルモン受容体の分布、密度を形態学的、免疫組織学的に解析。同時に血中性ホルモン濃度を解析。加齢変化における性ホルモンの役割を検討するために、加齢マウスより、精巣または卵巣を摘出し、去勢動物を作成。性ホルモンが枯渇する1ヵ月目程度で各臓器を摘出し、上記と同様に解析する。同時に血中性ホルモン濃度を解析。成熟期および加齢マウスに対して、過剰なホルモン負荷を与え、上記と同様に解析。同時に血中性ホルモン濃度を解析。

#### 4. 研究成果

生後4週、12週、52週のマウスの舌筋、オトガイ舌骨筋、胸骨舌骨筋、甲状咽頭筋におけるアンドロゲン受容体およびエストロゲン $\alpha$ 受容体に有意差を認めなかった。プロゲステロン、エストロゲン $\beta$ は局在が認められなかった。現在、成長ホルモン、IGF-1受容体の局在および密度を免疫組織化学的に解析。

図) 甲状咽頭筋と下咽頭粘膜



#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

①二藤隆春、山嵜達也：老化に伴う嚥下障害の評価と予防. アンチ・エイジング医学7(2):202-207, 2011.

②二藤隆春：医療現場からの食介護－耳鼻咽喉科医の立場から－ 摂食・嚥下障害を考える. 第5集 国立健康栄養研究所：24-27, 2011.

[学会発表] (計6件)

①二藤隆春：脳血管障害による嚥下障害への対応-耳鼻咽喉科の立場から-. (シンポジウム、招待講演) 第55回日本音声言語医学会、2010年10月15日、東京.

②二藤隆春：医療現場からの食介護－耳鼻咽喉科医の立場から－ (シンポジウム、招待講演) 第5回食介護研究会、2010年12月4日、東京.

③二藤隆春：口腔・咽喉頭の老化とアンチエイジング 嚥下のアンチエイジング. (シンポジウム、招待講演) 第11回日本抗加齢医学会学術講演会、2011年5月27日、京都.

④二藤隆春：嚥下障害の基礎から臨床耳鼻咽喉科医が実践する治療の実際. (セミナー、招待講演) 第56回日本音声言語医学会、2011年10月8日、東京.

⑤二藤隆春：摂食・嚥下のメカニズムと評価方法 (招待講演). 日野市 NST 研究会、2013年6月13日、東京.

⑥Takaharu Nito: Surgical management of intractable aspiration - survey of the effectiveness of surgery using questionnaire-. 2<sup>nd</sup> European Society of swallowing disorders. 2012/10/27, Barcelona.

[図書] (計0件)

[産業財産権] なし

[その他] なし

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

二藤 隆春 (NITO TAKAHARU)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60334372

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし