

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462677

研究課題名(和文) 加齢と廃用による嚥下障害に対する分岐鎖アミノ酸の効果に関する基礎的・臨床的研究

研究課題名(英文) Effect of branched chain amino acid for sarcopenic dysphagia 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、筋タンパク合成促進にとって重要とされる分岐鎖アミノ酸(BCAA)の嚥下障害への関与を解明することである。基礎データとして、若年、高齢マウスにおける嚥下関連筋群と、コントロールの四肢筋における形態的評価を行った。前頸筋群、舌、咽頭収縮筋およびヒラメ筋を採取後、H-E染色による観察、AChE染色による神経筋接合部の観察、筋線維のタイプ分類を行い、各年代のマウスで比較、検討を行ったが有意差を認めなかった。また標本の各部位におけるアンドロゲンおよびプロゲステロン、エストロゲン-および β -受容体、IGF受容体の局在および密度を免疫組織学的に解析したが有意差を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：There was no significant difference in the neuromuscular junction, fiber types and various receptors of the swallowing related muscles between the aged mouse group and the young mouse group.

研究分野：喉頭科学、気管食道科学

キーワード：嚥下障害 加齢 廃用症候群 分岐鎖アミノ酸

1. 開始当初の背景

摂食・嚥下は、生命を維持する上で必須な行為であり、口腔から咽頭まで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が、様々な疾患により中枢神経や末梢器官が冒されたとき、経口摂取が困難または不能となりうる。加齢変化によっても嚥下機能の低下がみられ、一般的に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り咽頭クリアランス能が低下する。咽頭収縮筋や外喉頭筋の萎縮などが原因とされ、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(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。また、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、誤嚥が生じる場合がある。また、長期臥床患者や大手術後を受けた患者が経口摂取困難となり、誤嚥性肺炎の反復などから悪循環に陥る症例もしばしば経験するところである。それらは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。

サルコペニアは加齢による筋量と筋力の減少と定義され、高齢者の ADL、QOL を低下させ、健康長寿実現の大きな障壁となる。原因として中枢神経刺激や身体活動の低下、性ホルモン・成長ホルモンの減少、蛋白質摂取量の減少、炎症反応の増加などの関連が指摘されているが、まだ十分に解明されていない。高齢者においては筋タンパク質の合成促進と分解抑制が減弱し、結果として骨格筋量の減少が生じるとされている。近年、必須アミノ酸のうち、分岐鎖アミノ酸 (branched-chain amino acids; BCAA) であるロイシン、イソロイシン、バリンが筋タンパク質合成促進にとって重要であると明らかになり、多数の研究がなされているが、嚥下障害に関連した報告は皆無である。

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。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、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。GH 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。GH 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。

2. 研究の目的

加齢や廃用症候群による嚥下障害は、社会生活における生活の質の低下や長期入院による医療費の増大を招いている。主要な原因である咽頭・喉頭の筋萎縮に対してリハビリテーションが行われているが、十分な効果が挙げられているとは言えず、現在の治療法では限界があり、薬物療法を含む包括的な対応が必要と考えられる。

BCAA はタンパク質の構成アミノ酸としての役割のみならず、タンパク質代謝およびグルコース代謝を調節する生理機能を有することが知られており、近年では高齢者における筋萎縮すなわちサルコペニアに対する影響が研究されているが、嚥下障害との関連性

については皆無である。本研究では、加齢や廃用症候群による嚥下障害に対する有力な薬物療法になりうる分岐鎖脂肪酸の基礎的研究およびその結果に基づく薬物療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 若年、高齢マウスにおける嚥下関連筋群の形態学的検討

基礎データ収集のため、生後 12 週（繁殖期 = 成人）52 週（老齢期 = 老人）の ICR 雄性マウスを実験動物として使用した。前頸筋群、舌、下咽頭収縮筋およびコントロールとしてのヒラメ筋を採取後、筋湿重量を測定。さらに各筋を分割後、1 片をホルマリン固定し、形態観察用にヘマトキシリンエオジン染色した。その他に対して、神経筋接合部の観察のためのアセチルコリンエステラーゼ染色、筋線維のタイピングのためのミオシン ATPase 染色を行った。

(2) 若年、高齢マウスにおける嚥下関連筋群のホルモン受容体の解析

標本の各部位におけるアンドロゲン受容体 (AR) およびプロゲステロン受容体 (PR)、エストロゲン および 受容体 (ER & ER β)、IGF-1 受容体 (IGF-1R) の局在および密度を免疫組織化学的に解析した。1 片を -80 度冷凍保存し、厚さ 5 μ m の凍結切片作成。組織を固定後、一次抗体として抗ジストロフィン抗体、二次抗体として FITC 標識抗マウス IgG 抗体にて蛍光免疫染色し、組織を封入、蛍光顕微鏡および 3-CCD カメラにて画像を取得し、筋線維断面積を測定した。

(3) BCAA 投与マウスの作成

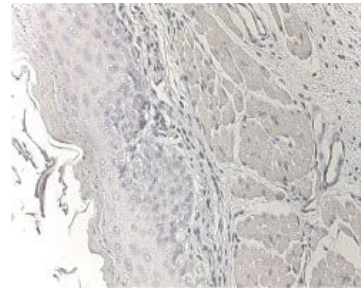
BCAA 添加の餌で 52 週齢 BCAA マウスモデルを作成し、(1) (2) と同様な検討を行った。

4. 研究成果

(1) 前頸筋群、舌、咽頭収縮筋、ヒラメ筋の各筋とも、各群間における加湿筋重量に有

意差を認めなかった。また、筋線維数、筋線維径、神経筋接合部の密度、筋線維のタイプ組成にも有意差を認めなかった。

(2) 標本の各部位におけるアンドロゲンおよびプロゲステロン、エストロゲン および 受容体、IGF 受容体の密度において、有意差を認めなかった。



AR 陽性の筋組織

(3) 現在も準備・進行中である。

< 引用文献 >

Taguchi A, Hyodo A, Yamagata T, Gyo K, Desaki J, Age-related remodeling of the hypopharyngeal constrictor muscle and its subneural apparatuses: a scanning electron microscopical study in rats. *Dysphagia*, 19, 2004, 241-247

Newman SR, Buttler J, Hammond EH, Gray SD, Preliminary report on hormone receptors in the human vocal fold, *J Voice*, 14, 2000, 72-81

Schneider B, Cohen E, Stani J, Kolbus A, Rudas M, Horvat R, van Trotsenburg M, Towards the expression of sex hormone receptors in the human vocal fold, *J Voice*, 21, 2007, 502-507

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

二藤隆春、高齢摂食嚥下障害患者の栄養管理、*MB ENT*、査読無、196、2016、55-63

二藤隆春：嚥下障害の診断：*MB ENT* 175：1-9, 2015.

〔学会発表〕(計 2 件)

2016年6月10日 シンポジウム「目を守る、のどを鍛える」,「嚥下を鍛える」,第16回日本抗加齢医学会、横浜

2015年10月16日 シンポジウム「嚥下障害の診療チーム医療としての取り組み 総合的評価」,第60回日本音声言語医学会,名古屋

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