

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏 名 鈴木 拓
学 位 博 士 (歯学)
学 位 記 番 号 新大院専 (歯) 第412号
学位授与の日付 平成30年9月20日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名 Effect of peripherally and cortically evoked swallows on jaw reflex responses in anesthetized rabbits
(麻酔下ウサギにおいて末梢および中枢性嚥下が顎反射に及ぼす影響)

論文審査委員 主査 井 上 誠 教授
副査 山 村 健 介 教授
副査 瀬 尾 憲 司 教授

博士論文の要旨

目 的

咀嚼および嚥下といった摂食行動に欠かせない運動は、脳幹領域に存在するパターン発生器 (Central pattern generator, CPG) によってプログラミングされている。動物において、咽喉頭領域の感覚を司る上喉頭神経 (Superior laryngeal nerve, SLN) の電気刺激は、嚥下 CPG を活性化させるための最も有効な手段の一つであり、この刺激により容易に嚥下を誘発することが可能である。一方、ラットにおいては、島皮質領域を直接電気刺激することでも嚥下が誘発されることが報告されており、この領域はヒトにおける脳イメージング研究において、随意嚥下の際に活性を認めた部位の一つでもある。

口腔内への機械および電気刺激により、開口筋の収縮と閉口筋の弛緩による開口反射が誘発される。この反射は、低閾値および高閾値感覚神経刺激いずれによっても誘発されるが、ことに低閾値刺激誘発性の開口反射は、咀嚼時に強い抑制を受けることが報告されている。非動物条件下においても、同様の結果が得られたことから、この変調は感覚フィードバックに依存しないと考えられている。一方、低閾値刺激誘発性の開口反射は、SLN 刺激誘発性の嚥下時にも抑制を受けることが報告されている。このことは、咀嚼関連神経ネットワークのみならず嚥下関連神経ネットワークの活性によっても、開口反射が変調を受ける可能性を示している。

本研究では、SLN 刺激時のみならず、皮質嚥下関連野 (Cx) 刺激時にも、嚥下 CPG 活性を介して、開口反射が変調されると仮説を立てて、麻酔下での動物実験を行った。併せて、SLN および Cx 刺激時における開口反射の変調についても検証した。

方 法

実験はウレタン麻酔下の日本白色種雄生ウサギ 24 羽を使用した。下歯槽神経への単発電気刺激によって顎二腹筋に開口反射、三叉神経中脳路核への単発電気刺激によって咬筋に閉口反射を誘発した。刺激強さは、反射誘発のための最小刺激強度の2倍とした。次に、SLN またはCx への連続刺激によって甲状舌骨筋に嚥下反射を誘発した。10秒間で一度嚥下が生じる最小刺激強度を1.0 Tとして、SLNは0.8, 1, 2, 4T, Cxは0.8, 1, 1.4Tのいずれかとした。開口反射または閉口反射を1 Hzにて30秒間誘発した。途中10秒間、条件刺激としてSLN またはCxの連続電気刺激を行った。条件刺激前・中・後の各10秒間における開口反射および閉口反射の平均最大振幅 (刺激前の振幅を100%とし、刺激中後の百分率を算出) および潜時の比較を行った。実験終了後、大脳皮質刺激部位を組織学的に同定した。

結 果

下歯槽神経刺激によって誘発された開口反射の振幅は、刺激側によらず、SLN, Cx 刺激中および刺激後に有意に減

少した。また、SLN, Cx への刺激強度が高い方がより大きく抑制された。いずれの条件刺激においても、30 秒間の刺激終了 2 分後に開口反射の変調効果は消失した。開口反射の抑制は、SLN (1.0 T) 刺激時よりも、Cx (1.0 T) 刺激時の方が有意に大きく、SLN, Cx の単独刺激時と比較して、同時刺激時の変調効果の方が大きかった。一方、すべての条件刺激において、潜時の変化は認められなかった。閉口反射については、振幅、潜時ともに、いかなる条件刺激においても変化は認められなかった。嚥下誘発可能な皮質領域は、島皮質およびその周辺領域に局在していた。

考 察

三叉神経への低閾値刺激によって誘発される開口反射は、SLN 刺激時のみならず、Cx 刺激時にも抑制を受けた。本結果は、刺激の入力経路によらず、嚥下 CPG が活性化することで、開口反射が変調を受けるという仮説を支持していた。この抑制は、咀嚼時における開口反射の抑制同様、三叉神経一次求心性神経終末部および二次ニューロンレベルで生じていると考えられることから今後検証していきたい。一方で、嚥下中枢への効果が同様とみなされた中枢刺激 (1.0T Cx) と末梢刺激 (1.0T SLN) を比較したところ、中枢刺激時の開口反射抑制効果が高かったことは興味深い。本研究における中枢刺激のターゲットは島皮質であった。この部位は咀嚼野に近接しており、咀嚼運動を誘発しないレベルで咀嚼野ニューロンを活性化したことによる効果、島皮質から嚥下 CPG を中心とする神経ネットワークを介さない抑制経路を介した効果、SLN から脳幹への投射がほぼ片側性であるのに対して、Cx からは脳幹への両側投射が認められることなどの理由が考えられるが、今回明らかとするまではいらなかった。

各条件刺激により、開口反射は抑制を受けた一方で、閉口反射はいずれの刺激によっても変調を受けなかった。嚥下の際、嚥下咽頭期に関与する筋群の活性化に先行し、口唇の開鎖、下顎および舌の挙上といった口腔運動が惹起される。本研究で観察された、嚥下時に開口反射は抑制を受け、閉口反射は変調を受けないという現象は、円滑な嚥下遂行ことについては合目的的であると考えられた。

審査結果の要旨

栄養摂取を目的とした摂食行動は、食物の認識と取り込みから始まり、咀嚼、嚥下と一連の行動を含む。一旦口腔内に取り込まれた食物の味、温度、硬さなどの物性、大きさは絶えず変化し、その情報は脳幹のみならず上位脳へも及ぶ。咀嚼中に引き起こされる嚥下反射のタイミングは、食塊の性状や量、位置などに依存するものの、通常咽頭で流れた食塊の機械刺激によって下位脳幹孤束核を刺激し、最後には嚥下のパターン発生器を駆動して一連の嚥下反射を惹起する。咀嚼運動はリズムカルな顎関節開口運動を伴っており、多くの筋が協調して動く必要がある。そのため、口腔内に与えられた微小刺激によって引き起こされる開口反射は咀嚼中に継続して抑制されることは以前より報告されてきた。これは、スムーズな咀嚼運動を遂行するために必要な抑制であるとされており、脳幹内の神経ネットワーク、すなわち、咀嚼のパターン発生器と開口反射路のレベルでの調節機構とされている。

本研究では、これまで得られた知見、すなわち、末梢生誘発嚥下時には開口反射が抑制されるという報告を受けて、麻酔下動物を対象として、末梢ならびに中枢生嚥下誘発時の開口反射の変調を調べている。仮説として、摂食運動の主たる要素である咀嚼や嚥下は、その基本的なパターンを脳幹にて形成していること、また、開口反射が脳幹の三叉神経核内に限局していることから、開口反射は脳幹レベルの神経活動によっていずれの嚥下反射誘発時においても抑制を受けるとしている。また、もし開口反射が抑制を受けた場合、変調の効果時間を調べることで、それが侵害刺激によるものか、またはより単純な嚥下のパターン発生器もしくはその周囲の細胞集団の活性化によって引き起こされたものであるかが明らかとなる。本研究の実験方法は、鈴木氏が所属する分野において行われてきた電気生理学の実験を引き継ぐものであり、手法的には古典的なものである。分子生物学的研究や細胞レベルのミクロな研究が盛んになった現在、本研究のような個体レベルでの実験が少なくなった。得られる本研究結果は至極明快で単純である。

結果として、下歯槽神経刺激によって誘発された開口反射の振幅は、刺激側によらず、SLN, Cx 刺激中および刺激後に有意に減少し、刺激強度が高い方がより大きく抑制されたこと、いずれの条件刺激においても、30 秒間の刺激終了 2 分後に開口反射の変調効果は消失したことから疼痛系の神経回路に関わるものでないこと、開口反射の抑制は、SLN (1.0T) 刺激時よりも、Cx (1.0T) 刺激時の方が有意に大きく、SLN, Cx の単独刺激時と比較して、同時刺激時の変調効果の方が大きかったことから、反射の変調が嚥下のパターン発生器の活性化のみに依存する変調ではないこ

と、閉口反射については、振幅、潜時ともに、いかなる条件刺激においても変化は認められなかったことから、嚥下時の閉口反射と開口反射の調整機構は異なること、嚥下誘発可能な皮質領域は、島皮質およびその周辺領域に局在しており、本研究で用いた動物では咀嚼野に近接していることから、島皮質誘発性嚥下のみならず、咀嚼野の活性が関係しているかも知れないことなどが成果として挙げられている。結果として得られた嚥下運動時の開口反射は、生理学的にみても嚥下時の顎運動の補佐しうるものであると結論付けており、生体現象を個体レベルでとらえ、さらに、そのメカニズムを今後詳細に探るうえで、本研究は、その初段階を担う貴重な研究といえる。

本研究が意味するところは、「正常な嚥下は正常な口腔機能のもとに引き起こされる」ことである。口腔機能が正常に機能することで、正しいタイミングで嚥下反射が惹起され、また嚥下時の顎口腔顔面筋や咽喉頭筋活動の協調が保たれることを示唆する本研究は、今後の摂食嚥下障害の臨床のあり方に対するひとつのヒントを与える可能性をもち、基礎、臨床の両面から評価できるものとして、学位論文としての高い価値を認める。