

論文名: Sustained laryngeal TRPV1 activation inhibits mechanically evoked swallows in anesthetized rats (麻酔ラットにおいて持続的 TRPV1 チャンネル活性化がもたらす機械刺激誘発性嚥下の抑制) (要約)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 吉原 翠

1. 目的

加齢とともに肺炎による死亡率は増加し、高齢者ではその多くを誤嚥性肺炎が占める。誤嚥性肺炎の病因は嚥下障害に伴う下気道感染によるものだが、胃食道逆流症の患者においても誤嚥性肺炎の発症率が高いと報告されている。我々は、長期間の咽喉頭への胃酸曝露による嚥下障害が咽喉後の感覚低下に関連するといわれていることから、感覚低下に関連する末梢のメカニズムを調べることにした。胃酸の主成分は塩酸であり TRPV1 を活性化させる。本研究の目的は、咽喉頭への持続的 TRPV1 刺激による嚥下誘発変調効果および機械刺激性嚥下誘発効果と比較検討である。

2. 方法

実験にはウレタン麻酔下の SD 系雄性ラットを用いた。嚥下同定のため左側顎二腹筋および甲状舌骨筋から筋電位を導出した。咽喉頭ならびに気管切開後、化学刺激として声門上へ塩酸 (0.1 N) もしくはカプサイシン (10⁻⁵ M) 滴下 (3 μl)、機械刺激としてエアフロー刺激 (40 ml/s)、電気刺激として上喉頭神経 (SLN) 刺激 (6-140 μA, 30 Hz, 10 秒) を行った。

まず、TRPV1 刺激による嚥下誘発効果を検証するため、TRPV1 ブロッカー SB366791 (10⁻² M)、その溶媒 DMSO、またはリドカイン誘導体 QX-314 とカプサイシンの同時投与を前処置 (3 μl) として行った。さらに、TRPV1 持続刺激による嚥下誘発の変調効果を検証するため、塩酸、カプサイシン、カプサイシンの溶媒 (0.1%エタノール) のいずれかを 60 分間持続投与 (0.5 μl/s) した後エアフロー刺激を行い、誘発嚥下回数を計測した。また、TRPV1 持続刺激による嚥下誘発効果の変調が末梢性に生じるのか中枢性に生じるのか調べるため、カプサイシンの 60 分間持続投与中に (SLN) 誘発嚥下閾値を計測した。最後に、未処置群、咽喉頭切開群、カプサイシン 60 分間または 5 分間持続投与群、カプサイシン溶媒 60 分間持続投与群にエバンスブルー (EB, 50mg/ml/kg) を静注し、咽喉頭組織への漏出 EB 量を測定した。

3. 結果と考察

TRPV1 ブロッカーは塩酸及びカプサイシン誘発嚥下を抑制したが、エアフロー誘発嚥下には影響しなかった。よって、TRPV1 受容体の活性化は塩酸およびカプサイシン嚥下誘発

に重要であるものの、機械刺激嚥下誘発において不可欠ではないと考えられた。塩酸およびカプサイシン持続刺激は溶媒と比較して、短時間で嚥下誘発効果が消失した。また、塩酸およびカプサイシンの 60 分間持続刺激によりエアフロー誘発嚥下回数も減少したことから、TRPV1 の持続活性はカプサイシンおよび塩酸誘発嚥下の応答頻度低下のみならず、機械刺激誘発嚥下も抑制することが示された。一方で、カプサイシン投与 5 分後にはカプサイシン誘発嚥下の顕著な減少を認めたものの、エアフロー誘発嚥下には影響がなく、カプサイシン刺激誘発嚥下の減少とエアフロー誘発嚥下の抑制には時間差がみられ、両者が異なるメカニズムによって生じる可能性が考えられた。さらに、60 分間のカプサイシン持続刺激中には SLN 誘発性嚥下閾値の変化を認めなかったことから、TRPV1 持続刺激に伴う嚥下誘発抑制は末梢性に生じている可能性があるかと推察された。

GERD 患者は喉頭浮腫を併発することが多く、喉頭浮腫と嚥下障害のある GERD 患者では咽喉頭の機械刺激に対する応答が低下していたという報告があることから、持続的な TRPV1 受容体の活性化は喉頭浮腫を生じ、機械刺激誘発嚥下を抑制すると仮説を立てた。カプサイシン持続刺激後の喉頭血管透過性を調べたところ、カプサイシン 60 分間持続投与群では未処置群と比較して漏出 EB 量が有意に増加し、TRPV1 持続刺激により喉頭浮腫が生じる可能性が考えられた。

以上の結果より、塩酸およびカプサイシンによる嚥下誘発に TRPV1 が関与し、TRPV1 の持続活性が感覚応答の順応と思われる嚥下誘発低下をもたらすと示唆された。さらに、TRPV1 発現喉頭 C 線維の活性化に伴い軸索反射が生じ、血管透過性が亢進して、機械刺激応答閾値が上昇する可能性が考えられた。喉頭への持続的な胃酸曝露は TRPV1 活性化を介して嚥下障害を誘発するかもしれない。臨床においては、嚥下障害を有する患者の咽喉頭感覚障害は誤嚥やそれに伴う下気道感染を生じる可能性が高く、注意が必要である。