

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 大竹 正紀  
学位 博士(歯学)  
学位記番号 新大院博(歯)第299号  
学位授与の日付 平成26年3月24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 中咽頭への苦味刺激が嚥下誘発に及ぼす影響とうま味刺激との相互作用

論文審査委員 主査 教授 齋藤 功  
副査 教授 山村健介  
副査 教授 井上 誠

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

死因別死亡率が第3位である肺炎において、罹患者の9割が高齢者であり、その多くが誤嚥性肺炎によるとされている。誤嚥の防止という安全性に加え、QOLを向上させる上で見た目や風味が良く嚥下しやすい食品開発への社会的ニーズが高まっている。過去の研究から、味刺激が嚥下誘発に影響を及ぼすことが明らかにされており、味刺激の種類や刺激を与える部位によっては異なる嚥下誘発変調効果を持つことも報告されている。近年、舌の味蕾だけではなく口腔から下気道にかけて苦味受容体の存在が報告され、気道反射に関与していることが明らかにされつつある。咽頭は気道の一部としての役割を持ち、嚥下と気道防御反射は密接に関連していることから、我々は、咽頭領域への苦味刺激と嚥下の関連について着目した。現在までに、他の味刺激同様、苦味刺激の嚥下誘発に及ぼす影響が検討され、舌後方への苦味刺激が嚥下誘発を抑制させることが報告されてきたが、咽頭領域における効果については未だ明らかにされていない。また、実際の食品は様々な味物質を含むため、単一の味刺激が及ぼす影響だけでなく、複数の味刺激による相互作用についても検討が必要である。そこで本研究では、咽頭領域への苦味刺激による嚥下誘発への影響ならびにうま味刺激と苦味刺激の相互作用を調べることにした。

#### 【方法】

被験者は、実験に同意を得られた健常成人7名とし、電気刺激用電極と溶液滴下用のチューブを経鼻的に挿入し中咽頭後壁に設置した。嚥下は、連続電気刺激(30 Hz, 1 ms duration, 10 s)により誘発させ、舌骨上筋群筋電図活動より同定した。実験の始めに、中咽頭後壁への溶液刺激を単独で行い、嚥下誘発および溶液の味の認知の有無を調べた。電気刺激の強度は閾値の1.5倍とし、電気刺激単独による嚥下誘発の潜時を測定しControlとした。次に溶液刺激と同時に電気刺激を行い嚥下が誘発されるまでの潜時を測定した。試験溶液は、実験1)蒸留水を溶媒とした苦味物質の塩酸キニーネを各濃度(1.0  $\mu$ M, 5.0  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 100  $\mu$ M)に調整した塩酸キニーネ溶液、実験2)100  $\mu$ M塩酸キニーネ溶液と、これを溶媒に用いたうま味物質のグルタミン酸ナトリウム(MSG)を各濃度(5.0 mM, 10 mM, 50 mM, 100 mM)に調整した混合溶液とした。

#### 【結果】

すべての被験者において、溶液単独の刺激により嚥下は誘発されず、味は認知されなかった。

また、被験者は電気刺激による嚥下の誘発と刺激のタイミングを認知したが、痛みを訴えることはなかった。塩酸キニーネ溶液刺激は、電気刺激により誘発された嚥下に対し、嚥下の潜時を濃度依存的に延長させる傾向を示し、Controlと比較して50  $\mu$ M 塩酸キニーネ溶液は有意に潜時を延長し、100  $\mu$ M 塩酸キニーネ溶液はさらに嚥下の潜時を延長した。電気刺激により誘発された嚥下に対し、実験1で有意な潜時の延長をもたらした100  $\mu$ M 塩酸キニーネと各濃度のMSGの混合溶液刺激は、100  $\mu$ M 塩酸キニーネの単独溶液刺激と比較して、濃度依存的に潜時を短縮させた。

#### 【考察】

咽頭領域における苦味受容体の機能はこれまで不明であったが、本研究は、咽頭領域への苦味刺激が嚥下誘発を延長させることを明らかにした。このことは、塩酸キニーネ刺激が、咽頭領域に存在する苦味受容体を介する感覚情報として嚥下中枢へ入力し、嚥下誘発を抑制したことを示唆している。塩酸キニーネ以外で嚥下誘発を抑制する味物質としてこれまで知られている塩化ナトリウムの場合、溶質の有するCl<sup>-</sup>が溶媒である水刺激の受容を阻害することで嚥下誘発を抑制すると考えられてきた。しかしながら、本研究で用いた塩酸キニーネが、先行研究で用いられた塩化ナトリウムの1/1500のCl<sup>-</sup>濃度でありながら同程度の嚥下抑制効果をもたらしたことより、塩酸キニーネによる嚥下抑制は、水受容の阻害とは異なる機序によることが示唆された。

過去の研究から咽頭領域へのMSG刺激は嚥下誘発に影響を及ぼすことが明らかとなっているが、そのメカニズムは不明である。本研究において塩酸キニーネ刺激により嚥下誘発を抑制する感覚入力の存在が示されているため、MSG刺激による嚥下誘発を促進する独立した感覚入力の存在が示唆される。よって、咽頭領域への複数の味刺激は、それぞれ独立した感覚入力を嚥下中枢に与え、統合されることで嚥下誘発に影響を及ぼすと考えられる。

以上より、食品へのMSGの添加は、咽頭領域からの入力として、嚥下中枢において味物質間の相互作用を起こし、嚥下誘発を抑制する味物質の効果を打ち消すことで、嚥下誘発に寄与することが示唆された。

#### 審査結果の要旨

超高齢社会の到来により、摂食嚥下機能に低下傾向を示す高齢者における誤嚥の防止、あるいはQOLの向上を目的として、見た目や風味が良く嚥下しやすい食品開発への社会的ニーズが高まっている。味刺激が嚥下誘発に影響を及ぼすことは過去の研究により明らかにされ、味刺激の種類や刺激を与える部位によって異なる嚥下誘発変調効果を持つことが報告されている。味刺激のうち苦味刺激については、その受容体が口腔から下気道にかけて存在し気道反射に関与していることや、嚥下誘発抑制作用を有することが近年の研究で示されているが、咽頭領域での効果については解明されていない。また、実際の食品は様々な味物質を含むため、複数の味刺激による相互作用についての検討も不可欠である。

このような観点から、本研究では健常成人を被験者として、咽頭領域への苦味刺激による嚥下誘発への影響、ならびにうま味刺激と苦味刺激の相互作用を調べた。

実験方法は、健常成人7名を被験者とし、以下の手順に従って咽頭領域を刺激し嚥下潜時の変化について検討した。

1. 電気刺激用電極と溶液滴下用のチューブを経鼻的に挿入し中咽頭後壁に設置
2. 嚥下は連続電気刺激(30 Hz, 1 ms duration, 10 s)により誘発させ、舌骨上筋群筋電図活動より同定

3. 実験開始時、中咽頭後壁への溶液刺激を単独で行い、嚥下誘発および溶液の味認知の有無を記録
4. 電気刺激強度を閾値の 1.5 倍とし、電気刺激単独による嚥下誘発潜時を測定し Control として設定
5. 溶液刺激と同時に電気刺激を行い嚥下が誘発されるまでの潜時を測定
6. 試験溶液：

実験 1) 蒸留水を溶媒とした苦味物質の塩酸キニーネを各濃度 (1.0  $\mu$  M, 5.0  $\mu$  M, 10  $\mu$  M, 50  $\mu$  M, 100  $\mu$  M) に調整した塩酸キニーネ溶液

実験 2) 100  $\mu$  M 塩酸キニーネ溶液と、これを溶媒に用いたうま味物質のグルタミン酸ナトリウム (MSG) を各濃度 (5.0 mM, 10 mM, 50 mM, 100 mM) に調整した混合溶液

その結果、実験 1 では、塩酸キニーネ溶液刺激が電気刺激により誘発された嚥下に対し、嚥下の潜時を濃度依存的に延長させる傾向がみられ、実験 2 においては、実験 1 で有意な潜時の延長をもたらした 100  $\mu$  M 塩酸キニーネと各濃度の MSG の混合溶液刺激は、100  $\mu$  M 塩酸キニーネの単独溶液刺激と比較して濃度依存的に潜時を短縮させることを明らかにした。

以上のことより、塩酸キニーネによる嚥下抑制が、水刺激の受容障害によるものではなく苦味受容体を介する感覚情報として嚥下中枢へ入力され嚥下誘発を抑制すること、および塩酸キニーネと各種濃度の MSG 混合溶液を用いた咽頭領域への複数の味刺激は、それぞれ独立した感覚入力を嚥下中枢に与え統合されて嚥下誘発に影響を及ぼす可能性のあることを示し、食品への MSG の添加が咽頭領域からの入力として嚥下中枢において味物質間の相互作用を惹起し、嚥下誘発を抑制する味物質の効果を打ち消す可能性を示唆した点に学位論文としての価値を認める。