

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 辻 光 順
学位 博 士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第328号
学位授与の日付 平成27年3月23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 Changes in the frequency of swallowing during electrical stimulation of superior laryngeal nerve in rats
(ラット上咽頭神経電気刺激中における嚥下頻度の変化)

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

博士論文の要旨

1. 目的

上咽頭神経 (SLN) は迷走神経の側枝であり、下咽頭および咽頭粘膜を神経支配している。SLN への連続電気刺激は容易に嚥下反射を誘発することから、これまで動物を用いた研究において広く用いられてきた。しかし、SLN 連続電気刺激が嚥下反射誘発やその神経機構にもたらす影響については明らかになっていない。そこで本研究では、SLN 連続刺激中に生じる嚥下反射誘発の減少に着目し、麻酔動物を用いて嚥下反射の順応に関わる神経メカニズムについて明らかにすることを目的とした。

2. 方法

実験にはウレタン麻酔下の Sprague Dawley 系雄生ラット 44 匹を使用した。嚥下の同定のために、左側の顎舌骨筋および甲状舌骨筋より筋活動電位を導出した。SLN、反回神経、大脳皮質嚥下領域いずれかへの連続電気刺激により嚥下運動を誘発した。刺激強度は、刺激頻度 30 Hz にて 10 秒間で 1 回の嚥下が誘発される強度を刺激閾値(1T)とし、SLN および反回神経刺激時とは 1.1T、大脳皮質嚥下領域刺激時とは 1.2T に設定した。刺激頻度は、SLN および反回神経刺激時とは 30 Hz、大脳皮質嚥下領域刺激時とは 10 Hz を用いた。

まず、連続刺激により誘発される嚥下の経時的な変化を観察するため、50 秒間の SLN 刺激の途中に 30 秒もしくは 50 秒間の休息時間を設け、誘発嚥下回数の変化の違いについて検討した。

次に、条件刺激・処置として SLN 連続刺激(SLN 前刺激)または除脳処置を行い、その後の試験刺激(SLN、反回神経、大脳皮質嚥下領域)によって得られる嚥下回数に与える影響について検討した。各条件刺激および試験刺激の組み合わせを以下に示す: 30 秒間の各刺激頻度(10, 20, 30, 40 Hz)での SLN 前刺激が同側 SLN 刺激誘発嚥下に与える影響; 30 秒間の SLN 前刺激が同側および反対側 SLN 刺激誘発嚥下に与える影響; 30 秒間の SLN 前刺激が同側および反対側反回神経刺激誘発嚥下に与える影響; 30 秒間の SLN 前刺激が同側および反対側大脳皮質嚥下領域刺激誘発嚥下に与える影響; 除脳処置が SLN 刺激誘発嚥下に与える影響; 100 秒間の片側閾値下 SLN 前刺激(0.9T)が両側 SLN 閾値下同時刺激誘発嚥下に与える影響

3. 結果と考察

SLN 連続刺激により誘発された反復性の嚥下反射は経時的に減少を示した。この誘発嚥下頻度の減少は、刺激間に休息時間を設けることにより抑えられ、その効果は休息時間の長さに依存していた。

SLN 前刺激もまた、続く嚥下誘発を抑制し、同側の SLN 誘発嚥下に対しては頻度依存的な抑制効果を示した。反回神経あるいは大脳皮質嚥下領域刺激により誘発された嚥下の減少は、SLN 刺激誘発性のものより小さかった。このことにより、持続的な SLN 前刺激が SLN 一次神経終末部におけるシナプス活動に影響を及ぼしている可能性が示唆された。これまでにラットの反回神経求心性線維は、孤束核中において同側のみ投射するとの報告がなされているにもかかわらず、本研究においては SLN 前刺激によって同側のみならず反対側の反回神経刺激誘発嚥下までもが抑制された。この結果により嚥下反射誘発の減少には嚥下の中枢パターン発生器における順応も関与している可能性が示された。一方、反対側 SLN 前刺激は SLN 誘発嚥下の抑制には関与しなかった。また、除脳処置は嚥下誘発の減少に影響を及ぼさず、嚥下反射誘発の減少は嚥下上位中枢として知られている大脳皮質運動野や島皮質などからの入力に関与している可能性は低いと考えられた。SLN の閾値下前刺激は、嚥下反射を誘発させなかったにもかかわらず続く嚥下誘発を減少させた。この結果から、嚥下反射の順応は、前刺激により誘発される嚥下運動やその回数、筋疲労などとは関連しないことが示唆された。

今後は、嚥下反射の順応に関わる嚥下関連神経部位の同定とその神経回路網を明らかにすることを継続して行ってきたい。また、嚥下反射の順応メカニズムを明らかにすることで、将来的には嚥下運動の誘発が減少したり、随意性嚥下の惹起が困難となった患者の病態メカニズムを解明していきたい。

審査結果の要旨

本研究は、嚥下機能の神経メカニズムを解明するために計画された神経生理学的実験手法を基本としている。嚥下反射は咽頭神経領域を支配する受容器への適刺激によって容易に誘発可能であるが、実験的に引き起こされた嚥下反射は、繰り返しの刺激によってやがて起きにくくなるという。これまで、嚥下機能に関わる多くの研究の中で、繰り返しの刺激に伴う嚥下反射誘発の順応やその神経制御機構に注目した研究は認められていないことから、本研究の独自の視点がかかえる。

本研究の実験にはウレタン麻酔下の雄生ラットを使用し、嚥下の同定のために、左側の顎舌骨筋および甲状舌骨筋より筋活動電位を導出、嚥下誘発を目的として、上咽頭神経 (SLN)、反回神経、大脳皮質嚥下領域、すれかへの連続電気刺激を行った。刺激強度は、刺激頻度 30 Hz にて 10 秒間で 1 回の嚥下が誘発される強度を刺激閾値(1T)とし、SLN および反回神経刺激時では 1.1T、大脳皮質嚥下領域刺激時では 1.2T に設定した。刺激頻度は、SLN および反回神経刺激時では 30 Hz、大脳皮質嚥下領域刺激時では 10 Hz を用いている。通常末梢の神経刺激などで嚥下反射誘発を有効とするための刺激頻度は 20-50 Hz だといわれているのに対して、大脳皮質への刺激頻度が 10 Hz で最も適切であったことは興味に値するが、本研究では触れられていない。今後の研究進歩を期待したい。また、閾値以上の刺激強さとした理由は、条件刺激などによる抑制効果を検索可能とするためであったとしている。

最初に、連続刺激により誘発される嚥下の経時的な変化を確認するため、50 秒間の SLN 刺激の途中に 30 秒もしくは 50 秒間の休息時間を設け、誘発嚥下回数の変化の違いについて検討した。次に、さまざまな条件刺激・処置 (SLN 連続刺激(SLN 前刺激)または除脳処置) を行い、その後の試験刺激(SLN, 反回神経, 大脳皮質嚥下領域)によって得られる嚥下回数に与える影響について検討している。そこには、条件刺激の刺激頻度の違い、反対側への条件刺激がもたらす効果、除脳による効果の違い、嚥下誘発の閾値下刺激による効果の違いなどが含まれており、条件刺激設定に工夫が施されている。

実験の結果として、SLN 連続刺激により誘発された反復性の嚥下反射は時間的に減少を示し、この減少は、刺激間に休息時間を設けることにより抑えられ、その効果は休息時間の長さ依存していたという。

SLN 刺激を条件刺激として行うことで嚥下誘発は抑制された。また、反回神経あるいは大脳皮質嚥下領域刺激により誘発された嚥下の減少は、SLN 刺激誘発性のものより小さかった。このことにより、持続的な SLN 前刺激が SLN 一次神経終末部におけるシナプス活動に影響を及ぼしている可能性が示唆されるという考察を得ている。これまでこのラットの反回神経求心性線維は、孤束核中において同側のみ投射するとの報告がなされているにもかかわらず、本研究においては SLN 前刺激によって同側のみならず反対側の反回神経刺激誘発嚥下までもが抑制されたことは、嚥下反射誘発の減少には嚥下の中枢パターン発生器における順応も関与していることを示唆する。一方、反対側 SLN 前刺激は SLN 誘発嚥下の抑制には関与しなかった。また、除筋処置は嚥下誘発の減少に影響を及ぼさず、嚥下反射誘発の減少には嚥下上位中枢として知られている大脳皮質運動野や島皮質などからの入力に関与している可能性は低いと考えられた。SLN の閾値下前刺激は、嚥下反射を誘発させなかったにもかかわらず続く嚥下誘発を減少させたことから、嚥下反射の順応は、前刺激により誘発される嚥下運動やその回数、筋疲労などとは関連しないことが示唆された。

以上の結果はすべて十分に検討された神経生理学的手法に基づいた結果であり、その信頼性は高い。今後、組織学的所見などで実際の神経投射などのデータが得られれば、本手法によって得られた連続刺激時の嚥下反射誘発の順応に関する知見の確立を図れると期待される。また、将来的には嚥下運動の誘発が減少したり、随意性嚥下の惹起が困難となった患者の病態メカニズムを解明していきたいとしており、本研究が単なる基礎研究にとどまらない視点で考察されているなどの点も含めて、学位論文としての大いなる価値を認める。