

学位研究紹介

麻酔ラットにおいて持続的 TRPV1 チャネル活性化がもたらす機械刺激誘発性嚥下の抑制

Sustained laryngeal TRPV1 activation inhibits mechanically evoked swallows in anesthetized rats

新潟大学大学院医歯学総合研究科
摂食嚥下リハビリテーション学分野
吉原 翠

Division of Dysphagia Rehabilitation, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
Midori Yoshihara

【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 (GERD) の患者でも誤嚥性肺炎の発症率が高いと報告されている。胃酸の主成分は塩酸であり、温度感受性 TRP チャネルの 1 つである TRPV1 を活性化する。本研究では、GERD に伴う咽喉頭への長期間の胃酸曝露が嚥下障害を誘発するという仮説を立て、喉頭への持続的 TRPV1 刺激による嚥下誘発変調効果を調べた。

【方 法】

実験にはウレタン麻酔下の SD 系雄性ラット 80 匹を用いた。嚥下同定のため左側舌骨上筋および甲状舌骨筋から筋電位を導出した。喉頭ならびに気管切開後、化学刺激として声門上へ塩酸 (0.1N) もしくはカプサイシン (10^{-5} M) 滴下 ($3 \mu\text{l}$)、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 ($6-140 \mu\text{A}$, 30 Hz, 10 秒) を行った。

まず、嚥下誘発における TRPV1 の関与を検証するため、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 ($3 \mu\text{l}$) として行い、TRPV1 刺激による嚥下誘発効果を検討した。次に、TRPV1 持続刺激による嚥下誘発変調効果を検証するため、塩酸、カプサイシン、カプサイシン溶媒 (0.1% エタノール) の

いずれかを 60 分間持続投与 ($0.5 \mu\text{l/s}$) した後にエアフロー刺激を行った。

また、TRPV1 持続刺激による嚥下誘発変調効果が末梢性、中枢性いずれによるものかを調べるため、カプサイシン 60 分間持続投与中に SLN 誘発嚥下閾値を計測した。

最後に、TRPV1 持続刺激による喉頭血管透過性の変化について調べるため、未処置群、喉頭切開群 (シャム)、カプサイシン 5 分間または 60 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, 50 mg/ml/kg) を静注し、喉頭組織への漏出 EB 量を測定した。

【結 果】

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 (図 1 A・B)、エアフロー誘発嚥下には影響しなかった (図 1 C)。また、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を消失した。さらに、塩酸およびカプサイシン持続刺激によりエアフロー誘発嚥下回数は減少した (図 2 A)。このことから、TRPV1 の持続活性は刺激中の嚥下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回数の顕著な低下を認めたものの、エアフロー誘発嚥下回数には影響がなく (図 2 B)、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で生じている可能性が考えられた。

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 (図 3 A)。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高いと推察された。

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 量が有意に増加していた (図 3 B) ことから、TRPV1 持続刺激により喉頭血管透過性が亢進し、喉頭浮腫が生じている可能性が考えられた。

【考 察】

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 の持続活性が嚥下誘発低下をもたらすことが明らかとなった。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喉頭浮腫を生じることにより、機械刺激応答閾値が上

昇する可能性が考えられた。本結果は、喉頭浮腫と嚥下障害を併発した GERD 患者において認められる咽喉頭機械刺激の応答性低下を裏付ける結果といえる。

GERD 患者においては、咽喉頭への持続的な胃酸曝露により、TRPV1 が持続的に活性化されることにより嚥下障害が誘発されるのかもしれない。

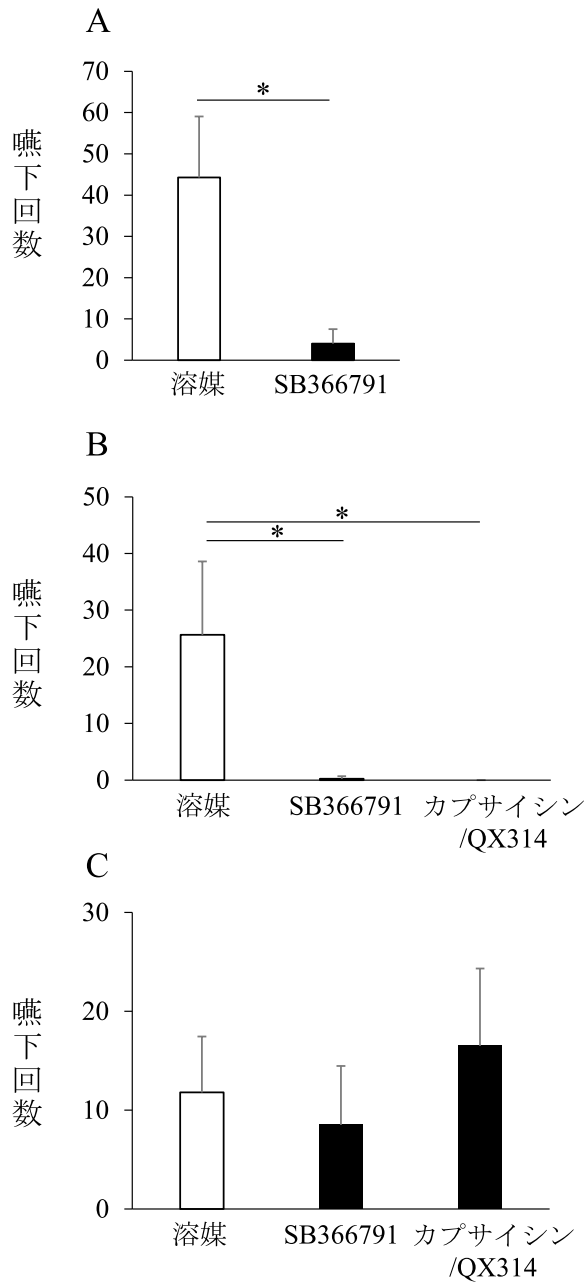


図1 嚥下誘発における TRPV1 刺激の影響。
 A : TRPV1 ブロッカー(SB366791)投与後の塩酸刺激誘発嚥下回数。
 B : TRPV1 ブロッカー投与後のカプサイシン刺激誘発嚥下回数。
 C : TRPV1 ブロッカー投与後のエアフロー刺激誘発嚥下回数。
 *p < 0.05.

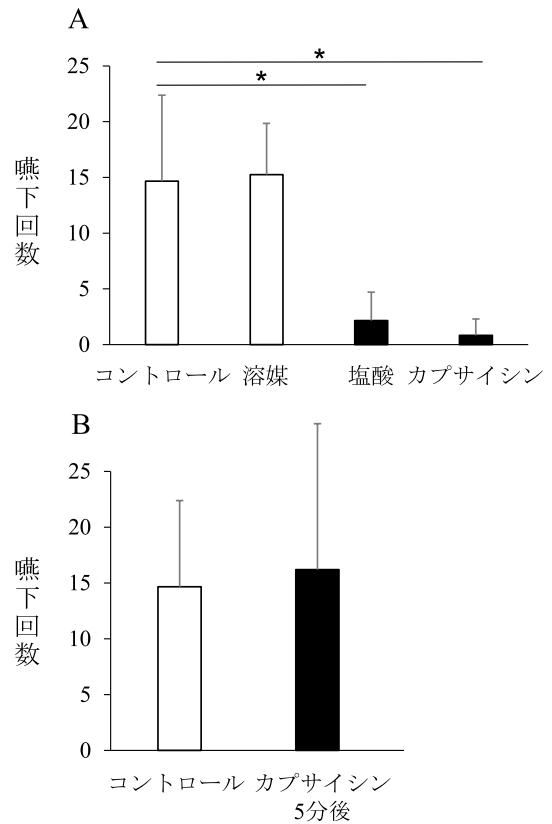


図2 エアフロー刺激誘発嚥下に対する TRPV1 持続刺激の影響。
 A : 60 分間化学持続刺激後のエアフロー刺激誘発嚥下回数。
 B : 5 分間カプサイシン持続刺激後のエアフロー刺激誘発嚥下回数。
 *p < 0.05.

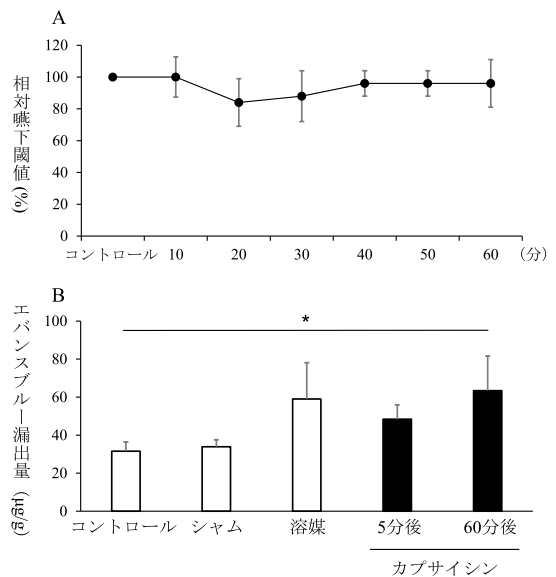


図3 60 分間カプサイシン持続刺激時の嚥下閾値と血管透過性の変化。
 A : 60 分間カプサイシン持続刺激中の SLN 刺激誘発嚥下閾値の経時的変化。
 B : 喉頭組織重量当たりの漏出エバンスブルー量。
 *p < 0.05.