

— 総説 —

摂食・嚥下の神経生理学的基盤と今後の研究課題

山村健介

新潟大学大学院医歯学総合研究科 摂食環境制御学講座 口腔生理学分野

Neurophysiological basis of feeding and swallowing and unresolved research questions

Kensuke Yamamura

Division of Oral Physiology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

平成 25 年 4 月 11 日受付 平成 25 年 4 月 11 日受理

キーワード：摂食 嚥下 咀嚼 脳 CPG

1. はじめに

顎・口腔・顔面領域には、「食べる」「呼吸する」「話す」「表情を作る」など、人間が身体的、精神的、さらには社会的にも健康な生活をおくる上で欠くことのできない重要な機能が集まっている。これらの機能は寝たきりになった高齢者でもある程度残ることが多く、要介護高齢者の QOL を守る上での最後の砦となる。本稿ではそのうちの「食べる（摂食・嚥下）」機能に焦点をあて、その神経メカニズムや機能的な意義についてのこれまでの知見、そして今後の研究課題について述べたい。

摂食・嚥下は、食物を認知して口に取り込むことに始まり、胃に至るまでの一連の過程をいい、ヒトの摂食・嚥下はさらに 1) 口に取り込むまでの先行期（認知期）、2) 取り込んだ食物を咀嚼し唾液と混和することで食塊を形成する咀嚼期（準備期）、3) できあがった食塊を咽頭に向けて移送する口腔期、4) 咽頭から食道まで食塊を移送する咽頭期、5) 食道に入った食塊を胃に移送する食道期の 5 期（摂食 5 期）に分けられる。また、口腔期以降の 3 期を特に嚥下 3 期という（図 1）。摂食・嚥下機能を営む上で顎・口腔・顔面領域は「咀嚼や嚥下運動を行うための運動器」、「最初の消化液としての唾液を分泌する分泌器」「食物や食塊、顎・口腔・顔面の動きから生じる感覚を受容するための感覚器」としての役割を果たす。これらの機能を制御するのが脳であり、摂食・嚥下を営むためには脳の様々な部位の活動が必要不可欠である。

2. 食欲の形成と先行期（認知期）

先行期は、食物を視覚や嗅覚により認知し、過去の記憶と照らし合わせてその食物が食べるのにふさわしいと判断された場合には、これを口にするまでの過程をいう。食物をまず視覚情報や嗅覚情報としてとらえ、手にとったり、箸などの食器でつかむことで、温度や硬さなどの食物の物理的な性質を体性感覚情報としてとらえる。これらの感覚情報は脳内で統合・処理された上で、過去の記憶と照合され、その食物が何であるか、食べるのにふさわしいかが決定される。この過程が“食物の認知”であり、先行期が認知期とも呼ばれる理由である。食物の認知過程において感覚情報を統合・処理するのは大脳新

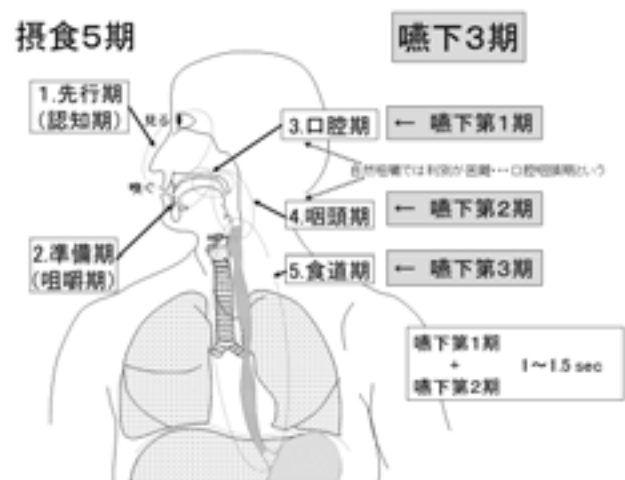


図 1 摂食・嚥下の流れ

皮質であるが、記憶との照合や食べるにふさわしいか否かという価値判断には海馬や扁桃体などの大脳辺縁系が関わっている。

このように様々な脳領域の活動を必要とする食物の認知は、一瞬の出来事であるにもかかわらず、その後に行われる“美味しい”“まずい”などの価値判断の元となるとともに咀嚼運動や唾液分泌を行うための準備を行う重要な期間である。梅干しを認知した際に唾液が分泌されるのは、梅干しは食べるのにふさわしいが、非常に酸っぱいという記憶があるからである。また、食卓上の食物が見慣れたもので、その食物が美味しかったという“楽しい記憶”と一致すれば、人はこれを安心して口に運び食べ始めるが、見たことのない食物の場合は躊躇し、匂いを嗅ぐなど十分に安全を確認した上で口に運ぶ。これは個人個人の生まれ育った環境や記憶が食生活に強く結びつき、食物の認知やその際の摂食の可否の決定（価値判断）に影響を及ぼし、民族や国家、宗教、風俗によってそれぞれ固有の多様な食文化が生まれる基盤となる。よって、患者の健康だった頃の食事の好みを知ることは摂食・嚥下機能のリハビリテーションに重要な糸口を与えてくれる。また、認知機能障害により先行期が障害されるとその後の摂食行動全体に影響を及ぼすと考えられる。よく知られているのは異食行動（食物でないものを食べてしまう）であるが、認知機能が正常なヒトでも目かくしで食物を口に入れられたり、見たことのない食物を食べるときには咀嚼期の運動パターンが変化することを鑑みると、認知障害により咀嚼期の運動が影響を受けることは想像に難くない。

3. 咀嚼期（準備期）

3-1. 咀嚼運動リズム形成機構—CPGに関する概念の変化

咀嚼期には食物を口に取り込み、舌で奥歯の方に運び、噛むことで細かくした食物と消化液である唾液とを混ぜて食塊を作り、飲み込むのに適した性状になった食塊を逐一口の奥に運ぶといった運動が連続的、あるいは同時進行的に行われる。

咀嚼時には下顎の一定のリズム（ヒトの場合約2回/秒）での開閉運動と同期して、舌や口唇、頬の運動をつかさどる多くの筋が連携をとりながら収縮・弛緩を繰り返す。健常者であればこの一連の動作は意識しなくても自然に行える。むしろ、意識して上手にやろうとするとぎこちなくなる。神経学的には咀嚼運動は半自動性運動に分類される。半自動性運動は、運動の開始や運動制御の一部に随意的な要素が含まれるものの、通常はその運動の大部分が自動的に遂行される運動をいい、呼吸や歩行もこの運動に分類される。これら半自動性運動の制御機構の特徴は、その運動の基本的なパターンが下位脳幹に

ある中枢性パターン発生器（central pattern generator: CPG）という神経回路によって制御される点にある。CPGはほぼ生得的に備わっており、そのことが運動の習得に要する時間と努力の少なさや運動再現の精度の高さという点において半自動性運動と同程度に複雑な随意運動（例えば楽器の演奏）との決定的な差を生んでいる。

咀嚼運動の制御に関わるCPGを咀嚼CPGという¹⁻³⁾。咀嚼CPGは、下位脳幹に存在するニューロン集団で、咀嚼CPG自体には自発的に活動する能力はなく、CPGを起動するための外部からの入力が必要とする。咀嚼CPGを起動するための入力にはリズム性は不要で、入力がCPGを経る間にリズムが作られ、出力先である運動ニューロンがリズムカルに活動する結果、リズムカルな筋の収縮が起こる。1980年代から90年代にかけて咀嚼CPGの存在部位と神経回路を明らかにする目的で、多くの動物実験が行われた。これらの動物実験の多くは大脳皮質の特定の領域（大脳皮質咀嚼野：後述）を電気刺激した際に誘発される咀嚼様運動（模擬咀嚼）モデルを用い、顎筋あるいはその運動ニューロンの活動や下顎運動をCPGからの出力の指標とした。その結果、Nakamuraらの研究グループにより大脳皮質咀嚼野からの入力により起動される咀嚼CPGが橋尾側部から延髄内側部にかけて存在することが明らかになった^{4,5)}。その概要を図2に示す。

大脳皮質刺激による模擬咀嚼モデルを用いた咀嚼CPGおよびリズム形成機構の解明に向けた研究はNakamuraらの学説が発表された後も、カナダのLundらのグループを中心に行われ、咀嚼CPGは少なくとも咀嚼リズムを形成する部分（リズム発生器：rhythm generator）と、咀嚼時に活動する個々の筋の活動パターンを形成する部分（群発形成器：burst generator）の機能的に異なる2つの部分に分けられることや、延髄小細胞性網様核の他にも三叉神経運動核の周囲にはいくつかの顎筋プレモーターニューロンの集団（三叉神経上核、三叉神経間域、三叉神経傍域など）が存在し、これらのプレモーターニューロンは群発形成器の重要な構成要素であることなどが明らかにされてきた⁶⁻¹⁴⁾。

大脳皮質刺激による模擬咀嚼モデルを用いた研究がすすめられる一方、いくつかの重要な知見と、新しい実験手法の開発がなされた。重要な知見の一つ目が前述の群発形成器を構成するプレモーターニューロンのほとんどが、口腔からの末梢性感覚情報を受けることであった。この事実は、食物の性状に応じて閉口筋活動量を変化させるしくみを説明するには都合が良く、群発形成器はリズム発生器からの入力と末梢性感覚情報を統合し、咀嚼の状況に適した顎筋運動ニューロンのスパイク群発形成に寄与すると考えられるようになった。また、麻酔あるいは除脳（高位脳を離断した）動物の歯や口腔粘膜に機

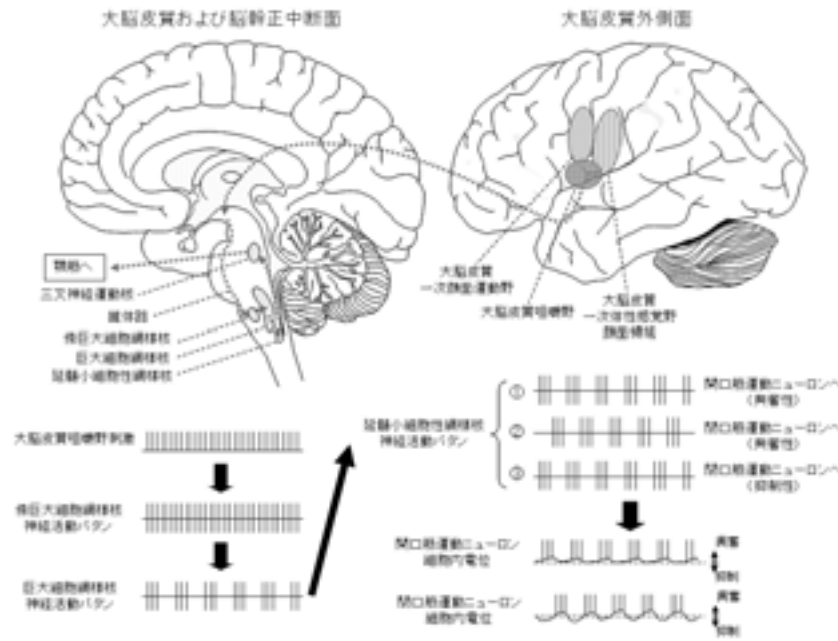


図2 Nakamuraらによって提唱された咀嚼CPG概念図

大脳皮質からの連続的な活動はまず延髄網様体の傍巨大細胞網様核のニューロンを興奮させる。まだこの段階ではニューロン活動にはリズム性は認められず、入力を反映した連続的な活動をするだけである。これらのニューロンからの情報が巨大細胞網様核のニューロンに伝えられた時にニューロン活動にリズムが発現する。すなわち巨大細胞網様核には咀嚼リズムの形成の鍵となるニューロンが存在する。巨大細胞網様核ニューロンからの情報は延髄小細胞性網様核のニューロンに伝えられる。ここには三叉神経運動核に存在し、下顎の運動を制御する顎筋運動ニューロン(開口筋運動ニューロンと閉口筋運動ニューロン)に情報を送るプレモーターニューロンとよばれるニューロンが存在し、開口筋運動ニューロンと閉口筋運動ニューロンを交互に興奮させる。

機械刺激を与えることで咀嚼様運動を誘発できることも明らかになり、このモデルを用いた咀嚼CPGの研究も行われるようになった。すなわち、Nakamuraらによって示された咀嚼CPGはCPG起動のための入力として大脳皮質をはじめとする高位脳を想定していたが、高位脳からの入力を必ずしも必要としない、むしろ口腔からの感覚情報の中枢経路に隣接した領域に咀嚼CPGが存在するのではないかという学説がLundらのグループによって提唱されるようになった¹⁵⁾。この学説を検証する上で追い風となったのが、摘出脳幹標本¹⁶⁻¹⁸⁾や脳幹スライス標本¹⁹⁻²¹⁾を用いたin vivo実験系が確立され、個々のニューロンの膜電位や膜電流の測定が飛躍的に容易になったこと、それらの実験系を用いて、同じリズム運動である呼吸や歩行のCPGやリズム形成機構の解明が急速に進んだことであった。Lundらのグループは主に脳幹スライス標本を用いて、口腔からの感覚を中継する三叉神経感覚核群を中心にリズム形成能を持つニューロンを検索し、それまで口腔からの感覚を大脳皮質に伝えるための中継核と考えられてきた三叉神経主感覚核の吻背側部にリズムカルなスパイク群発を形成するニューロン

群が存在することを示した²²⁻²⁵⁾(図3)。また、これらのニューロン群に、すでに呼吸リズム形成の鍵となることが明らかにされていた前Böttinger複合体のニューロンに類似した活動電位発生のためのイオンメカニズムがあることも明らかにした²⁶⁻²⁹⁾。

1990年代半ばから本学のYamadaらの研究グループを中心に覚醒動物を用いた自由咀嚼時の下顎運動および咀嚼筋活動記録が盛んに行われた³⁰⁻³⁹⁾。私もその一員として研究に参加し、自然咀嚼時の咀嚼リズムは食物取り込みから嚥下に至るまでの一連の咀嚼運動中に時々刻々と変化すること、その割に咀嚼CPGを制御する大脳皮質咀嚼野の自然咀嚼時のニューロン活動は必ずしも咀嚼パターンと対応した細やかな活動変化を示さないことに気付いていたが、その理由を説明できずにいた。Lundらの学説は食物の物性やその性状変化に対応して咀嚼リズムが微調節されるしくみのある程度説明しており、咀嚼CPGの概念は新たな段階に入ったと言える。ただし、新しい概念に基づく咀嚼CPGが、大脳皮質咀嚼野をはじめとする高位脳活動や巨大細胞網様核を中心とする古典的咀嚼CPG、あるいは橋網様体に存在し、実験条件

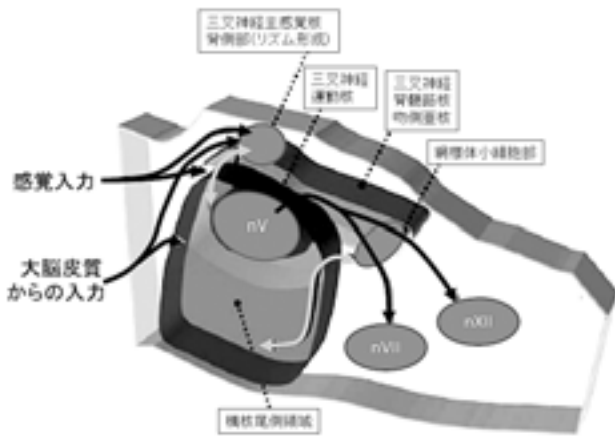


図3 Lundらによって提唱された咀嚼CPG概念図(文献22を改変)

大脳皮質や口腔からの感覚情報は橋核尾側領域のプレモーターニューロン群や三叉神経主感覚核の背側部のニューロンに入力する。このうち三叉神経主感覚核への入力のリズム性を持った活動に変換される。三叉神経主感覚核と橋核尾側領域は相互的に神経連絡を持つので、三叉神経主感覚核のリズム性をもったニューロン活動は橋核尾側領域のプレモーターニューロン群に伝達され、これらのニューロン群をリズムカルに活動させる。プレモーターニューロンは橋核尾側領域の他にも三叉神経脊髄路核吻側垂核、網様体小細胞部にも存在し、これらは橋核尾側領域と相互的に神経連絡を持つ(灰色両矢印)。その結果、三叉神経主感覚核のリズム性をもったニューロン活動は全てのプレモーターニューロン群に伝達され、顎筋を制御する三叉神経運動核(nV)、舌筋を支配する舌下神経運動核(nXII)、顔面筋を支配する顔面神経運動核(nVII)の運動ニューロンにリズム性を持った情報が伝えられる。

下では興奮性アミノ酸であるグルタミン酸のアゴニストであるNMDA投与によりリズム発火を行うニューロン群¹⁶⁻¹⁸⁾とどのような相互関係を持って咀嚼時の下顎運動、舌や顔面筋の活動の制御に寄与するのかについてはまだ十分には解明されておらず、今後の研究課題である。

歯科的に注目すべきなのは、口腔からの感覚が、我々が思っていた以上に咀嚼運動制御の根源であるリズム形成機構に大きな影響を及ぼすという事実である。歯科矯正やそれに伴う顎骨手術、歯科インプラントなどで咀嚼時の口腔感覚を大きく変化させた場合に、それらが咀嚼リズム形成にどのような影響を及ぼすかは、興味深い研究対象である。

3-2. 咀嚼期における食塊の形成と移送

咀嚼により粉碎された食物は舌により唾液と混ぜられ、食塊となる。食塊は再び咀嚼されることで、さらにその物性が変化する。Palmerは固形物の咀嚼時のレントゲンビデオの所見から、嚥下に適切な物性となった食塊は咀嚼中であっても口腔から中咽頭へと口峽を超えて移送されることを見だし、この過程をStage 2移送と

名付けた⁴⁰⁾。食塊の形成や移送は下顎や舌、頬、口唇などの様々な器官が協調して働くことではじめてその目的が達成される。例えば、咀嚼時には開口筋と舌突出筋、閉口筋と舌牽引筋がそれぞれほぼ同期して活動するという関係があり、咀嚼時には口が開くときには舌が突出し、口が閉じるときには舌が後退する。また、頬や口唇の運動をつかさどる顔面の筋も下顎の開閉リズムと同期して活動する。このような咀嚼時の舌や顔面筋の運動は意識しなくても実行できるため、咀嚼CPGあるいはそれと密接な関係にある神経回路によって半自動的に制御されていると考えられる。しかし、覚醒動物の自然咀嚼時のこれらの筋の活動様式を見ると、リズム性を持たない持続的な活動に重なるように下顎の開閉運動と同期したリズム性活動が観察されたり、末梢神経の電気刺激に対する反射応答の咀嚼時の変調様式が顎筋とは異なったりと、顎筋の制御様式と異なる部分も多い。神経学的に見て注目すべきなのは、これら舌や顔面筋の大脳皮質一次運動野における体部位再現が顎筋と比べ遥かに大きいことである^{41,42)}。この体部位再現の特徴は、言語を用いず、霊長類ほど表情のパリエーションを持たない齧歯類でも認められ^{43,44)}、咀嚼期におけるこれらの筋活動制御における上位脳からの下行性入力的重要性を示唆する。

3-4. 大脳皮質と咀嚼運動の随意的制御(図3)

さまざまな動物で、大脳皮質の特定の領域を連続電気刺激すると、顎・顔面・舌のリズム的な運動、すなわち模擬咀嚼を引き起こすことができる。この皮質部位を大脳皮質咀嚼野(cortical masticatory area: CMA)という。CMAは異なる複数の大脳皮質領域を含み、サルでは運動前野の最外側部(主咀嚼野)に加え、主咀嚼野の深部にある前頭弁蓋部(深部咀嚼野)、さらに一次顔面運動野と一次体性感覚野の一部がCMAに含まれる^{45,46)}。CMAの刺激をやめると模擬咀嚼も停止する。また、CMAを実験的に破壊した動物では咀嚼行動の開始が障害され、食物を口に押し込んで強制的に咀嚼させた場合にも、リズムカルな咀嚼ができなくなる⁴⁷⁾。これらの事実は新しい概念に基づく咀嚼CPGが提唱された現在でも、咀嚼CPGを起動したり、活動を維持するための入力としてCMAから脳幹への下行性出力が重要であることを意味している。

刺激実験の結果で注目すべきは、CMAの中でも刺激する部位が異なると誘発される顎・顔面・舌の運動パターンが異なることで^{2,45,48,49)}、同一部位の刺激では、食物を前歯部から臼歯部に運ぶ運動パターン、臼歯部で食物を粉碎・臼磨する運動パターンなど、食物を口に取り込んでから嚥下するまでの一連の咀嚼運動の際に観察されるすべての運動パターンが誘発されるのではなく、その中の一種類のパターンだけが誘発される。このことは、咀嚼

CPGは1つの神経ネットワークではなく、複数のレパトリーを持ち、異なる皮質部位から指令が送られることによってレパトリーの選択が行なわれていることを意味している⁵⁰⁾。

ところが、覚醒動物の自然咀嚼時にCMAのニューロン活動を記録すると、一連の咀嚼期間中ずっと活動するものや、咀嚼リズムと同期したリズムカルな活動をするニューロンも多数記録される⁵¹⁾。模擬咀嚼を誘発する際の連続刺激は刺激部位のニューロンが持続的な活動する状況を想定しているが、実際にはCMAニューロンの活動パターンは多様で、その役割はCPGの起動と活動維持に限らないということが想像される。

自然咀嚼時の皮質ニューロン活動記録実験で明らかになったのは、CMA以外にも咀嚼運動と関連した活動を示すニューロンが存在する皮質領域があることであった。代表的な皮質部位として大脳皮質一次顔面運動野、大脳皮質一次体性感覚野があげられる。一次顔面運動野は、顎・口腔・顔面領域の運動を随意的に制御する際に重要な役割を果たし^{52,53)}、咀嚼では、食物の口腔内への取り込みと臼歯部への移送(Palmerはこの過程をStage 1移送と名付けた)の際の下顎と舌の運動協調に重要であることが明らかにされている⁵⁴⁾。この時期は短時間で終わってしまうためあまり意識されないが、大脳皮質による随意制御の要素を多分に含んでいる。例えば、蕎麦をすすするという運動は日本人にはさほど困難ではないが、パスタをフォークに巻き付けて口に運ぶ経験しか持っていない外国人にとって最初は難しい運動だという。しかし、一旦臼歯部に蕎麦が運ばれば、その後の「リズムカルに咀嚼して飲み込む」運動は容易に遂行できる。すなわち、「食物を取りこんで臼歯部に運ぶ」運動はリズムカルな咀嚼とは異なる制御を受けることがわかる。また、最初は上手に蕎麦をすすれなかった外国人も、練習することで上手に麺類をすすれるようになることから、食物を取りこむための運動を上手に行うためにはある程度の練習が必要であると考えられる。すなわち、食物を取りこむ運動は「練習の結果獲得された随意運動」であると言えよう。さらに、咀嚼運動は意志によって開始し、意志により停止することが可能であり、この点では随意運動の要素を持つ。大脳皮質からの下行性情報は咀嚼CPGをする起動する主要な入力であると同時に、咀嚼運動の随意的な制御にも重要な働きを考えると考えられる。

3-5. 咀嚼時に生じる感覚情報が咀嚼運動制御に果たす役割

咀嚼時には顎や口腔領域からさまざまな感覚が生じる。これらの感覚の役割の一つは反射を介して咀嚼運動を円滑に遂行させることである。例えば、我々は食物の硬さに応じて噛む強さ(咀嚼力)を変えているが、これ

は咀嚼時に歯根膜が歯に加わる負荷情報を、閉口筋に存在する筋紡錘が閉口筋に加わる負荷情報を脳に送り、食物の硬さに応じて興奮性の反射を閉口筋に誘発するためと考えられている。これらの感覚情報の中で、筋紡錘からの感覚情報が下顎張反射弓を介して咀嚼力を増強させる⁵⁵⁾ことは間違いないが、歯根膜からの感覚情報が咀嚼力に及ぼす影響については議論の余地がある。動物やヒトで歯に適刺激を行うことで閉口筋に興奮反射(歯根膜咀嚼筋反射)が誘発されること、歯根膜からの感覚情報を伝える下歯槽神経と上顎神経を切断した動物で模擬咀嚼を行わせると閉口筋活動量が減弱すること⁵⁶⁾は歯根膜からの感覚情報が咀嚼力を増強させる上で重要な役割を担っているという考えを支持する。一方で咀嚼時に歯に加わる力は歯根膜の感覚閾値より遥かに大きいため、軟らかい食物の咀嚼時であっても歯根膜を支配する感覚ニューロンの発火頻度は飽和状態にあり、それより硬い食物を咀嚼しても更なる発火頻度の増加、すなわち咀嚼筋反射の増強は期待できないという考えもある⁵⁹⁾。さらに、随意的に軽い噛みしめを行ったヒトで歯根膜に様々な機械的刺激を与え閉口筋活動に及ぼす影響を調べた研究では、刺激の最大値ではなく刺激の初期速度が閉口筋に興奮反射を誘発する上での重要な要素であると報告されている^{60,61)}。これらの研究結果を鑑みると、歯根膜からの感覚情報の役割は「食物の硬さに応じた咀嚼力の調節」というよりは、「食物を咀嚼する際に適切な方向から力が加わった場合には一定の興奮反射を閉口筋に誘発し、筋紡錘からの感覚情報量が閉口筋活動量(すなわち咀嚼力)に反映されやすくなるような基盤を作る」と考えた方が良さそうである。また、Trulssonらは歯根膜からの感覚情報の特徴に歯に加えられた機械刺激に対する感受性に方向特異性があることをあげ、口腔内での食物の取り扱い(位置や形状の制御)に役立つとしている⁶²⁾。

食物に関連した他の感覚情報(味や匂い、温度など)も円滑な咀嚼運動を行うことに役立っている。例えば味覚情報は、反射的に唾液の分泌を促進し、食塊の形成を容易にすることに役立つ。これらの反射を制御する反射中枢も脳幹に存在し、我々があまり意識することなくさまざまな食物を上手に食べることを可能にしている。

さらに咀嚼に伴って生じる感覚情報は反射誘発に寄与するだけでなく、咀嚼CPGにも入力しリズム形成のものにも影響を与えることで咀嚼運動制御に寄与する可能性がある(3-1参照)が、その詳細はまだ明らかではなく、今後の研究課題である。

口腔からの感覚情報が反射弓を介して、あるいは咀嚼CPGを介して運動系に与える効果は、食物の取り込みから嚥下に至るまでの一連の咀嚼運動の中で、取り込み期(Stage I移送に相当)、咀嚼期、嚥下準備期(咀嚼

期から嚥下準備期にかけて Stage II 移送が進行) のような機能的に異なる咀嚼期間で、あるいは一つの咀嚼サイクル(開口相と閉口相)の中でも変化する^{2, 31, 64-66)}。また、口腔顔面領域に炎症や疼痛があった場合^{67, 68)}、あるいは様々な脳領域の刺激によって変化する⁶⁹⁻⁷¹⁾。これらの事実は、反射や咀嚼リズム形成に変調を与える因子として、それ自体が運動制御系に含まれるような運動との時間関係が明確なものと、常に、あるいは運動とは無関係に機能するものが存在することを意味している。

3-6. 咀嚼時の感覚認知

咀嚼時に生じる感覚情報は運動や分泌を制御するだけでなく、大脳に送られてさまざまな感覚として認知される。前述の歯根膜や筋紡錘から送られる情報は、食物の歯ごたえとして認知される。これらの感覚情報は大脳で個々の独立した感覚(例えば味や匂い)として認知することも可能だが、通常は複数の情報が大脳で処理されることでさらに一歩進んだ感覚(美味しい、まずいなど)として認知され、脳の活性化に寄与している。一次体性感覚野顔面領域(Face SI)は咀嚼に伴って生じる様々な体性感覚情報の大脳皮質への主要な入力部であり、皮質感覚野に入力した感覚情報が皮質内神経回路で処理されることにより、感覚入力認知されることとなる。実験的に Face SI を障害した動物で咀嚼を行わせると、咀嚼から嚥下への移行にかかる時間が延長することが明らかになっている⁷²⁾。このことは、Face SI は形成された食塊の位置や性状を認知する上で重要であることを意味している。しかし、咀嚼時の感覚情報の認知に関する神経回路はほとんど明らかにされていないのが現状である。我々は、Face SI ニューロンの咀嚼時の末梢神経刺激に対する応答特性および活動様式を覚醒ウサギの自由咀嚼モデルを用いて調べ、多くのニューロンで、安静時と比較して咀嚼時には下歯槽神経刺激に対する応答量が減弱することを明らかにした⁷³⁾。さらに、咀嚼時に下歯槽神経下歯槽神経刺激に対する応答が強く抑制されるが、咀嚼運動に関連したリズムカルな活動が認められる Face SI ニューロンについて、感覚受容野に局所麻酔を施すことで、咀嚼に関連した活動がどのような影響を受けるかを調べ、このようなニューロンの 20% が受容野からの感覚情報が遮断されたにもかかわらず、咀嚼に関連した活動が残存することも明らかにした⁷⁴⁾。これらの事実は、一次体性感覚野顔面領域には咀嚼時には口腔への感覚入力を反映して活動するのではなく、他の脳部位からの入力により活動するニューロンがかなりの割合で存在することを示唆している。すなわち、咀嚼時には実際に口腔内で発生した感覚情報と脳内から発信された情報の統合がすでに一次感覚野レベルで行われていること、他の脳領域との間で双方向的な情報処理が行われ

ることで、安静時とは異なる感覚情報処理が行われることを示唆している。事実、大脳が感覚入力を分析する際には、情動や記憶、注意などの高次脳活動がその時々分析の過程を変化させ、最終的な認知に大きな影響を与えることはよく知られている^{75, 76)}。

4. 嚥下

4-1 嚥下の概要

嚥下とはできあがった食塊や液体を咽頭・食道を経て胃に送り込む運動をいい、食塊の位置に基づいて、咀嚼後の食塊を咽頭に向けて移送する口腔期、咽頭から食道まで食塊を移送する咽頭期、食道に入った食塊を胃に移送する食道期からなる(嚥下3期)。しかし、咀嚼時にも食塊の一部は咽頭に送られていることがわかっており、固形物の摂食・嚥下では口腔期と咽頭期を区別することは困難であるため、2つを合わせて“口腔咽頭期”と表現されることも多い。嚥下を理解する上で重要なのは、咽頭部が口腔から食道へ至る食物の通路であると同時に、鼻腔から気管に至る呼吸気の通路(気道)でもあるということである。要介護高齢者の食物の口腔摂取で問題となる誤嚥とは、嚥下の失敗により食塊の一部や液体(あるいは嘔吐物や異物)が気管内に入ってしまうことをいう。すなわち、嚥下時には食塊や液体を口腔から食道に移動させると同時に、これらが気道に進入しないように気道を防御する機構が働いている。

嚥下に要する時間は口腔期と咽頭期を合わせ1~1.5秒である。このわずかな時間に1) 口唇の閉鎖、2) 舌による食塊の咽頭への移送、3) 軟口蓋と咽頭後壁による鼻腔と咽頭の遮断(鼻咽腔閉鎖)、4) 下顎の閉口位での固定、5) 喉頭の挙上(喉頭蓋の反転による喉頭口閉鎖)および6) 喉頭の前方向移動による咽頭下部の開大、7) 声門閉鎖と呼気圧の上昇、8) 食道入口部の括約筋の弛緩などが決められた順序で連続的に起こる。一見複雑に見えるこれらの現象もその役割は“食塊の移送”と“気道の防御”に大別される。気道の防御は食物や液体の鼻腔への進入を防ぐ上気道の防御(鼻咽腔閉鎖)と気管への進入を防ぐ下気道の防御(喉頭の挙上および声門閉鎖と呼気圧の上昇)に分けられる。誤嚥を防ぐために、下気道の防御は喉頭口と声門の2カ所で行われている。喉頭口を閉鎖するための喉頭の動きは嚥下時にのど仏に軽く手を当てておくと触診することができる。この動きは直接的には舌骨と喉頭をつなぐ甲状舌骨筋が収縮することで、喉頭が舌骨に向かって前上方にひかれることで起こる。その際に舌骨がしっかりと固定されている必要があり、そのために行われるのが下顎の閉口位での固定と下顎と舌骨をつなぐ舌骨上筋群の収縮である。

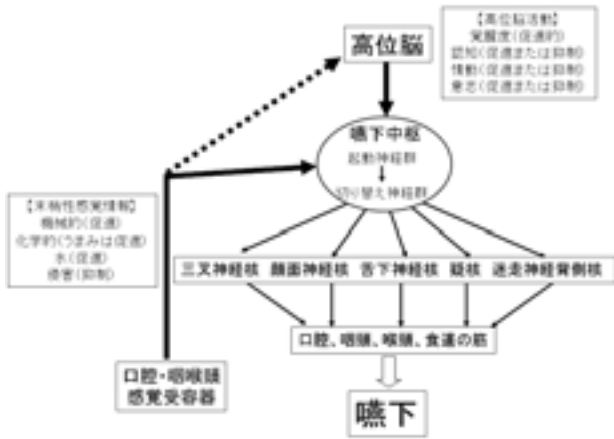


図4 嚥下中枢とその活動を制御する因子 (文献 85 を改変)

4-2. 嚥下時の食塊移送

食塊を移送するために、食塊には口腔から咽頭、さらには食道に向かって“食塊を送り込む力”と、陰圧によって口腔から咽頭、さらには食道に向かって“食塊を引き込む力”が働く。食塊を送り込むための力は舌（舌による食塊の咽頭への移送）や咽頭の筋が順次収縮することによってもたらされる。陰圧によって食塊を引き込むための力は、喉頭の前方移動による咽頭下部の開大（口腔から咽頭への移送）や食道入口部の括約筋の弛緩（咽頭から食道への移送）によってもたらされる。陰圧を作るための前提条件として、口腔あるいは咽頭への入り口を閉鎖することでこれらを閉鎖空間とする必要がある。そのために行われるのが、口唇閉鎖と鼻咽腔閉鎖（および舌根部の挙上）である。

4-3. 嚥下の制御機構と嚥下誘発に影響を及ぼす因子

嚥下時に起こる様々な現象は、顎・口腔・顔面および咽喉頭領域の様々な筋が一定の時間関係で連続的に収縮・弛緩することでもたらされる。この順序だった筋の収縮は脳幹にある嚥下 CPG が起動することで自動的に行われる⁷⁷⁾。従って嚥下中枢が障害されると重篤な嚥下障害が引き起こされる（球麻痺）。嚥下中枢は、口腔や咽頭、喉頭領域からの末梢性感覚情報に加え、大脳皮質などの高位脳からの入力を受ける⁷⁸⁾。それらの入力は嚥下中枢に対し促進的あるいは抑制的に働きかけ、促進的なものは嚥下中枢の起動に重要な役割を果たす（図4）。動物実験では嚥下中枢を起動するために上喉頭神経への電気刺激がよく用いられてきた。上喉頭神経(内枝)は声帯ヒダより上部の喉頭の間を走らされ、この領域への刺激が嚥下反射を誘発することは気道防御の観点からは合目的である。しかし、通常の摂食行動では咀嚼により口腔内で形成された食塊は逐次咽頭に送られ、それらの食塊量が適量になったところで、舌により食塊が中咽頭後壁に押しつけられ嚥下が誘発される。そ

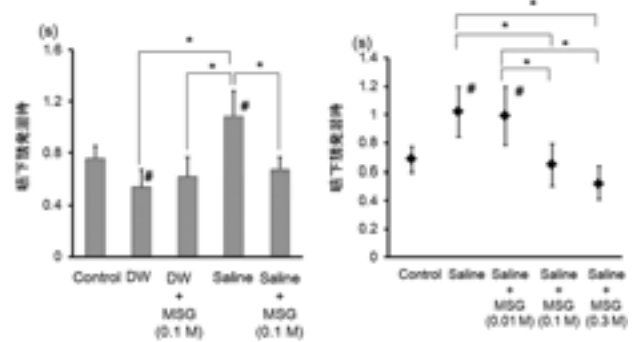


図5 中咽頭へのうまみ溶液刺激が嚥下誘発に及ぼす効果 (文献 85 を改変)

左：中咽頭に電気刺激のみを行った場合（Control）に比べ、電気刺激と同時に蒸留水刺激を行った場合（DW）は嚥下誘発までの潜時が有意に短縮した。一方電気刺激と同時に生理食塩水刺激を行った場合（Saline）は嚥下誘発までの潜時が有意に延長した。生理食塩水刺激によってもたらされた嚥下誘発潜時の延長効果は生理食塩水中に0.1 M グルタミン酸ナトリウムを加えることによって抑制された（Saline + MSG）。

右：生理食塩水刺激によってもたらされる嚥下誘発潜時の延長効果は、グルタミン酸ナトリウムによって濃度依存的に抑制された。

のため、摂食時に嚥下中枢を起動するための入力としては中咽頭からの感覚情報の方が重要であると考えられる。従来、動物で咽頭領域を支配する舌神経を電気刺激しても効果的に嚥下を誘発できないと言われていたが、Kitagawa らはラットで舌咽神経の咽頭枝と舌枝をそれぞれ単独で刺激し、咽頭枝単独の刺激により効果的に嚥下が誘発されること、舌枝の刺激は嚥下とは異なる空吐様の応答を引き起こすことを明らかにした⁷⁹⁾。近年、我々はヒトの咽喉頭領域を電気刺激することで嚥下を誘発させるヒト嚥下誘発システムを開発し⁸⁰⁾、そのシステムを用い咽喉頭領域、喉頭領域それぞれを電気刺激することで嚥下誘発効果を調べたが、どちらの刺激も効果的に誘発することが確認された⁷⁸⁾。またこれらの領域への電気刺激が随意性の嚥下を促通することも Inoue らの研究によって明らかにされた⁸¹⁾。

嚥下誘発の際に中咽頭から生じる末梢性感覚には、食塊と咽頭粘膜の接触にともなう機械的な感覚に加え、温度感覚、化学感覚などがあり、食塊の量や物性は機械的な感覚、味は化学感覚に反映される。動物実験から明らかになった特徴は、中咽頭の間を走らされる感覚神経（主として舌咽神経咽頭枝）は水や酸に対する応答性が高いことである。また、これらの刺激は動物⁸²⁾、ヒトの双方で嚥下誘発能が高いことも明らかになっており、嚥下障害のリハビリにも応用されている⁸³⁾。一方中咽頭への塩味（NaCl）による刺激は感覚神経の水応答を抑制する作用があり、結果として嚥下誘発には抑制的に働くことが明らかになっている⁸⁴⁾（図5）。また、前述の嚥下誘発システム

を用い、うま味物質であるグルタミン酸ナトリウム (MSG: 昆布だしの主成分) による中咽頭領域への刺激が塩味によってもたらされた嚥下誘発抑制効果を相殺することを明らかにした⁸⁵⁾。味噌汁や麺のスープなど塩味の強い食品ではだし (うま味) を使うことが多いが、このことは口腔 (舌) で食品を味わう際の食味を向上させるだけではなく、嚥下誘発を円滑に行う上でも役に立っているようである。

嚥下誘発における咽喉頭領域への電気刺激の有効性は疑う余地がないが、ヒト嚥下誘発システムを用いて実験を行ってきた過程で注目すべきことがあった。嚥下 CPG に対する高位脳からの下行性入力的重要性である。被験者が嚥下を我慢するように試みると、ほとんど嚥下が誘発されなくなる、あるいは被験者が実験中に眠くなり意識レベルが低下すると嚥下誘発の確率が低下することなどが明らかになってきた⁷⁸⁾。これらは実験遂行上の問題点でもあるが、嚥下 CPG に対する高位脳からの入力の影響は我々が想像していたよりも大きいことを意味している。事実、介護の現場では摂食嚥下障害をもつ患者さんの食事介助の際に声かけを行うことで覚醒を促すことの重要性が経験的には理解されている。また、嚥下の際には大脳皮質の様々な部位の活動が変化する⁸⁶⁻⁸⁸⁾ことや、これらの脳部位の活動を実験的に障害することで、嚥下運動が影響を受ける⁸⁹⁾ことが明らかにされている。

5. 終わりに

摂食・嚥下に関連した脳機能について、摂食・嚥下の流れに沿って説明した。すでに基本的な知識となっているものから最近の知見まで、我々の研究結果だけにこだわらず、私自身が興味をもっていること、臨床研究のヒントになりそうなものを取りあげたつもりである。超高齢社会を迎えた現在、できるだけ多くの方が長く食を楽しむことができること、また不幸にして摂食・嚥下機能に障害をもってしまった方に食物を口から食物を摂取する喜びを再び与えることは歯科が目指すべきものの一つだと考えている。この目的を果たすためには個々の研究によって得られた知識と臨床の現場などから得られた経験を融合することが不可欠であろう。現状では摂食・嚥下の学問領域 (当然のことながら歯科治療学もこの中に含まれる) では、知識と経験の間には少なからずギャップが存在し、今後埋めていかなくてはならない課題が多く残っている。マニアックな話になってしまうが f-MRI や PET をはじめとする非侵襲脳機能計測技術の発達により、認知機能をはじめとする高次脳機能を対象とした研究が近年盛んに行われたが、ここにきて足踏み状態になっている。その理由の一つが、事象関連的な脳活動変

化 (ある出来事が行われている際に特異的に現れる変化) を追求する研究手法にあると聞いたことがある。これは記憶や情動など脳内に常に存在しながらも、その発現が必ずしも事象関連的でないものの影響が無視できないからであると解釈することができる。私自身も嚥下誘発の研究対象としてヒトを用いるようになって、そのことを実感するようになった。摂食・嚥下は記憶や情動との関わりが深い生体機能であり、今後記憶や情動を視野に入れた研究を行うことが知識と経験のギャップを埋めるために必要になってくるのではないかと考えている。

文 献

1. Dellow PG, Lund JP: Evidence for central timing of rhythmical mastication. *J Physiol* 215: 1-13, 1971.
2. Lund JP: Mastication and its control by the brain stem. *Crit Rev Oral Biol Med* 2(1): 33-64, 1991.
3. Nakamura Y, Katakura N: Generation of masticatory rhythm in the brainstem. *Neurosci Res* 23: 1-19, 1995.
4. Nozaki S, Iriki A, Nakamura Y: Localization of central rhythm generator involved in cortically induced rhythmical masticatory jaw-opening movement in the guinea pig. *J Neurophysiol* 55: 806-825, 1986a.
5. Nozaki S, Iriki A, Nakamura Y: Role of corticobulbar projection neurons in cortically induced rhythmical masticatory jaw-opening movement in the guinea pig. *J Neurophysiol* 55: 826-845, 1986b.
6. Landgren S, Olsson KA, Westberg KG: Bulbar neurones with axonal projections to the trigeminal motor nucleus in the cat. *Exp Brain Res* 65(1): 98-111, 1986.
7. Donga R, Lund JP: Discharge patterns of trigeminal commissural last-order interneurons during fictive mastication in the rabbit. *J Neurophysiol* 66: 1564-1578, 1991.
8. Donga R, Lund JP: Discharge patterns of trigeminal commissural last-order interneurons during fictive mastication in the rabbit. *J Neurophysiol* 66(5): 1564-1578, 1991.
9. Westberg KG, Olsson KA: Integration in trigeminal premotor interneurons in the cat. 1. Functional characteristics of neurones in the subnucleus gamma of the oral nucleus of the

- spinal trigeminal tract. *Exp Brain Res* 84: 102-114, 1991.
10. Donga R, Dubuc R, Kolta A, Lund JP: Evidence that the masticatory muscles receive a direct innervation from cell group k in the rabbit. *Neuroscience* 49(4): 951-961, 1992.
 11. Inoue T, Masuda Y, Nagashima T, Yoshikawa K, Morimoto T: Properties of rhythmically active reticular neurons around the trigeminal motor nucleus during fictive mastication in the rat. *Neurosci Res* 14(4): 275-294, 1992.
 12. Westberg KG, Clavelou P, Sandstrom G, Lund JP: Evidence that trigeminal brainstem interneurons form subpopulations to produce different forms of mastication in the rabbit. *J Neurosci* 18: 6466-6479, 1998.
 13. Westberg KG, Scott G, Olsson KA, Lund JP: Discharge patterns of neurons in the medial pontobulbar reticular formation during fictive mastication in the rabbit. *Eur J Neurosci* 14: 1709-1718, 2001.
 14. Kolta A, Westberg KG, Lund JP: Identification of brainstem interneurons projecting to the trigeminal motor nucleus and adjacent structures in the rabbit. *J Chem Neuroanat* 19(3): 175-195, 2000.
 15. Tsuboi A, Kolta A, Chen CC, Lund JP: Neurons of the trigeminal main sensory nucleus participate in the generation of rhythmic motor patterns. *Eur J Neurosci* 17(2): 229-238, 2003.
 16. Katakura N, Jia L, Nakamura Y: NMDA-induced rhythmical activity in XII nerve of isolated CNS from newborn rats. *Neuroreport* 6(4): 601-604, 1995.
 17. Kutsuwada T, Sakimura K, Manabe T, Takayama C, Katakura N, Kushiya E, Natsume R, Watanabe M, Inoue Y, Yagi T, Aizawa S, Arakawa M, Takahashi T, Nakamura Y, Mori H, Mishina M: Impairment of suckling response, trigeminal neuronal pattern formation, and hippocampal LTD in NMDA receptor epsilon 2 subunit mutant mice. *Neuron* 16(2): 333-344, 1996.
 18. Nakamura Y, Katakura N, Nakajima M: Generation of rhythmical ingestive activities of the trigeminal, facial, and hypoglossal motoneurons in in vitro CNS preparations isolated from rats and mice. *J Med Dent Sci* 46(2): 63-73, 1999.
 19. Kolta A: In vitro investigation of synaptic relations between interneurons surrounding the trigeminal motor nucleus and masseteric motoneurons. *J Neurophysiol* 78(3): 1720-1725, 1997.
 20. Kolta A, Morquette P, Lavoie R, Arsenault I, Verdier D: Modulation of rhythmogenic properties of trigeminal neurons contributing to the masticatory CPG. *Prog Brain Res* 187: 137-148, 2010.
 21. Kolta A, Brocard F, Verdier D, Lund JP: A review of burst generation by trigeminal main sensory neurons. *Arch Oral Biol* 52(4): 325-328, 2007.
 22. Lund JP, Kolta A: Generation of the central masticatory pattern and its modification by sensory feedback. *Dysphagia* 21(3): 167-174, 2006.
 23. Westberg KG, Kolta A: The trigeminal circuits responsible for chewing. *Int Rev Neurobiol* 97: 77-98, 2011.
 24. Lund JP, Kolta A, Westberg KG, Scott G.: Brainstem mechanisms underlying feeding behaviors. *Curr Opin Neurobiol* 8(6): 718-724, 1998.
 25. Morquette P, Lavoie R, Fhima MD, Lamoureux X, Verdier D, Kolta A: Generation of the masticatory central pattern and its modulation by sensory feedback. *Prog Neurobiol* 96(3): 340-355, 2012.
 26. Del Negro CA, Koshiya N, Butera Jr. RJ, Smith JC: Persistent sodium current, membrane properties and bursting behavior of pre-Bötzinger complex inspiratory neurons in vitro. *J Neurophysiol* 88: 2242-2250, 2002.
 27. Koizumi H, Smith JC: Persistent Na⁺ and K⁺-dominated leak currents contribute to respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex in vitro. *J Neurosci* 28: 1773-1785, 2008.
 28. Urbani A, Belluzzi O: Riluzole inhibits the persistent sodium current in mammalian CNS neurons. *Eur J Neurosci* 12: 3567-3574, 2000.
 29. Wu N, Enomoto A, Tanaka S, Hsiao CF, Nykamp DQ, Izhikevich E, Chandler SH: Persistent sodium currents in mesencephalic v neurons participate in burst generation and control of membrane excitability. *J Neurophysiol*

- 93: 2710-2722, 2005.
30. Yamada Y, Yamamura K: Possible factors which may affect phase durations in the natural chewing rhythm. *Brain Res* 706(2): 237-242, 1996.
 31. Yamamura K, Inoue M, Igarashi N, Takahashi Y, Yamada Y: Effects of food consistency on the modulatory mode of the digastric reflex during chewing in freely behaving rabbits. *Brain Res* 796(1-2): 257-264, 1998.
 32. Meng Y, Uchida K, Sato T, Yamamura K, Yamada Y: Difference in the burst patterns of digastric and mylohyoid activities during feeding in the freely behaving rabbit. *Dysphagia* 14(2): 78-84, 1999.
 33. Igarashi N, Yamamura K, Yamada Y, Kohno S: Head movements and neck muscle activities associated with the jaw movement during mastication in the rabbit. *Brain Res* 871(1): 151-155, 2000.
 34. Naganuma K, Inoue M, Yamamura K, Hanada K, Yamada Y: Tongue and jaw muscle activities during chewing and swallowing in freely behaving rabbits. *Brain Res* 915(2): 185-194, 2001.
 35. Kakizaki Y, Uchida K, Yamamura K, Yamada Y: Coordination between the masticatory and tongue muscles as seen with different foods in consistency and in reflex activities during natural chewing. *Brain Res* 929(2): 210-217, 2002.
 36. Aeba H, Yamamura K, Inoue M, Hanada K, Ariyasinghe S, Yamada Y: Effects of the inferior alveolar nerve stimulation on tongue muscle activity during mastication in freely behaving rabbits. *Brain Res* 956(1): 149-155, 2002.
 37. Ootaki S, Yamamura K, Inoue M, Amarasena JK, Kurose M, Yamada Y: Activity of peri-oral facial muscles and its coordination with jaw muscles during ingestive behavior in awake rabbits. *Brain Res* 1001(1-2): 22-36, 2004.
 38. Inoue M, Ariyasinghe S, Yamamura K, Harasawa Y, Yamada Y: Extrinsic tongue and suprahyoid muscle activities during mastication in freely feeding rabbits. *Brain Res* 1021(2): 173-182, 2004.
 39. Inoue M, Harasawa Y, Yamamura K, Ariyasinghe S, Yamada Y: Effects of food consistency on the pattern of extrinsic tongue muscle activities during mastication in freely moving rabbits. *Neurosci Lett* 368(2): 192-196, 2004.
 40. Palmer JB: Bolus aggregation in the oropharynx does not depend on gravity. *Arch Phys Med Rehabil* 79(6): 691-696, 1998.
 41. Penfield W, Rasmussen T: *The Cerebral Cortex of Man*. MacMillan, New York, 1950.
 42. Huang CS, Hiraba H, Sessle BJ: Input-output relationships of the primary face motor cortex in the monkey (*Macaca fascicularis*). *J Neurophysiol* 61(2): 350-362, 1989.
 43. Donoghue JP, Wise SP: The motor cortex of the rat: cytoarchitecture and microstimulation mapping. *J Comp Neurol* 212(1): 76-88, 1982.
 44. Hall RD, Lindholm EP: Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat. *Brain Res* 66: 23-38, 1974.
 45. Huang CS, Hiraba H, Murray GM Sessle BJ: Topographical distribution and functional properties of cortically induced rhythmical jaw movements in the monkey (*Macaca fascicularis*). *J Neurophysiol* 61: 635-650, 1989.
 46. Huang CS, Sirisko MA, Hiraba H, Murray GM Sessle BJ: Organization of the primate face motor cortex as revealed by intracortical microstimulation and electrophysiological identification of afferent inputs and corticobulbar projections *J Neurophysiol* 59: 796-818, 1988.
 47. Narita N, Yamamura K, Yao D, Martin RE, Masuda Y, Sessle BJ: Effects on mastication of reversible bilateral inactivation of the lateral pericentral cortex in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Arch Oral Biol* 47(9): 673-688, 2002.
 48. Morimoto T, Inoue T, Nakamura T, Kawamura Y: Characteristics of rhythmic jaw movements of the rabbit. *Arch Oral Biol* 30: 673-677, 1985.
 49. Lund JP, Sasamoto K, Murakami T, Olsson KA: Analysis of rhythmical jaw movements produced by electrical stimulation of motor-sensory cortex of rabbits. *J Neurophysiol* 52: 1014-1029, 1984.
 50. Enomoto S, Kohase H, Nakamura Y: Dual brain stem projection from the cortical masticatory area in guinea-pig. *Neuroreport* 6(11): 1573-1577, 2005.
 51. Lund JP, Lamarre Y: Activity of neurons in the lower precentral cortex during voluntary and rhythmical jaw movements in the monkey. *Exp Brain Res* 19(3): 282-299, 1974.

52. Murray GM, Lin LD, Moustafa EM, Sessle BJ: Effects of reversible inactivation by cooling of the primate face motor cortex on the performance of a trained tongue-protrusion task and a trained biting task. *J Neurophysiol* 65(3): 511-530, 1991.
53. Murray GM, Sessle BJ: Functional properties of single neurons in the face primary motor cortex of the primate. II. Relations with trained orofacial motor behavior. *J Neurophysiol* 67(3): 759-774, 1992.
54. Yamamura K, Narita N, Yao D, Martin RE, Masuda Y, Sessle BJ: Effects of reversible bilateral inactivation of face primary motor cortex on mastication and swallowing. *Brain Res* 944: 40-55, 2002.
55. Yamamura C, Shimada K: Excitatory and inhibitory controls of the masseter and temporal muscles elicited from teeth in the rat. *Jpn J Physiol* 42(2): 283-297, 1992.
56. Yamamura C, Kosugi S, Ono K, Shimada K: Patterns of jaw reflexes induced by incisal and molar pressure stimulation in relation to background levels of jaw-clenching force in humans. *Jpn J Physiol* 43(1): 87-102, 1993.
57. Morimoto T, Inoue T, Masuda Y, Nagashima T: Sensory components facilitating jaw-closing muscle activities in the rabbit. *Exp Brain Res* 76: 424-440, 1989.
58. Inoue T, Kato Y, Masuda Y, Nakamura T, Kawamura Y, Morimoto T: Modifications of masticatory behavior after trigeminal deafferentation in the rabbit. *Exp Brain Res* 74: 579-591, 1989.
59. Trulsson M, Johansson RS: Encoding of amplitude and rate of forces applied to the teeth by human periodontal mechanoreceptive afferents. *J Neurophysiol* 72: 1734-1744, 1994.
60. Brodin P, Türker KS, Miles TS: Mechanoreceptors around the tooth evoke inhibitory and excitatory reflexes in the human masseter muscle. *J Physiol (Lond)* 464: 711-723, 1993.
61. Türker KS, Brodin P, Miles TS: Reflex responses of motor units in human masseter muscle to mechanical stimulation of a tooth. *Exp Brain Res* 100: 307-315, 1994.
62. Trulsson M, Johansson RS, Olsson KA: Directional sensitivity of human periodontal mechanoreceptive afferents to forces applied to the teeth. *J Physiol* 447: 373-389, 1992.
63. Trulsson M, Johansson RS: Orofacial mechanoreceptors in humans: encoding characteristics and responses during natural orofacial behaviors. *Behav Brain Res* 135: 27-33, 2002.
64. Haraguchi N, Yamada Y, Furusawa H, Matsuo K, Oi K, Sato T, Mizuno A: Variation of the jaw-opening reflex during spontaneous mastication in rabbits. *Brain Res Bull* 35(1): 93-95, 1994.
65. Mostafaezur R, Yamamura K, Kurose M, Yamada Y: Mastication-induced modulation of the jaw-opening reflex during different periods of mastication in awake rabbits. *Brain Res* 1254: 28-37, 2009.
66. Yamada A, Kajii Y, Sakai S, Tsujimura T, Nakamura Y, Ariyasinghe S, Magara J, Inoue M: Effects of chewing and swallowing behavior on jaw opening reflex responses in freely feeding rabbits. *Neurosci Lett* 535: 73-77, 2013.
67. Kurose M, Yamamura K, Noguchi M, Inoue M, Ootaki S, Yamada Y: Modulation of jaw reflexes induced by noxious stimulation to the muscle in anesthetized rats. *Brain Res* 1041(1): 72-86, 2005.
68. Chattipakorn SC, Light AR, Narhi M, Maixner W: The effects of noxious dental heating on the jaw-opening reflex and trigeminal Fos expression in the ferret. *J Pain* (6): 345-53, 2001.
69. Inoue M, Nozawa-Inoue K, Miyaoka Y, Yamada Y: Changes in jaw reflexes by stimulation of the hypothalamus in anesthetized rabbits. *Neurosci Res* 41(1): 61-65, 2001.
70. Satoh Y, Ishizuka K, Oskutyte D, Murakami T: Role of the parvicellular reticular formation in facilitating the jaw-opening reflex in rats by stimulation of the red nucleus. *Brain Res* 1083(1): 145-50, 2006.
71. Satoh Y, Ishizuka K, Murakami T: Modulation of the jaw-opening reflex by stimulation of the vestibular nuclear complex in rats. *Neurosci Lett* 457(1): 21-26, 2009.
72. Lin LD, Murray GM, Sessle BJ: Effects on non-human primate mastication of reversible inactivation by cooling of the face primary somatosensory cortex. *Arch Oral Biol* 43: 133-141, 1998.
73. Yamamura K: Mastication-induced modulation

- of orofacial sensory inputs as seen in the jaw reflex and single neuronal activities in the primary face somatosensory cortex. *Arch. Oral Biol.* 52: 329-333, 2007.
74. 山村健介 : 咀嚼時口腔感覚認知における大脳皮質の役割. *日本病態生理学会雑誌* 18 (1) : 68-70, 2009.
75. Mesulam MM: From sensation to cognition. *Brain* 121 (Pt 6): 1013-1052, 1988.
76. Chayer C, Freedman M: Frontal lobe functions. *Curr Neurol Neurosci Rep* 1(6): 547-52, 2001.
77. Jean A: Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 81: 929-969, 2001.
78. Yamamura K, Kitagawa J, Kurose M, Sugino S, Takatsuji H, Rahman M, Hossain Z, Yamada Y: Neural mechanisms of swallowing and effects of taste and other stimuli on swallow initiation. *Biol Pharm Bull* 33(11): 1786-1790, 2010.
79. Kitagawa J, Shingai T, Takahashi Y, Yamada Y: Pharyngeal branch of the glossopharyngeal nerve plays a major role in reflex swallowing from the pharynx. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282(5): R1342-1347, 2002.
80. Takatsuji H, Zakir HM, Mostafaezur RM, Saito I, Yamada Y, Yamamura K, Kitagawa J: Induction of the Swallowing Reflex by Electrical Stimulation of the Posterior Oropharyngeal Region in Awake Humans. *Dysphagia* 27(4): 473-480, 2012.
81. Tsukano H, Taniguchi H, Hori K, Tsujimura T, Nakamura Y, Inoue M: Individual-dependent effects of pharyngeal electrical stimulation on swallowing in healthy humans. *Physiol Behav* 106(2): 218-223, 2012.
82. Kajii Y, Shingai T, Kitagawa J, Takahashi Y, Taguchi Y, Noda T, Yamada Y: Sour taste stimulation facilitates reflex swallowing from the pharynx and larynx in the rat. *Physiol Behav* 77(2-3): 321-325, 2002.
83. Logemann JA, Pauloski BR, Colangelo L, Lazarus C, Fujiu M, Kahrilas PJ: Effects of a sour bolus on oropharyngeal swallowing measures in patients with neurogenic dysphagia. *J Speech Hear Res* 38(3): 556-563, 1995.
84. Kitada Y, Yahagi R, Okuda-Akabane K: Effect of stimulation of the laryngopharynx with water and salt solutions on voluntary swallowing in humans: characteristics of water receptors in the laryngopharyngeal mucosa. *Chem Senses* 35: 43-749, 2010.
85. Uchida Y, Kitagawa J, Terada K, Kawai M, Yamamura K: Contribution of Umami Substance to Swallowing, *Journal of Nutrition & Food Sciences*, S10-001, doi: 10.4172/2155-9600.S10-001, 2012
86. Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, Xue S, Lau H, Henry S, Diamant NE: Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. *Am J Physiol* 277(1 Pt 1): G219-225, 1999.
87. Martin RE, MacIntosh BJ, Smith RC, Barr AM, Stevens TK, Gati JS, Menon RS: Cerebral areas processing swallowing and tongue movement are overlapping but distinct: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurophysiol* 92(4): 2428-2443, 2004.
88. Watanabe Y, Abe S, Ishikawa T, Yamada Y, Yamane GY: Cortical regulation during the early stage of initiation of voluntary swallowing in humans. *Dysphagia* 19(2): 100-108, 2004.
89. Narita N, Yamamura K, Yao D, Martin RE, Masuda Y, Sessle BJ: Effects on mastication of reversible bilateral inactivation of the lateral pericentral cortex in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Arch Oral Biol* 47(9): 673-688, 2002.