

[最近のトピックス]

嚥下障害に関連する中枢神経機構
—脳幹ニューロンのERKリン酸化の関与—

石井 久淑

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

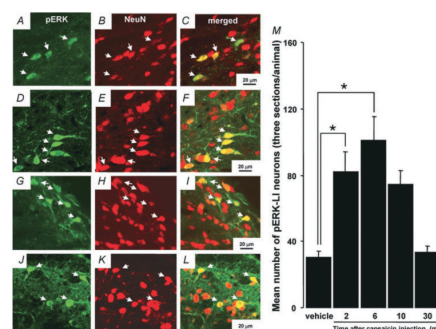
Department of Oral Biology, Division of Physiology, Health Sciences University of Hokkaido

嚥下は摂食過程において飲食物を口腔から胃に移送する一連の運動であり、これらの障害は摂食機能を著しく低下させ、更には全身機能に対しても悪影響を及ぼすと考えられている (Jean, *Physiol Rev* 81: 929-969, 2001). 近年、咀嚼筋の機能障害 (疼痛や疲労) や拔牙などの歯科治療に伴う口腔・顔面部の疼痛 (侵害性入力) は、嚥下障害の発症機序や病態に密接に関連していることが報告されている (Ertekin et al., *Clin Neurol Neurosurg* 107: 32-37, 2004; Vaiman et al., *Head Face Med* 2: 34, 2006). 嚥下反射の調節には脳幹の孤束核における感覚系と運動系の統合機能が重要であることから (Kessler & Jean, *Exp Brain Res* 57: 256-263, 1985; Jean, *Physiol Rev* 81: 929-969, 2001), この嚥下障害には三叉神経の侵害性入力による孤束核のニューロン活動の変調が関係していると考えられる。しかしながら、孤束核の嚥下調節に対する抑制作用の中枢神経機構に関しては不明な点が多く残されている。

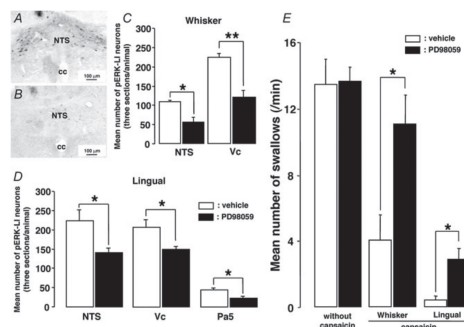
近年、三叉神経の侵害性入力による嚥下反射の抑制作用について、孤束核などの脳幹ニューロンにおける細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK) の関与を示した論文が発表されている (Tsujimura et al., *J Physiol* 587: 805-817, 2009). ERKは中枢神経系の多くのニューロンにおいて侵害性刺激によってリン酸化 (pERK) されることから (Noma et al., *J Comp Neurol* 507: 1428-1440, 2008; Xu et al., *Neurosci Lett* 334: 103-106, 2002), 侵害性入力に関わるニューロン活動の調節に関与していると考えられている。Tsujimuraら (2009)は、ラットのwhisker pad (髭の根元) と舌筋に侵害受容性ニューロンを特異的に興奮させるカプサイシンを注入すると、脳幹の孤束核、三叉神経脊髄路核及び三叉神経傍核にpERKの免疫陽性反応を示すニューロンが豊富に認められることから (図1), これらの神経核に嚥下反射の抑制に関連するニューロンが局在していることを示している。また、人工呼吸下のラットの咽喉頭部に蒸留水を投与することで嚥下反射を誘発し、この嚥下反射がwhisker pad或いは舌筋へのカプサイシンの注入によって顕著に抑制されることを明らかにしている。このカプサイシン注入によるpERK陽性ニューロンの発現及び嚥下反射の抑制作用はERKのリン酸化を抑制するPD98059の髄膜内投与によって有意に抑制されることから (図2), ERKのリン酸化がこの抑制作用に関与していることを示唆している。さらに、神経核の破壊実験により、孤束核と三叉神経傍核が三叉神経の侵害性入力による嚥下反射の抑制作用に重要な役割を果たしていることを示唆している。そして、孤束核における薬物の微量注入及び免疫組織化学的な結果から、この抑制作用には孤束核のGABA作動性ニューロン

が密接に関連していると結論づけている。

ERKはマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) ファミリーに属する生存因子であると考えられているが、最近のいくつかの報告によれば、ERKは、各種の神経変性モデルにおいて、神経細胞死も引き起こすことが示唆されている (Subramaniam & Unsicker, *FEBS J* 277: 22-29, 2010). したがって、ニューロン活動に対するERKのはたらきに関する研究をさらに進めることで、嚥下反射或いは脳幹を中枢とする顎運動や唾液分泌における痛みに基づく機能障害の詳細な中枢神経機構が明らかになることが予想され、ERKを治療の標的として利用できる可能性を導くことができるかも知れない。



【図1】カプサイシンをwhisker pad或いは舌筋に注入した後に孤束核 (A, B & C-whisker pad, D, E & F-舌筋), 三叉神経脊髄路核 (G, H & I-whisker pad) 及び三叉神経傍核 (J, K & L-舌筋) に発現するpERKとNeuN (神経細胞のマーカー) の免疫陽性ニューロンの組織像とwhisker padにカプサイシンを注入した後に孤束核に発現するpERKニューロン数の経時的変化 (M). * $p < 0.05$.



【図2】PD98059の髄膜内投与がカプサイシンの注入後 (whisker pad或いは舌筋) に孤束核 (NTS), 三叉神経脊髄路核 (Vc) 及び三叉神経傍核 (Pa5) に発現するpERKの免疫陽性ニューロン数 (C & D) と咽喉頭部に蒸留水を投与することで生じる嚥下の回数に与える影響 (E). 孤束核の組織像 (A-カプサイシン投与のみ, B-カプサイシンとPD98059を投与). cc: 中心管. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.