

日本障害者歯科学会雑誌投稿論文

論文種別(1つ選択)	総説 <input checked="" type="checkbox"/> 原著 症例報告 臨床集計 臨床ヒント他	
和文表題	嚥下体操がヒト唾液抗酸化能に及ぼす影響	
略題(和文は≤30字、英文は≤50 Letters)	嚥下体操がヒト唾液抗酸化能に及ぼす影響	
和文著者名*	一瀬昭太 ¹ , 小松知子 ² , 岩崎克夫 ³ , 小野弓絵 ⁴ , 永村宗護 ² , 吉野文彦 ⁵ , 吉田彩佳 ⁵ , 宮城 敦 ² , 李 昌一 ⁶	
*和文所属	¹ 神奈川歯科大学大学院麻酔科学講座 ² 神奈川歯科大学大学院口腔科学講座障害者分野 ³ 社会福祉法人清和会三浦しらとり園診療所歯科 ⁴ 明治大学大学院理工学研究科電気電子生命学科健康医工学研究室 ⁵ 神奈川歯科大学大学院口腔科学講座光歯科分野 ⁶ 神奈川歯科大学大学院横須賀・湘南地域災害医療歯科学研究センター・ESR研究室	
英文表題	Effects of swallowing exercise on salivary antioxidant activity	
英文著者名* (例: IKASHIKA Taro)	^{1)ICHINOSE Shota, ^{2)KOMATSU Tomoko, ^{3)IWASAKI Katsuo, ^{4)ONO Yumie, ^{2)NAGAMURA Munehito, ^{2)YOSHINO Fumihiko, ^{2)YOSHIDA Ayaka, ^{2)MIYAGI Atsushi, ^{5)LEE Masaichi}}}}}}}}}	
*英文所属	¹⁾ Department of Anesthesiology, Graduate School of Dentistry, Kanagawa Dental University ²⁾ Division of Dentistry for the Special Patient, Department of Oral Science, Graduate School of Dentistry, Kanagawa Dental University ³⁾ Miurashiratorien Dental Office, Seiwa group, Social welfare service corporation ⁴⁾ Health Science and Medical Engineering Laboratory, Department of Electronics and Bioinformatics, Graduate School of Science and Engineering, Meiji University ⁵⁾ Division of Photomedical Dentistry, Department of Oral Science, Graduate School of Dentistry, Kanagawa Dental University ⁵⁾ Yokosuka-Shonan Disaster Health Emergency Research Center and ESR Laboratories, Graduate School of Dentistry, Kanagawa Dental University	
Key words (英語3~5語)	Swallowing exercise, saliva, antioxidant activity, oxidative stress	
図	3点(カラー印刷希望の図番号:)	
表	1点	
連絡先**	氏名	小松知子
	所属	神奈川歯科大学大学院口腔科学講座障害者歯科学
	〒, 住所	〒238-8580 神奈川県横須賀市稻岡町82
	電話	046-822-8874
	FAX	046-822-8874
	E-mail	tomoko.komatsulee@gmail.com
別刷希望部数	50部(50部以上)	

(原稿受付日：平成　年　月　日) 記入不要	(原稿受理日：平成　年　月　日) 記入不要
-----------------------	-----------------------

* 所属が複数にわたる場合は、所属機関の別を数字〔1)、2) …〕で示すこと。

**査読結果、校正等の送付先を記載のこと（雑誌には掲載されません）。

1

1 和文要旨(600字以内) :

2 嘸下体操は摂食嚥下機能の維持、促進のため、多くの介護施設において行われている。

3 嘸下体操による唾液中の活性酸素種(ROS)消去能の変動を明らかにし、嚥下体操における抗酸化システムを評価することによって、嚥下体操の有用性を検討したので報告する。

5 対象：研究に同意が得られた者で、反復唾液嚥下テストが30秒間に3回以上であり、日
6 常において嚥下体操を行っていない男性23名、女性26名（平均年齢 47.2 ± 25.5 歳）とした。

7 70歳以上80歳未満の対象者はいないためA群：20歳以上50歳未満、B群：50歳以上70歳未満、
8 C群：80歳以上の3群に分けて検討した。

9 方法：合併疾患などの情報を収集し、嚥下体操前後の安静時唾液を採取した。唾液分泌
10 量の測定およびelectron spin resonance(ESR)法による唾液中ROS消去能の測定を行い、嚥
11 下体操前、後におけるROS消去能の相違、各群における嚥下体操前後での変動について比
12 較検討した。

13 結果：唾液分泌量は、嚥下体操にC群で減少傾向にあったが、個人差が大きく、有意
14 差を認めなかった。C群でA、B群に比較して、嚥下体操前の $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系における
15 HO^\cdot および $\text{O}_2^{\cdot-}$ に対する唾液中の抗酸化能が有意に高値を示した。嚥下体操前後の比較
16 では、唾液中の HO^\cdot 消去能はA群では有意な上昇を認めたが、B、C群では有意差を認め
17 なかった。

18 以上の結果から、C群で嚥下体操前の $\text{O}_2^{\cdot-}$ 消去能が高値を示したことは、加齢や合併疾
19 患の影響による酸化ストレスの亢進に対する抗酸化活性を示す適応反応がみられた可能性
20 が考えられた。A群で HO^\cdot 消去能が上昇したことは、嚥下体操を行うことで唾液中の抗酸
21 化力を高めたことから、口腔内の抗酸化システムにおける防御機構が有益に作用する可能
22 性も考えられた。しかしながら、B、C群においては有意な差がなかったことから、今回行
23 なった1回の嚥下体操では口腔内の抗酸化活性に効果がみられなかった。今後はこのよう
24 な対象群の抗酸化活性を上昇させる嚥下機能や口腔機能の維持、向上に関連した体操の検
25 討および継続した嚥下体操における抗酸化活性の評価を行ないたい。

26

27

28

29

30

1 緒 言

2 嘸下体操は口、首、肩を適度に動かし、摂食嚥下に関連する筋のストレッチを行うこと
3 で、それに関わる器官の順応をはかり、深呼吸などにより体を整える体操であり、口腔機
4 能の維持、改善¹⁾、嚥下力の維持、改善²⁾やむせ²⁾や誤嚥の防止³⁾などの効果が期待できる。
5 また、多くの介護施設において集団で行え、高齢者自らが手軽にできることより普及して
6 いる。嚥下体操は摂食嚥下機能のリハビリテーションとして有効とする報告¹⁻⁵⁾はあるが、
7 そのほとんどは高齢者施設などにおける長期間の介入前後での摂食嚥下機能の変化を検討
8 した定性的研究にとどまっている。一般的に多くの体操は筋のストレッチなどが中心であ
9 るが、その様式や負荷の程度には様々な違いがある。各個人の嚥下体操の運動負荷量を把
10 握することは、安全かつ効果的な運動をその個人が保持している能力に合わせて提供し、
11 摂食嚥下機能低下の予防を推進する上で重要であると考える。

12 活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) は電子配置が変化した酸素分子およびその関
13 連物質と定義され、生体内で産生される主な ROS としては、スーパーオキシド ($O_2^{\cdot-}$)、
14 過酸化水素 (H_2O_2)、ヒドロキシラジカル (HO^{\cdot}) などが挙げられる。ROS は細胞内の蛋
15 白質、核酸、脂質と反応するため細胞機能を低下させる。これに対し生体は抗酸化物質、
16 抗酸化酵素により ROS による障害を防御している。ROS は生体内においてミトコンドリ
17 ア電子伝達系を介して常に一定の割合で産生されていると考えられているが、生体がもつ
18 抗酸化能力を越えて ROS が発生した状態が問題であり、この状態を酸化ストレスという
19 ^{6,7)}。運動による ROS の発生量は運動の強度、時間と相関して増加する傾向にあることが
20 報告されている⁸⁾。マラソン^{9,10)}や 100 時間のウルトラマラソン¹¹⁾などの高強度運動時に
21 は、ミトコンドリア電子伝達系からの ROS 産生が増加し、酸化ストレスが亢進する。運動
22 時には、呼吸数、心拍数が増大し、これに伴い各組織の酸素摂取量が、定常時の 5~10 倍、
23 活動筋組織では 100 倍に達すると考えられている^{12,13)}。運動前後では筋肉から消化管へ血
24 液が流入するため、虚血-再灌流に類似した現象が起こる。虚血-再灌流は血管内皮細胞の
25 xanthine oxidase (XO) を活性化し、 $O_2^{\cdot-}$ を発生させるため、酸化ストレスが亢進する¹⁴⁾。
26 発生した $O_2^{\cdot-}$ はスーパーオキシドジスマターゼ (superoxide dismutase : SOD) の作用によっ
27 て H_2O_2 から反応性の強い HO^{\cdot} を生じる。また、 H_2O_2 と 2 値の鉄 (Fe^{2+}) との反応 (Fenton
28 反応) あるいは外的因子である紫外線 (UV) との反応によって HO^{\cdot} が产生される。產生さ
29 れた HO^{\cdot} は、DNA やタンパク質などを直接攻撃し、同時に脂質と反応し脂質ラジカルを経
30 て脂質ヒドロペルオキシドを生成し、細胞障害に直接的に作用する¹⁵⁾。また、筋細胞内の

1 ROS の濃度は、安静時では低いが収縮活動を行うと顕著に増加することが知られている
2¹⁶⁾。すなわち、急性の運動負荷は ROS の産生を高めることで、加齢、心血管系疾患、癌
3 およびアルツハイマー病などの発症に関わる病態生理学的役割を担っていることになる。
4 一方、運動誘因性の低レベルの ROS および一過性の ROS の増加は、酸化ストレスに関連
5 した疾患を予防し、加齢過程を遅延させることなど ROS によって誘発される種々の疾患に
6 対して抑制的に作用している¹⁷⁾。ROS の過度な産生を引き起こさない適度な運動を継続す
7 ることによって、酸化ストレスに対する防御機能である抗酸化酵素が活性化されることも
8 報告されている¹⁸⁾。このように、運動に伴う ROS の応答についての報告⁸⁻¹⁹⁾は多くなさ
9 れているが、運動や体操の様式、負荷の違い、対象者の年齢、運動習慣などの背景が異なる
10 るため十分な見解は得られていない。

11 嘸下体操が対象者にとって適度な運動であれば、摂食嚥下機能が維持、促進され寄与す
12 ると考えられる。嚥下体操における抗酸化システムを評価することは、身体にかかる負担、
13 疲労の程度を把握し、より安全な食事を摂取するための食前の準備体操として適切に取り
14 入っていくために有用であると考える。

15 また、酸化ストレスの状態は身体的、精神的疲労を評価した際に生理学的および生化学
16 的バイオマーカーの中でも最も顕著な変化が認められており、運動の強度や疲労の程度を
17 評価するのに有用な方法である^{18, 19)}。唾液中の抗酸化能を意味するROS消去能がこれらの
18 バイオマーカーとなる可能性についてはこれまでに8-OHdGなど間接的な測定による評価
19 において検討されている^{20, 21)}。今回、我々はスピノン捕捉剤に不安定なラジカル種を捕捉さ
20 せ、より安定なラジカル種に変換してROSを直接検出可能とする解析方法である電子スピ
21 ノ共鳴 (electron spin resonance; ESR) 法を用いて、各年代における唾液中のHO[·]、O₂^{·-}消去
22 率の嚥下体操前後の変動について検討したので報告する。

23

24 対象および方法

25 研究に同意が得られた者で、反復唾液嚥下テストが 30 秒間に 3 回以上であり、日常に
26 おいて嚥下体操を行っていない男性 23 名、女性 26 名（平均年齢 47.2 ± 25.5 歳）を対象
27 とした。ROS の産生量は加齢とともに増加することが報告されていることから、生体の
28 加齢変化の影響を考慮し、年代別にグループ分けを行い検討した。70 歳以上 80 歳未満の
29 対象者はいなかつたため、A 群: 20 歳以上 50 歳未満、B 群: 50 歳以上 70 歳未満、C 群: 80
30 歳以上の 3 群とした。A 群 29 名（男性 12 名、女性 17 名、平均年齢 29.4 ± 8.1 歳）、B 群

1 10名（男性5名、女性5名、平均年齢 55.1 ± 5.3 歳）、C群10名（男性6名、女性4名、
2 平均年齢 90.8 ± 5.9 歳）とした。一般状態、合併疾患などの情報を調査票により収集した。
3 A、B群では合併疾患に罹患している者はいなかったが、C群ではすべての者が何らかの
4 合併疾患に罹患していた。移動手段については、A、B群のすべての者が自立歩行可能で
5 あり、C群は自立歩行可能な者5名、歩行器の併用が必要な者1名、車椅子を使用して
6 いる者4名であった（表1）。

7 唾液採取は歯磨きを採取1時間前より禁止し、嚥下体操前後の安静時唾液をサリキッズ
8 管[®]付属のコットンロールを用いて5分間採取し、6000rpm、5分間遠心後、採取量を測定
9 し、上清のみ-40℃に保管した。嚥下体操については、個人差を可及的に少なくするため、
10 被験者は唾液採取前に嚥下体操の1連の流れを1回DVD²²⁾にて確認後、そのDVDを見な
11 がら1回行った。嚥下体操はリラックスした座位姿勢で、深呼吸を1回、次いで首、肩、
12 口、頬、舌の体操、発音練習、咳払いを各2回で終了となる5分程度の体操を行った（図
13 1）。

14 唾液中のHO[•]、O₂^{•-}の消去能の測定は *in vitro* X-band ESR spin trap 法により行い²³⁻²⁵⁾、嚥
15 下体操との関連性について検討した。唾液サンプルの採取方法および採取後の経過時間に
16 よる変動の有無を検討した。Fe²⁺/H₂O₂系におけるHO[•]消去能はpH 7.2に調整した0.1 M
17 phosphate-buffered saline (PBS) に1 mM FeSO₄、5 mM CYPMPO (5-(2,2-dimethyl-1,3-propoxy
18 cyclophosphoryl)-5-methyl-1-pyrroline N-oxide)、1 mM H₂O₂を加えた溶液に唾液サンプルま
19 たはコントロールとして蒸留水 (DW) を添加し測定した。H₂O₂/UV系におけるHO[•]消去能
20 はPBSに3.0 %H₂O₂、1 mM CYPMPOを加えた溶液に唾液サンプルまたはDWを添加し、365
21 nm、100 mW/cm²でUVを10秒間照射し測定した。二酸化チタン/UV系におけるO₂^{•-}消去能
22 はPBSに0.3 wt% TiO₂、5 mM CYPMPO、3.0 % H₂O₂を加えた溶液に唾液サンプルまたはDW
23 を添加し、365nm、50 mW/cm²でUVを60秒間照射し測定した。ESRによる唾液中の消去能
24 の測定はJES-RE 3X、X-band spectrometer (JEOL, Tokyo, Japan) にWIN-RAD ESR Data
25 Analyzer (Radical Research, Tokyo, Japan) を接続し、以下の設定で行った。Microwave power:
26 8.00 mW, magnetic field: 335.8 ± 5 mT, field modulation width: 0.079 mT, receiver gain: 125,
27 sweep time: 1 min, time constant: 0.03 s.である。検出されたシグナル (spin adducts) の定量は、
28 WIN-RAD ESR Data Analyzerに記録された信号強度を基準となる信号強度で標準化して算
29 出した。サンプルの測定は各系とも3回を行い、その平均値を求めた。
30 統計学的処理については唾液中の各系におけるROS消去能はコントロール (DW) の消

表1

図1

1 去能を 0% として算出した。サンプル間の有意差検定は Scheff's test, One-way ANOVA を行
2 った。結果は平均値 \pm SD で示した。P < 0.05 を統計学的に有意な差があるとした。

3 本研究は、神奈川歯科大学倫理委員会（187）の承認を得て実施した。また、本研究に関
4 連し、開示すべき利益相反（COI）に関係した企業等はない。

5

6 結 果

7 安静時唾液の分泌量については、嚥下体操前で A 群: $254.0 \pm 55.1 \mu \text{l/min}$, B 群: $236.0 \pm$
8 $74.1 \mu \text{l/min}$, C 群: $241.7 \pm 182.6 \mu \text{l/min}$ で、嚥下体操後は A 群: $259.0 \pm 52.9 \mu \text{l/min}$, B 群:
9 $254.0 \pm 85.9 \mu \text{l/min}$, C 群: $227.2 \pm 176.2 \mu \text{l/min}$ であった。嚥下体操前に おいて C 群で減少
10 傾向にあったが、個人差が大きく、有意な差を認めなかった。

11 唾液中の HO[·] 消去能は、Fe²⁺/H₂O₂ 系では嚥下体操前が A 群 $46.6 \pm 9.9 \%$, B 群 $51.5 \pm$
12 2.6% , C 群 $61.6 \pm 14.1 \%$ であり、A, B 群に比較して C 群で有意に高値を示した。A, B
13 群間では差がなかった。嚥下体操後は A 群 $51.5 \pm 8.3 \%$, B 群 $50.4 \pm 3.1 \%$, C 群 $54.0 \pm$
14 13.7% であつた (図 2)。H₂O₂/UV 系では、嚥下体操前が A 群 $57.9 \pm 1.6 \%$, B 群 $59.1 \pm$
15 0.8% , C 群 $58.6 \pm 6.6 \%$ であり、A 群に比較して B 群で有意に高値を示したが、A, C
16 群間および B, C 群間では差を認めなかった。嚥下体操後は A 群 $59.0 \pm 1.9 \%$, B 群 58.6
17 $\pm 0.6 \%$, C 群 $55.9 \pm 6.3 \%$ であつた (図 3)。唾液中の O₂^{·-} 消去能は嚥下体操前で A 群
18 $41.9 \pm 6.1 \%$, B 群 $39.1 \pm 1.0 \%$, C 群 $52.2 \pm 4.7 \%$ であり、嚥下体操後で A 群 $42.4 \pm 8.5 \%$,
19 B 群 $39.2 \pm 1.4 \%$, C 群 $49.3 \pm 4.3 \%$ であり、嚥下体操前に おいて C 群で A, B 群よりも
20 有意に高値を示したが、A, B 群間では差がなかった (図 4)。

図 2

図 3

図 4

21 嚥下体操後の唾液中の各消去能は嚥下体操前と比較して、HO[·] について Fe²⁺/H₂O₂
22 系で A 群 $4.92 \pm 8.01 \%$, B 群 $-1.14 \pm 1.51 \%$, C 群 $-7.91 \pm 7.18 \%$, H₂O₂/UV 系で A 群
23 $1.14 \pm 1.53 \%$, B 群 $-0.43 \pm 0.60 \%$, C 群 $-2.77 \pm 2.79 \%$, O₂^{·-} は A 群 $1.23 \pm 1.95 \%$, B
24 群 $0.03 \pm 1.36 \%$, C 群 $-2.93 \pm 6.20 \%$ の変動を認めた。A 群における Fe²⁺/H₂O₂ 系, H₂O₂/UV
25 系とともに HO[·] 消去能が嚥下体操前に比較して、嚥下体操後で有意に増加したが、B, C 群
26 では有意な差を認めなかった (図 2, 3)。O₂^{·-} 消去能は、3 群ともに嚥下体操前後で有意
27 な差を認めなかった (図 4)。

28

29

30 考 察

1 嘸下体操の効果を唾液中の抗酸化能との関連性から年代別に評価した. 嘸下体操前の $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系における HO^\cdot 消去能は A, B 群と比較して C 群で有意に高値を示した. 虚血を伴う病態におけるアシドーシスの状態において, $\text{O}_2^\cdot-$ はトランスフェリン, フェリチンなどの鉄結合タンパク質から Fe^{3+} が Fe^{2+} に還元され, Fenton 反応が亢進し, H_2O_2 と反応する Haber-Weiss 反応によって HO^\cdot を生じることが報告されている²⁶⁾. C 群では, 虚血を伴う疾患への罹患の既往がある者が多く, 生体での HO^\cdot の産生の亢進状態に対して, 適応反応であるホルミシス効果が働いている可能性が考えられた²⁷⁻²⁹⁾. また, 嘴下体操前, 後の二酸化チタン/UV 系における $\text{O}_2^\cdot-$ 消去能は A, B 群と比較して C 群で有意に高値を示した.

9 抗酸化機構に関わる酸化ストレスが関与する脳血管障害のリスクファクターである高血圧や糖尿病では, 圧負荷や高血糖による AGEs (Advanced Glycation End Products) 増加を介して血管組織で $\text{O}_2^\cdot-$ 産生酵素である NADPH オキシダーゼ活性が増加し, O_2 が還元され, $\text{O}_2^\cdot-$ が増加する³⁰⁾. これにより酸化ストレス障害が起き, 血管内皮機能が動脈硬化の初期の段階で障害される³¹⁾ことがわかっている. 従って, 病的な老化においては酸化ストレスが主要な原因であり, 合併疾患有する者が多い C 群においては生体での $\text{O}_2^\cdot-$ の産生の亢進状態に対して, 適応反応であるホルミシス効果が働いている可能性が考えられた. また, 老化の成因はきわめて複雑であり, 多種多様な因子によって影響を受ける. 加齢とともに動脈硬化性疾患, 認知症, 癌などの老化関連疾患の発生が増加し, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症などは老化の進行を有意に促進させる³²⁾. 従って, C 群で嘴下体操前の唾液中の HO^\cdot , $\text{O}_2^\cdot-$ などの ROS 産生に対する抗酸化能が有意に高値を示したことは, これらの加齢, 老化関連疾患有する生体の ROS による酸化ストレスの亢進に対する抗酸化活性を示す適応反応であるホルミシス効果がみられた可能性が考えられた²⁷⁻²⁹⁾. しかしながら, 今回の対象者は A, B 群では健常者であり, C 群では合併疾患有している群である. この点, 今回の結果による C 群の抗酸化能の亢進については, 同年齢の健常高齢者, さらに酸化ストレス関連の合併疾患有する若年者, 中高年者の対象者を増やした比較検討が必要であると考えられた.

26 A 群では $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系および $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ 系における HO^\cdot 消去能が嘴下体操前に比較して, 嘴下体操後で有意に上昇した. $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系および $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ 系における HO^\cdot 消去能にこのような相違が認められたのは, $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系では H_2O_2 は共に使用しているので Fe^{2+} に対してキレート作用を有する唾液成分の分泌が嘴下体操により増加していることが可能性として考えられる. 実際に唾液タンパクであるヒスタチンに金属キレート作用が報告されてお

り³³⁾、我々は、このキレート作用による $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系、 $\text{Cu}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系の HO^\cdot 消去能による亢進を確認している³⁴⁾。また、一過性の運動は比較的軽度の酸化ストレスが負荷され、抗酸化系の防御作用を増加させることが報告されている^{35, 36)}。また、Awobajo ら³⁷⁾は、トレッドミルを用いた最大運動負荷前後での HO^\cdot の変動と抗酸化酵素を評価し、運動後に HO^\cdot と抗酸化酵素量が増加していたことを報告し、生体において生じた ROS に対して、SOD, catalase などの抗酸化酵素の活性を増加させるような適応反応であるホルミシス効果²⁷⁻²⁹⁾となり、生体内のホメオスタシスを向上させた可能性について述べている。A 群では嚥下体操により、この効果が認められた可能性が考えられた。しかしながら、 Fe^{2+} 非依存性 HO^\cdot 消去能である $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ 系における HO^\cdot 消去能において嚥下体操前に A 群に比較して B 群で高値になり、嚥下体操後において A 群に比較して C 群で有意に低値になった理由については、適応反応であるホルミシス効果²⁷⁻²⁹⁾とは違うメカニズムが関与している可能性があるので今後検討を続けていきたい。

Takahashi³⁸⁾らは閉経後の女性（平均年齢 72.0 ± 2.1 歳）において、軽度の運動トレーニングは、ROS 代謝産物の血清濃度を有意に低下させ、抗酸化物質の濃度を有意に上昇させることを報告し、適度な体操は抗酸化能を高め、酸化ストレスを減少させるとしている。しかし、今回 B, C 群においては嚥下体操前に比較して、嚥下体操後に ROS 消去能に有意な差を認めなかった。トレーニングによる骨格筋の適応は、単発運動による各種遺伝子レベルにおける応答がその積算的効果として現れたものととらえることが可能で、これにより抗酸化酵素の増加がもたらされる²⁷⁻²⁹⁾。中高年者では、これら遺伝子の応答の遅れがあり^{39, 40)}、また若年者と比較すると骨格筋量と筋力は共に低く、一過性のレジスタンス運動に対する同化ホルモンの応答も顕著に低下していることが報告されている⁴¹⁾。これらのことから、1 回の体操では十分な効果を引き出せなかつた可能性が考えられた。また、ROS の増加は、疲労からの回復遅延を招くことが知られている^{42, 43)}。今回 ROS 産生量の検討は行なっていないが、B, C 群において嚥下体操前後の ROS 消去能に有意な差を認めなかつた要因の 1 つとして、体操による ROS 産生の亢進によって相対的な ROS 消去能の低下を示した可能性も否定できない。運動により ROS が増加した場合に重要となるのは抗酸化機構の反応であり、生じた ROS に対して、十分な抗酸化酵素や抗酸化物質が働き、そのバランスが保たれる必要がある。個々の状態にあった適度な体操が行われないと ROS と抗酸化酵素のバランスが崩れ、生体で過剰に発生した HO^\cdot に対して唾液中の抗酸化酵素や抗酸化物質などの作用が十分に働くかかもしれない。そのような状況では防御機構と

1 しての消去能が低下し,十分な抗酸化システムが機能せず,過剰な酸化ストレスが生じる.
2 たとえROSが増加しない場合においても,加齢とともに生体における抗酸化機構が低下す
3 ることで,容易に酸化ストレスの状態になることも考えられる.
4 嘸下体操は介護施設などで高齢者の方が嚥下機能の維持,向上,誤嚥性肺炎の防止のた
5 めに行っている.本研究から合併疾患のないA群では,嚥下体操は摂食嚥下に関する筋機
6 能の活性化^{1,2)}のみではなく,唾液中の抗酸化作用による口腔に対する抗酸化機構も期待
7 できると考えられた.しかしながら,B群,80歳以上の合併疾患有する高齢者であるC
8 群では嚥下体操の効果がみられなかつことは,今回行なった嚥下体操では抗酸化シス
9 テムの活性化がみられないことが示唆された.嚥下体操の効果に関する報告は,長期間の嚥
10 下体操の取り組みにおける定性的な評価が多い¹⁻⁵⁾.一方,今回は1回の嚥下体操における
11 抗酸化活性に対する評価であり,前述のように中高年において,1回の体操では,その効
12 果が十分に引き出せず,抗酸化活性に反映されなかつた可能性が考えられた.また,運動
13 以外の修飾因子が影響を与えた可能性も考えられる.今回は唾液中のHO[•],O₂^{•-}の消去能
14 の評価のみであったが,今後は嚥下体操前後のROS産生量,抗酸化酵素活性や心拍数の
15 モニタリングによる体操の負荷などの生理的な状態を評価することにより,運動負荷に対
16 する酸化ストレスの状態と生体のホメオスタシスの状態をより正確に把握する必要がある
17 と考えられた.また,現在様々な嚥下体操が普及しているが,今回行なった嚥下体操の信
18 頼性を含め,その資質の評価も多方面から検討する必要があるかもしれない.しかしながら,
19 B,C群においては有意な差が見られなかつことから,今回行った1回の嚥下体操で
20 はこの対象群で口腔内の抗酸化活性に効果がみられなかつた.今後はこのような対象群の
21 抗酸化活性を上昇させる嚥下機能や口腔機能の維持,向上に関連した体操の検討および継
22 続した嚥下体操における抗酸化活性の評価を行ないたい.

23

24 結論

25 本研究は,嚥下体操による唾液中のHO[•],O₂^{•-}消去能の変動を明らかにした.嚥下体操
26 前のFe²⁺/H₂O₂系による唾液中のHO[•]消去能および嚥下体操前後のO₂^{•-}消去能はC群でA,B
27 群よりも有意に高値を示した.これは,加齢や合併疾患の影響による生体の適応反応と考
28 えられた.また,A群では嚥下体操前に比較して嚥下体操後で唾液中のROS消去能が上昇
29 する一方で,B,C群ではROS消去能に有意な変化を認めなかつた.従つて,健康な20歳以
30 上50歳未満の者であれば,嚥下体操を行うことで唾液中の抗酸化システムによる防御機構

1 が働くと考えられた。しかしながら、B、C群においては1回の嚥下体操では抗酸化シス
2 ムに対しての効果が見られなかつた。今後はこのような対象群の抗酸化活性を上昇させる
3 嚥下機能や口腔機能の維持、向上に関連した体操の検討および継続した嚥下体操における
4 抗酸化活性の評価を行ないたい。

5

6 謝辞

7 本研究にご協力頂いた介護施設の職員の皆様に深く感謝致します。本研究の費用の一部
8 は科学研究費補助金基盤研究（C）課題番号26463125および挑戦的萌芽研究課題番号
9 23660047によるものである。

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

1 図説

2 図1 嘸下体操 被験者は唾液採取前に嚨下体操の1連の流れを1回DVD²²⁾にて確認後、そ
3 のDVDを見ながら1回行った。嚨下体操はリラックスした座位姿勢で、深呼吸を1回、次い
4 で首、肩、口、頬、舌の体操、発音練習、咳払いを各2回で終了となる5分程度の体操を行
5 った（図は文献22より転載）。

6

7 図2 嘴下体操前後のFe²⁺/H₂O₂系によるHO[•]消去率

8 唾液中のHO[•]消去能は、Fe²⁺/H₂O₂系では、A, B群に比較してC群で有意に高値を示した
9 が、A, B群間では差がなかった。嚨下体操後は3群間で有意な差はなかった。A群におけ
10 るHO[•]消去能が嚨下体操前に比較して、嚨下体操後で有意に増加したが、B, C群では有意
11 な差を認めなかった。

12

13 図3 嘴下体操前後のH₂O₂/UV系によるHO[•]消去率

14 唾液中のHO[•]消去能は、H₂O₂/UV系では、嚨下体操前では、A群に比較してB群で有意
15 に高値を示したが、A, C群間およびB, C群間では差を認めなかった。嚨下体操後ではA
16 群に比較してC群で有意に低値を示した。A群におけるH₂O₂/UV系ともにHO[•]消去能が嚨下
17 体操前に比較して、嚨下体操後で有意に増加したが、B, C群では有意な差を認めなかった。

18

19 図4 嘴下体操前後の二酸化チタン/UV系によるO₂^{•-}消去率

20 唾液中のO₂^{•-}消去能は嚨下体操前後とともにC群でA, B群よりも有意に高値を示した
21 が、A, B群間では差がなかった。O₂^{•-}消去能は、3群ともに嚨下体操前後で有意な差を
22 認めなかった。

1 文 献

- 2 1) Sugiyama T., Ohkubo M., et al. : Effect of swallowing exercises in independent elderly. Bull
3 Tokyo Dent. Coll., 54: 109-115, 2013
- 4 2) 許田美奈子, 金城英昭, 他 :安全な食事介助を目指して一嚥下体操の試みー Jpn. J.
5 Leprosy, 77: 45-48, 2008.
- 6 3) 桑原真理, 大部美保子, 他 :誤嚥性肺炎のリスクの高い患者における嚥下体操の効果に
7 ついて. 中国四国地区国立病院機構・ 国立療養所看護研究学会誌, 5: 348 - 351, 2009.
- 8 4) 保科エミ, 河合 祥雄 :介護予防事業における嚥下体操および呼吸筋トレーニングの口
9 腔機能, 呼吸機能, 食事に関するQOLに及ぼす影響. 順天堂スポーツ健康科学研究, 1 :
10 289-290, 2009.
- 11 5) 大岡貴史, 拝野俊之, 他 :日常的に行う口腔機能訓練による高齢者の口腔機能向上への
12 効果. 口腔衛生会誌, 58: 88-94, 2008.
- 13 6) Halliwell B, Whiteman M: Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in
14 cell culture: how should you do it and what do the results mean? , Br. J. Pharmacol., 142 :
15 231-255, 2004.
- 16 7) Sies H: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp. Physiol., 82 : 291-295, 1997.
- 17 8) Alessio, H., M.: Exercise-induced oxidative stress. Med. Sci. Sports Exerc., 25 : 218-224, 1993.
- 18 9) Marfe, G., Tafani, M., et al.: The effect of marathon on mRNA expression of anti-apoptotic and
19 pro-apoptotic proteins and sirtuins family in male recreational long-distance runners. BMC
20 physiol., 10 : 7, 2010.
- 21 10) Briviba, K., Watzl, B., et al.: A half-marathon and a marathon run induce oxidative DNA
22 damage, reduce antioxidant capacity to protect DNA against damage and modify immune function
23 in hobby runners. Redox Rep., 10 : 325-331, 2005.
- 24 11) 佐藤英樹, 阿部達也, 他 :100kmマラソン時の好中球活性酸素種產生能の変動.日本衛
25 生学雑誌, 5 : 612-616. 1996.
- 26 12) Ashton, T., Young, I. S., et al. : Electron spin resonance spectroscopy, exercise, and oxidative
27 stress: an ascorbic acid intervention study. J. Appl. Physiol., 87 : 2032-2036, 1999.
- 28 13) Sen, C., K., Rankinen, T., et al. : Oxidative stress after human exercise: effect of
29 N-acetylcysteine supplementation. J. Appl. Physiol., 76 : 2570-2577, 1994.
- 30 14) 蕨 栄治 :抗酸化ストレス応答と分子スポーツ. 医学のあゆみ, 244 : 184-188, 2013.

- 1 15) Halliwell, B. : Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutr.. Rev., 70 :
2 257-265, 2012.
- 3 16) 和田正信, 山田崇史, 他 : 低頻度疲労の特徴とメカニズム -骨格筋における変化-, 体
4 力科学, 61: 297-306, 2012.
- 5 17) König, D., Wagner, K., H., et al. : Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants
6 with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. Exerc. Immunol. Rev., 7: 108-133,
7 2001.
- 8 18) 和田正信, 坂本 誠, 他 : 高強度運動における筋疲労の要因無機リン酸グリコーゲンお
9 よび活性酸素種の影響. 体育学研究, 51: 399-408, 2006.
- 10 19) Sachdev, S., Davies, K.,J. : Production, detection, and adaptive responses to free radicals in
11 exercise. Free Radic. Biol. Med., 44: 215-223, 2008.
- 12 20) Lam, P. M., Mistry, V., et al. : Rapid measurement of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in
13 human biological matrices using ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass
14 spectrometry. Free Radic. Biol. Med., 52 : 2057-2063, 2012.
- 15 21) Komatsu, T., Duckyoung, Y., et al.: Increased oxidative stress biomarkers in the saliva of Down
16 syndrome patients. Arch. Oral Biol., 58 : 1246-1250, 2013.
- 17 22) デンタルサポート(株) 総合研究所監修: 口から元気!はじめよう口腔ケア【基礎編】.
18 第1版, 附属DVD, 日本小児医事出版社, 東京, 2010.
- 19 23) Lee M-C. Assessment of oxidative stress and antioxidant property using electron spin
20 resonance (ESR) spectroscopy, J. Clin. Biochem. Nutr. 52, 1-8, 2013.
- 21 24) Kamibayashi, M., Oowada, S., et al. : Synthesis and characterization of a practically better
22 DEPMPO-type spin trap, 5-(2,2-dimethyl-1,3-propoxy cyclophosphoryl)-5-methyl-1-pyrroline
23 N-oxide (CYPMPO). Free Radic. Res., 40 : 1166-1172, 2006.
- 24 25) Yoshino F., Yoshida A., et al. : Assessments of salivary antioxidant activity using electron spin
25 resonance spectroscopy. Arch. Oral Biol., 57 : 654-662, 2012.
- 26 26) 小西徹也, Aktar, A., 他 : 生体小分子鉄錯体の関与するヒドロキシラジカル产生機構.
27 磁気共鳴と医学, 12 : 49-52, 2001.
- 28 27) 熊谷秋三, 楠原 慶子:運動とホルミシス. アンチ・エイジング医学, 8 : 597-602, 2012.
- 29 28) Radak Z., Chung H.Y., et al. : Exercise and hormesis : oxidative-related adaptatlon for
30 successful aging. Biogerentol., 6 : 71-75, 2005

- 1 29) Ji L. L. : Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox
2 signaling. Free. Radic. Biol. Med. 44 : 142-152, 2008.
- 3 30) 大田秀隆, 秋下雅弘:酸化ストレスと動脈硬化. Horm. Front Gynecol., 19 : 131-135. 2012.
- 4 31) 光山勝慶:老化と活性酸素—生活習慣病を中心の一. 血圧, 21 : 221-227, 2014.
- 5 32) Yamamoto E., Kataoka K., et al. : Novel Mechanism and Role of Angiotensin II-Induced
6 Vascular Endothelial Injury in Hypertensive Diastolic Heart Failure. Arterioscler. Thromb. Vasc.
7 Biol., 27 : 2569-2575, 2007.
- 8 33) Puri S., Li R., et al. : Iron binding modulates candidacidal properties of salivary histatin 5. J.
9 Dent. Res., 94 : 201-208, 2015.
- 10 34) Komatsu T., Lee M.C., et al. : Direct Assessments of antioxidant property of salivary protein
11 using electron spin resonance spectroscopy. FEBS Lett., *in submission*, 2015.
- 12 35) 高橋将記, 鈴木克彦, 他 : 中等度強度以下の持久性運動が血中の活性酸素生成および
13 白血球活性化マーカーに及ぼす影響. 日本補完代替医療学会誌, 8 : 25-28, 2011.
- 14 36) Silva, L. A., Pinho, C. A., et al.: Physical exercise increases mitochondrial function and reduces
15 oxidative damage in skeletal muscle. Eur. J. Appl. Physiol., 105 : 861-867, 2009.
- 16 37) Awobajo, F. O., Olawale, O. A., et al. : Changes in blood glucose, lipid profile and antioxidant
17 activities in trained and untrained adult male subjects during programmed exercise on the treadmill.
18 Nig. Q. J. Hosp. Med., 23 : 117-124, 2013.
- 19 38) Takahashi, M., Miyashita, M., et al. : Low-Volume Exercise Training and Vitamin E
20 Supplementation Attenuates Oxidative Stress in Postmenopausal Women. J. Nutr. Sci. Vitaminol.,
21 59 : 375-383, 2013.
- 22 39) Ogborn, D. I., McKay, B. R., et al. : Effects of age and unaccustomed resistance exercise on
23 mitochondrial transcript and protein abundance in skeletal muscle of men. Am. J. Physiol. Regul.
24 Integr. Comp. Physiol., 15 : 308 : R734-741, 2015.
- 25 40) Snijders, T., Verdijk, L. B., et al. : The skeletal muscle satellite cell response to a single bout of
26 resistance-type exercise is delayed with aging in men. Age (Dordr). 36 : 9699, 2014.
- 27 41) Close, G. L., Ashton, T., et al. : Eccentric exercise, isokinetic muscle torque and delayed onset
28 muscle soreness: the role of reactive oxygen species. Eur. J. Appl. Physiol., 91 : 615-621, 2004.
- 29 42) 藤田 聰 : サルコペニア予防における運動と栄養摂取の役割. 基礎老化研究 35 : 23-27,
30 2011.

1 43) Aoi, W., Naito, Y., et al. : Oxidative stress and delayed-onset muscle damage after exercise.
2 Free Radic. Biol. Med., 37: 480-487, 2004.

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

1 英文抄録(400語以内) :

2 英文抄録(400語以内) :

3 It is well known in many nursing homes that swallowing exercises promote the maintenance of
4 swallowing functions. Using swallowing exercises, we evaluated the antioxidant activity of saliva
5 against reactive oxygen species such as HO and O₂^{•-}, in individuals from different generations.

6 Subjects: Individuals who provided informed consent, retained normal levels of repetitive
7 saliva swallowing, and did not perform swallowing exercises every day were eligible for this study.
8 The following groups were investigated separately: Group A: subjects aged between 20 and 49
9 years; Group B: subjects aged between 50 and 70 years; Group C: subjects aged 80 years and over.

10 Method: After collecting general information such as any possible complicating factors, resting
11 saliva was collected before and after the swallowing exercise. The ability of the saliva to scavenge
12 HO[•] and O₂^{•-} was measured using the X-band electron spin resonance spin trap method.

13 Result: There was no significant inter-group difference between antioxidant values for resting
14 saliva before and after the swallowing exercise, although there were large individual differences. It
15 was further observed that Group C had an increased O₂^{•-} antioxidant capacity, and an increased
16 HO[•] antioxidant capacity, generated from the Fe²⁺/H₂O₂ system. This was considered to be owing
17 to the effects of aging or of general disease. In the comparison between saliva before and after
18 swallowing exercises, the HO[•] scavenging ability of the saliva was significantly elevated after
19 swallowing exercises compared with before swallowing exercise in group A, but not in groups B or
20 C.

21 The above results suggest that swallowing exercises can be used in Group A for the activation of
22 muscle function related to swallowing, and also to activate the defense mechanisms of the oral
23 antioxidant system. However, there were no significant effects of swallowing exercises in group B
24 and C in this study. Thus, we would like to perform an assessment of the antioxidant effects of
25 adequate exercise, which is involved in the maintenance and improvement of swallowing/oral
26 muscular functions, and the continuous effects of swallowing exercises in these groups.

27 対訳和文 :

28 嘔下体操は摂食嚥下機能の維持、促進のため、多くの介護施設において行われている。

29 嘔下体操による唾液中の活性酸素種（ROS）消去能の変動を明らかにし、嚥下体操における
30 抗酸化システムを評価することによって、嚥下体操の有用性を検討したので報告する。

1

2 対象：研究に同意が得られた者で、反復唾液嚥下テストが30秒間に3回以上であり、日
3 常において嚥下体操を行っていない男性23名、女性26名（平均年齢 47.2 ± 25.5 歳）とした。
4 70歳以上80歳未満の対象者はいないためA群：20歳以上50歳未満、B群：50歳以上70歳未満、
5 C群：80歳以上の3群に分けて検討した。

6 方法：合併疾患などの情報を収集し、嚥下体操前後の安静時唾液を採取した。唾液分泌
7 量の測定および electron spin resonance (ESR) 法による唾液中ROS消去能の測定を行い、嚥
8 下体操前、後におけるROS消去能の相違、各群における嚥下体操前後での変動について比
9 較検討した。

10 結果：唾液分泌量は、嚥下体操前、後ともにC群で減少傾向にあったが、個人差が大
11 きく、有意な差を認めなかった。C群でA、B群に比較して、嚥下体操前の $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系
12 における HO^\cdot および $\text{O}_2^{\cdot-}$ に対する唾液中の抗酸化能が有意に高値を示した。嚥下体操前
13 後の比較では、唾液中の HO^\cdot 消去能はA群では有意な上昇を認めたが、B、C群では有意
14 差を認めなかった。

15 以上の結果から、C群で嚥下体操前の $\text{O}_2^{\cdot-}$ 消去能が高値を示したことは、加齢や合併疾
16 患の影響による酸化ストレスの亢進に対する抗酸化活性を示す適応反応がみられた可能性
17 が考えられた。A群で HO^\cdot 消去能が上昇したことは、嚥下体操を行うことで唾液中の抗酸
18 化力を高めたことから、口腔内の抗酸化システムにおける防御機構が有益に作用する可能
19 性も考えられた。しかしながら、B、C群においては有意な差が見られなかったことから、
20 今回の1回の嚥下体操では口腔内の抗酸化活性に効果がみられなかった。今後はこのよう
21 な対象群の抗酸化活性を上昇させる嚥下機能や口腔機能の維持、向上に関連した体操の検
22 討および継続した嚥下体操における抗酸化活性の評価を行ないたい。

23

24

25

26

27

28

29

30

1

表1. 対象者の合併疾患と移動手段

A・B群		
対象者	合併疾患	移動手段
全員	なし	自立歩行
C群		
対象者	合併疾患	移動手段
1	緑内障, 気管支拡張症(右肺)	車椅子
2	狹心症, めまい症候群, アルツハイマー型認知症	自立歩行
3	アルツハイマー型認知症, 一過性脳虚血発作	車椅子
4	高血圧, 心房細動	車椅子
5	肺癌, 大腸癌	自立歩行
6	アルツハイマー型認知症, 高血圧	自立歩行
7	高血圧, 胃癌術後, アルツハイマー型認知症	歩行器
8	アルツハイマー型認知症, 高血圧, 脳血管障害後遺症, 脳器質型精神障害	車椅子
9	認知症, 高血圧, 心不全	自立歩行
10	高血圧, 前立腺肥大, 糖尿病	自立歩行



図1. 鼻下体操

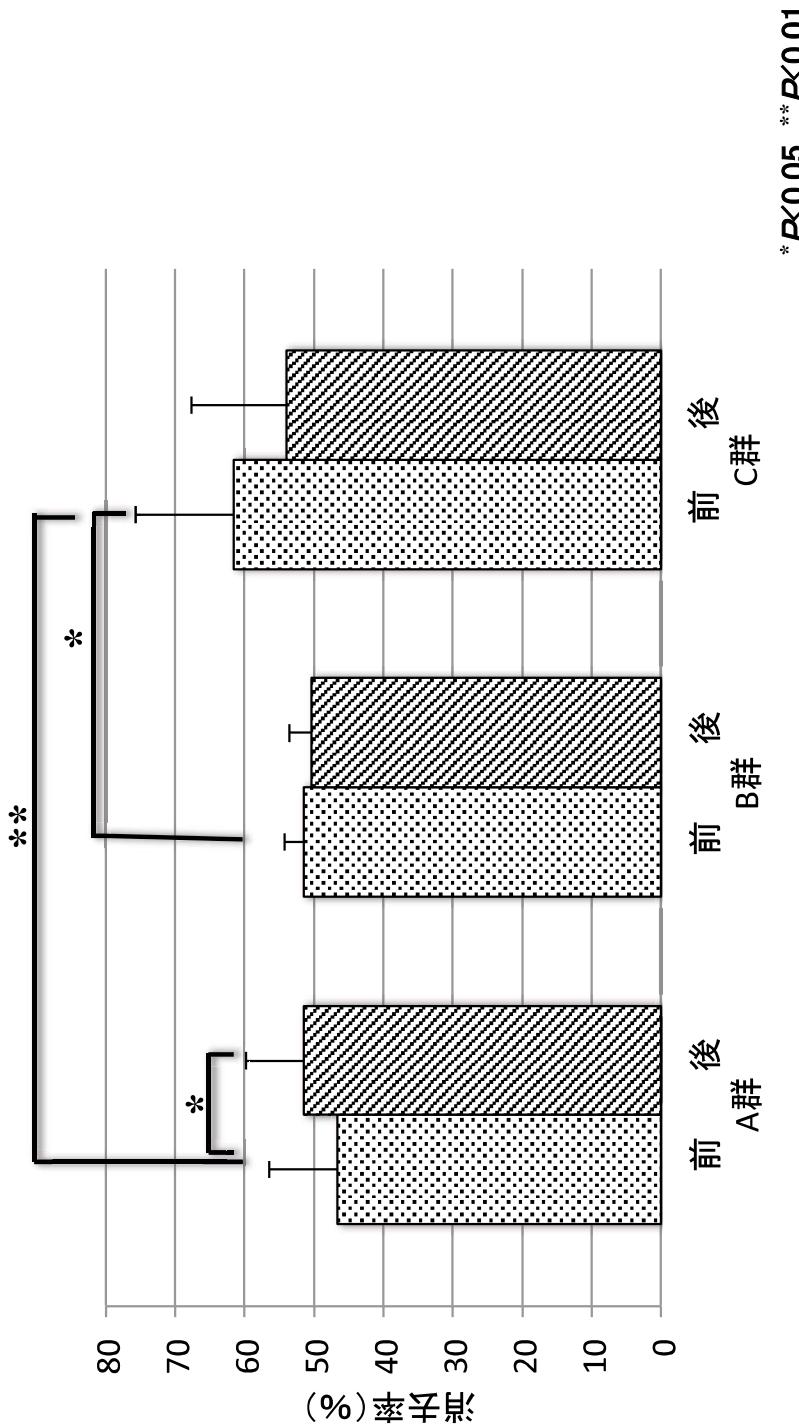
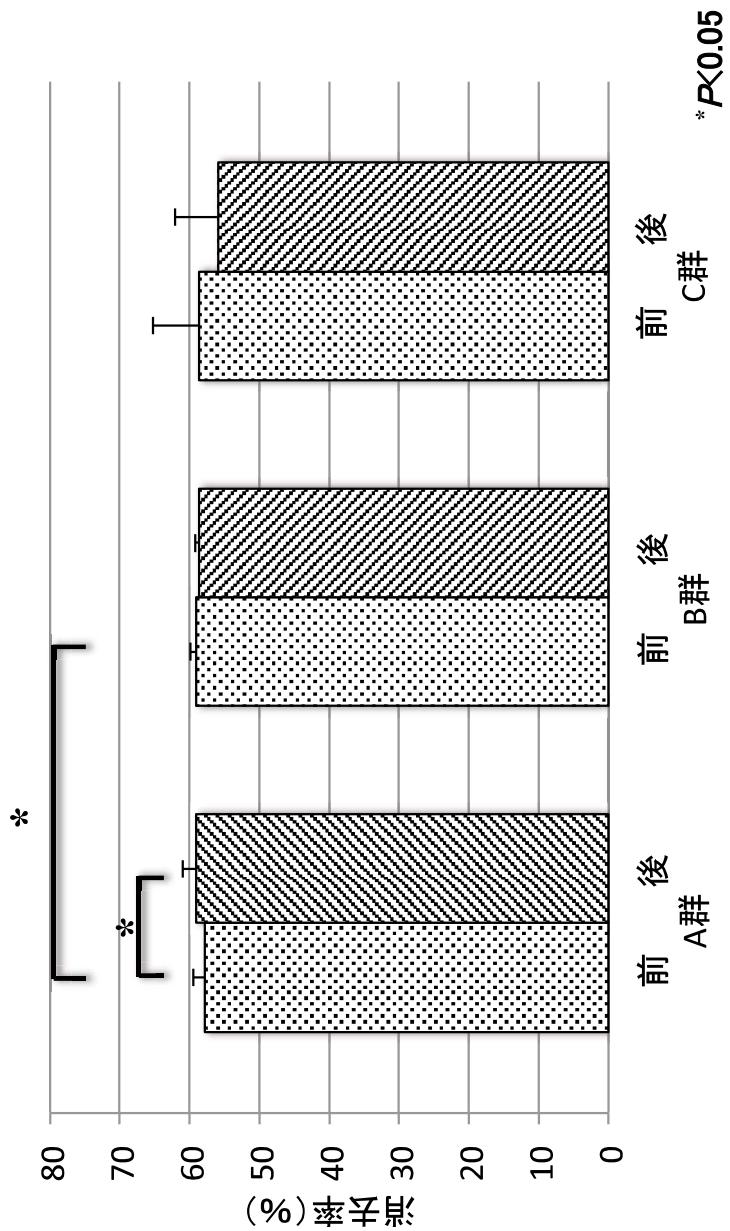


図2. 嘸下体操前後の $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ 系による HO^\bullet 消去率

図3. 嘸下体操前後の $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ 系による $\text{HO}\cdot$ 消去率

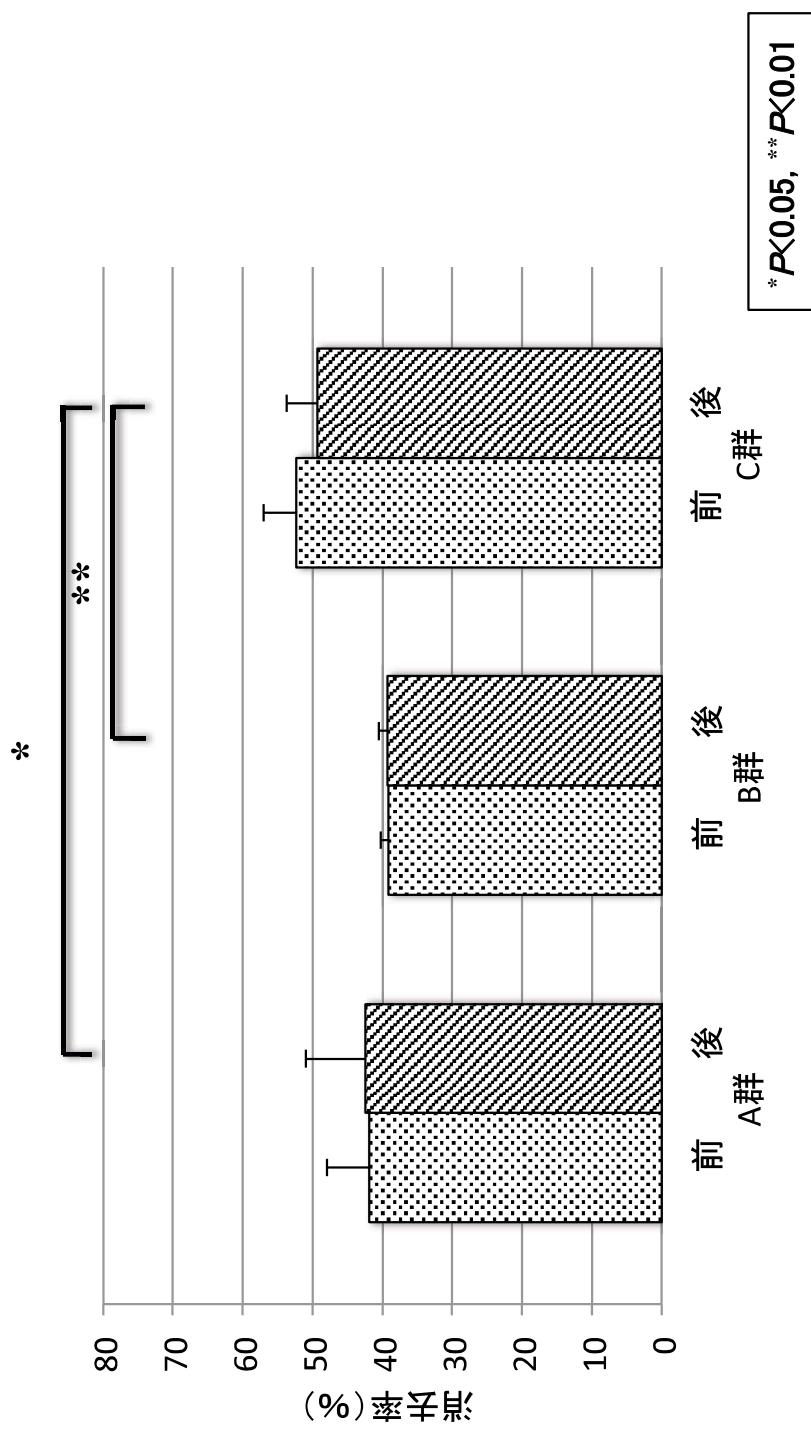


図4. 瞳下体操前後の二酸化チタノ/UV系による $\text{O}_2\cdot$ -消去率