

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20790193  
 研究課題名（和文） 老化に伴う認知機能の低下を予防する各性に適した生活環境の検討  
 研究課題名（英文） The effects of sex-specific, developmental stage-dependent environments on the declines of cognitive functions followed by aging

## 研究代表者

高瀬 堅吉（TAKASE KENKICHI）  
 姫路獨協大学・薬学部・講師  
 研究者番号：80381474

## 研究成果の概要（和文）：

本研究は、老化に伴うコリン作動性神経の活動低下を予防するための各性に適した生活環境（食事量、運動量）を同定することを目的として行った。平成 21 年度に、研究の途上、偶然にも、ラットを乳児期後期から幼児期初期（生後 9 日目と 11 日目）の間で低栄養状態にすると、感覚、運動、認知機能は正常であるにも関わらず、雄性ラットのみが、情動性を測定する試験において、不安行動を亢進し、特定箇所を執拗に探索する行動（常同行動）を呈し、さらに、社会性を測定する試験において他個体との関わりを減少させることを発見した（Takase et al., 2009）。これら一連の行動異常は、雌性ラットにはまったく認められなかった。研究結果は、成熟後の脳機能を育むために必要な乳幼児期の生活環境が雌雄で異なることを示している。雄性ラットは、乳幼児期における低栄養状態に非常に脆弱であり、この時期における栄養状態が成熟後の情動性や社会性にまで影響を与えることが示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study is to identify the sex-specific dietary intake and momentum which prevent the decline of the activity in the cholinergic neurons from aging. In this research, we accidentally found that the male rats experiencing the undernutrition on postnatal day 9 and 11 showed social deficits without abnormalities in perception, motor functions, and cognitive functions. These abnormalities were not observed in females. These results suggest that the appropriate environments to develop brain functions are sex dependent, and that male rats are vulnerable to the undernutrition during infancy affecting the emotionality and sociality in adult life.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：老化、環境、性差、認知

### 1. 研究開始当初の背景

老化に伴う認知機能の低下は日常の生活を困難にする。老化の影響には顕著な性差が認められ、各性に適した老化の予防法の開発が今、医療現場で求められている。私は、現在までに、認知機能の維持に重要な役割を果たすコリン作動性神経の活動が、生活している環境の影響をつけること、さらにその影響には性差が存在することを一連の研究から明らかにした (Takase et al., 2005a, 2005b, 2006, 2007, 2008)。

### 2. 研究の目的

本研究は、これまで研究結果をもとに、老化に伴うコリン作動性神経の活動低下を予防するための各性に適した生活環境 (食事量、運動量) を同定することを目的とした。

### 3. 研究の方法

網羅的行動解析を用い、特定の発達段階の食事量、運動量がその後の脳機能に与える影響を解析した。

### 4. 研究成果

平成 20 年度は、研究拠点を現所属に移し、雌雄ラットについて認知機能の発達、老化依存的な変化を行動、神経活動のレベルで検討するための評価系の構築に主に従事した。具体的には、5 種の行動課題 (8 方向放射状迷路課題、モリス水迷路課題、社会的再認課題、物体再認課題、受動的回避学習課題) および *in vivo* マイクロダイアリス法の系を確立した。また、研究の過程で、物的記憶機能の性差の神経基盤を副次的に解明し、結果を *Neuroscience* 誌に発表した (Takase et al., 2009)。平成 21 年度は、研究の途上、偶然にも、ラットを乳児期後期から幼児期初期 (生後 9 日目と 11 日目) の間で低栄養状態にすると、感覚、運動、認知機能は正常であるにも関わらず、雄性ラットのみが、情動性を測定する試験において、不安行動を亢進し、特定箇所を執拗に探索する行動 (常同行動) を呈し、さらに、社会性を測定する試験において他個体との関わりを減少させることを発見した (Takase et al., 2009)。これら一連の行動異常は、雌性ラットにはまったく認められなかった。研究結果は、成熟後の脳機能を育むために必要な乳幼児期の食環境が雌雄で異なることを示している。雄性ラットは、

乳幼児期における低栄養状態に非常に脆弱であり、この時期における栄養状態が成熟後の情動性や社会性にまで影響を与えることが示唆された。しかしながら、乳幼児期の低栄養状態を原因とする成熟後の行動異常の背景にある脳内分子機構は明らかにされていないため、現在その解析を行っている。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

1. Yagami T, Takase K, Yamamoto Y, Keiichi U, Takasu N, Okamura N, Sakaeda T, Fujimoto M. Fibroblast growth factor 2 induces apoptosis in the early primary culture of rat cortical neurons. *Exp Cell Res.* 2010 *in press*.

2. Mitsushima D, Takase K, Funabashi T, Kimura F. Gonadal steroids maintain 24-h acetylcholine release in the hippocampus: organizational and activational effects in behaving rats. *J Neurosci.* 2009; 29(12):3808-3815.

3. Takase K, Mitsushima D, Yagami T, Kimura F. Sex-specific 24-h acetylcholine release profile in the medial prefrontal cortex: Simultaneous measurement of spontaneous locomotor activity in behaving rats. *Neuroscience.* 2009; 159(1): 7-15.

4. Mitsushima D, Takase K, Takahashi T, Kimura F. Activational and organizational effects of gonadal steroids on sex-specific acetylcholine release in the dorsal hippocampus. *J Neuroendocrinol.* 2009; 21(4): 400-405.

5. 高瀬堅吉. 空間認知能力の性差は氏か育ちか? - 性差形成要因をめぐるヒトとラットにおける研究の動向 - . *行動科学(総説)*, 2009; 48: 69-82.

[学会発表](計 9 件)

1. 藤田恵, 田路千明, 澤田京子, 山本泰弘, 高瀬堅吉, 矢上達郎, 岡村昇. 腎臓がん細胞におけるトログリタゾンの抗腫瘍活性の検

討. The effects of troglitazone on proliferation in RCC cell lines. 日本薬学会第 130 年会 28P-pm362Q、岡山、2010 年 3 月.

2. Yamamoto Y, Takase K, Matsumoto J, Yoshida T, Nakamura T, Okamura N, Sakaeda T, Okumura K, Yagami T. J Pharmacol Sci. 2010; 112 (Suppl): 260P. 山本泰弘、高瀬堅吉、松本準、吉田泰三、中村任、岡村昇、栄田敏之、奥村勝彦、矢上達郎. 腎臓癌細胞における低酸素誘導 VEGF 発現増強は VHL 非依存的経路を介する. Hypoxia induced upregulation of VEGF in renal cell carcinoma via VHL-independent pathways. 第 83 回日本薬理学会年会 P3J-21-3、大阪、2010 年 3 月.

3. Yagami T, Takase K, Yamamoto Y. Identification of novel protein targets for modification by 15-deoxy- 12,14-prostaglandin J2 in neuronal plasma membranes. Neurosci Res. 2009; 65 (Suppl): S245, Tokyo. 矢上達郎、高瀬堅吉、山本泰弘. 神経細胞膜における 15-deoxy- 12,14-prostaglandin J2 標的タンパク質の同定. 第 32 回日本神経科学大会、名古屋. P3-112. 2009 年 9 月.

4. Takase K, Yamamoto Y, Yagami T. Early maternal deprivation enhances anxiety and stereotypy, but reduces sociality in adult male rats. Neurosci Res. 2009; 65 (Suppl): S257, Tokyo. 高瀬堅吉、山本泰弘、矢上達郎. 早期母子分離は成熟雄性ラットにおける不安・常同性を高め、社会性を低下させる. 第 32 回日本神経科学大会、名古屋. P3-p13. 2009 年 9 月.

5. Miyazaki T, Takase K, Tada H, Mitsushima D, Takahashi T. Social isolation produces glucocorticoid-mediated disruption of cortical circuit formation. Neurosci Res. 2009; 65 (Suppl): S58, Tokyo. 宮崎智之、高瀬堅吉、多田孔典、美津島大、高橋琢哉. 社会的隔離によるグルココルチコイドを介した皮質形成異常. 第 32 回日本神経科学大会、名古屋. 02-11-5. 2009 年 9 月.

6. 高瀬堅吉. 記憶の性差の生物学的基盤. 日本心理学会第 73 回大会, 発表論文集. 2009; WS020 男のこころ、女のこころ - その生物学的基盤を探る -, 京都.

7. Jitsuki S, Takase K, Takahashi T. Serotonin facilitates AMPA receptor trafficking in the developing barrel

cortex of rats with visual deprivation. Neurosci Res. 2008; 55 (Suppl): S60, Tokyo. 第 31 回日本神経科学大会、東京. 02-F15.

8. Miyazaki T, Takase K, Mitsushima D, Takahashi T. Social isolation disrupts experience-driven synaptic delivery of AMPA receptors in developing rat barrel cortex via glucocorticoid. Neurosci Res. 2008; 55 (Suppl): S60. Tokyo. 第 31 回日本神経科学大会、東京. 02-F16.

9. Yagami T, Takase K. A possible involvement of 15-deoxy- 12,14-prostaglandin J2 in amyloidosis. Neurosci Res. 2008; 61 (Suppl): S146. 矢上達郎, 高瀬堅吉. アミロイドーシスにおける 15-deoxy- 12,14-prostaglandin J2 関与の可能性. 第 31 回日本神経科学大会、東京. P3-q13.

〔図書〕(計 3 件)

1. Takase K, Mitsushima D. Sex difference in learning and memory: effects of sex differentiation, development, and environments on the forebrain cholinergic system. In: Horizons in Neuroscience Research, Volume 2 (Costa C, Villalba E, eds). New York: Nova Science Publishers.

2. 近藤保彦, 高瀬堅吉. 心理学検定 重要キーワード集 神経・生理領域. 日本心理学諸学会連合 心理学検定局 (編)、『心理学検定 重要キーワード集』. 2009.

3. 近藤保彦, 高瀬堅吉. 心理学検定 模擬問題集 神経・生理領域. 日本心理学諸学会連合 心理学検定局 (編)、『心理学検定 模擬問題集』. 2009.

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.himeji-du.ac.jp/faculty/professor/dp\\_pharm/takase.html](http://www.himeji-du.ac.jp/faculty/professor/dp_pharm/takase.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高瀬 堅吉 (TAKASE KENKICHI)

姫路獨協大学・薬学部・講師

研究者番号: 80381474