

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293409

研究課題名(和文) 味覚・嗅覚・咀嚼による感覚刺激入力 of 脳内処理メカニズムの解明

研究課題名(英文) Oral sensory stimulation modulates feeding behavior and masticatory rhythm generation in the brainstem

研究代表者

古郷 幹彦 (KOGO, MIKIHICO)

大阪大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：20205371

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,600,000円

研究成果の概要(和文)：味覚情報が低下している亜鉛欠乏飼料給餌ラットでは、体重増加量の減少、標準飼料を給餌した際の日中・夜間の摂食行動開始までの時間の短縮および4時間摂食量の増加を認め、標準飼料給餌ラットとは、明らかに摂食行動様式が異なっていた。亜鉛欠乏状態は新生仔ラットの生後体重増加を抑制し、三叉神経中脳路核ニューロンにおいて静止膜電位の上昇、活動電位、連続発火活動誘発時の基電流の減少、スパイク再分極過程の促進、スパイク周波数の上昇を伴い、血清亜鉛濃度が正常な場合と比較してニューロンの興奮性は増大することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Zinc-deficient (ZD) rats at 8 weeks age ate larger amount of pellets during daytime as well as nighttime together with short latency to initial eating and small number of bouts, indicating that the ZD rats seem to have a large appetite despite daytime. Interestingly, switching to normal diets (ND) in the ZD rats for one week caused a decrease of the amount of food intake and an extension of the latency to eat in the daytime, as shown in rats fed by ND. These results indicated that the effects of zinc-deficient feeding on the characteristics of feeding behavior are reversible. In addition, mesencephalic trigeminal neurons (MTNs) in ZD rats demonstrated depolarized resting membrane potential and decreased rheobase for eliciting single spike or spike train accompanying with hastened spike repolarization, which resulted in increased spike frequency and membrane excitabilities in comparison with MTNs in ND rats.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔感覚

### 1. 研究開始当初の背景

先行研究によると、おいしいものを積極的に摂取しようとする時に、摂食促進ペプチド Orexin が脳内に放出され、顎運動発現に関わる三叉神経系ニューロン群の神経活動を変化させるとともに咀嚼筋活動や摂食行動を促進、甘味溶液摂取の増加、消化管活動を亢進させることが明らかとなった。また、おいしさを形成する味覚・嗅覚情報を実験的に遮断することで、糖負荷後の血中糖動態へ影響を与えることも明らかとなった。しかしながら、味覚と嗅覚情報の統合または遮断が中枢にどのように伝達されて、どのような脳内メカニズムで処理され、咀嚼運動、糖吸収、嗜好性を変化させるのかについて未だ不明である。味覚・嗅覚情報の低下そのものが咀嚼運動さらには三叉神経系ニューロン群の神経活動特性へ如何なる影響を及ぼすのか多角的に検討する。

### 2. 研究の目的

亜鉛は生体恒常性維持に重要な微量元素の一つであり、欠乏状態では食欲不振・減退、成長遅延、味覚障害、皮膚炎等の様々な症状を引き起こすことが報告されている。摂食調節においては、1. 亜鉛欠乏飼料給餌により、3~4日の摂食量の増減サイクルを伴って摂食量が低下すること、2. 亜鉛欠乏飼料給餌ラットの視床下部内では摂食促進ペプチド Neuropeptide Y (NPY) の発現が増加していることが報告されている。これらの報告から、亜鉛欠乏飼料給餌動物は、脳内で摂食行動が促進される因子が存在する一方で、摂食量は低下するという一見相反する傾向が共存していると考えられ、亜鉛欠乏状態における摂食行動特性について詳細は不明である。

また、三叉神経中脳路核ニューロン (MTN) は、一次感覚ニューロンとして、末梢感覚受容器からの求心性情報を統合するだけでなく、脳幹内の細胞体を有して介在ニューロンとしても機能し、三叉神経運動ニューロンからの出力を修飾するなど顎運動パターン形成に深く関与していることが知られている。MTN は、周波数依存性膜応答特性といった他の三叉神経系ニューロンにはない特性を有し、亜鉛欠乏状態で脳内発現レベルが上昇するとされている NPY によりスパイク周波数等、発火活動パターンが修飾されることが当教室の研究より明らかとなっている。しかし、顎運動出力に直接関わる三叉神経系ニューロンの応答特性については不明である。

本研究では、亜鉛欠乏飼料摂取による味覚障害モデルの摂食行動特性、すなわち「食べ方」について検討することを目的とし、亜鉛欠乏飼料給餌ラットを用いて行動生理学的に検討を行った。次に、亜鉛欠乏状態における MTN の活動特性を明らかにするため、従来明らかにされている発火活動、膜応答特性を指標に比較するとともに、NPY による神経修飾作用への影響についても明らかにする

目的で、電気生理学的に検討を行った。

### 3. 研究の方法

#### 【亜鉛欠乏飼料摂取による味覚障害モデルの摂食行動特性の解析】

#### 亜鉛欠乏飼料給餌動物の血清亜鉛値および総蛋白の測定

実験には、SD 系雄性成獣ラット 7 週齢(体重 210~270 g)12 匹を供した。ラットを標準飼料給餌(CT)群(n=6)、亜鉛欠乏飼料給餌(ZD)群(n=6)の二群に分け、それぞれ 7 週齢時より標準飼料(亜鉛含有量 4.89 mg/飼料 100 g)もしくは亜鉛欠乏飼料(亜鉛含有量 0.06 mg/飼料 100 g)を自由摂取させて飼育した。8 週齢時、塩酸メデトミジン(0.3 mg/kg)・ミタゾラム(4 mg/kg)の腹腔内投与にて鎮静後、ペントバルビタール(100~150 mg/kg)の腹腔内への過剰投与後、ラットを背位にし、前胸郭口より 22 G 注射針にて刺入し、心臓採血法にて 5~10 ml の血液を採取した。採取した血液を酸処理チューブ(オリエンタル酵母株)に入れ、3,000 rpm, 10 分間遠心し、血清を採取した。血清中の亜鉛濃度( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )および総蛋白(mg/dL)を測定した。二群間の有意差検定には unpaired t-test を用いた。

#### 亜鉛欠乏飼料給餌動物の摂食行動特性の解析

実験には、SD 系雄性成獣ラット 7 週齢(体重 200~280 g)14 匹を供した。ラットを標準飼料給餌(CT)群(n=5)、亜鉛欠乏飼料給餌(ZD)群(n=9)の二群に分け、それぞれ 7 週齢時より標準飼料もしくは亜鉛欠乏飼料を 1 週間自由摂取させた。その後 8 週齢時、ZD 群の飼料を標準飼料に変更し、さらに 1 週間飼育を続けた。8, 9 週齢時、日中(10 時~14 時)および夜間(18 時~22 時)のラットの摂食行動を、HDD Video Camera を用いて二方向から録画した。観察開始時、ケージ内に 2 g の標準飼料を与え、すべて摂食した時点でさらに標準飼料を追加し、自由摂取させた。観察時間 4 時間における累積摂食量(g)、観察開始から摂食行動開始までの時間(min)、2 g 飼料の摂食に要した時間(min)と摂食率(mg/sec)、2 g 飼料の摂食開始から終了までに要した時間(途中中断した場合はその時間も含む)、2 g 飼料に対する bout<sup>†</sup>の回数と bout<sup>†</sup>(1回)の平均時間を測定し、これらを評価項目とした。二群間の有意差検定には unpaired t-test を用いた。(bout<sup>†</sup>: 摂食の単位であり、「途切れることのない単一の摂餌/摂水」と定義される)

#### 【亜鉛欠乏飼料摂取がラット三叉神経中脳路核ニューロンの活動特性に与える影響】

研究には SD 系新生仔ラットを用いた。亜鉛欠乏ラット作製には、亜鉛欠乏飼料を用いた(ZD 群)標準飼料を用いた条件(CT 群)と比較検討した。電気生理学的検討にはホールセルパッチクランプ法を適用した。イソフルラン吸入麻酔下で三叉神経中脳路核を含む厚さ

300  $\mu\text{m}$  の冠状脳幹スライスを作製し、赤外線透視条件下で MTN を同定後、先端抵抗値 3-5  $\text{M}\Omega$  のパッチ電極を用いてホールセル記録を行った。細胞内液にはグルコン酸カリウムを含む標準的内液、細胞外液には記録用標準人工脳脊髄液(ACSF), h-current 誘発を目的としたチャンネルブロッカーを含む人工脳脊髄液(modified-ACSF) を条件に応じて灌流し、voltage-clamp (v-clamp) もしくは current-clamp(c-clamp)記録条件下で以下の検討を行った。

#### (1) . 亜鉛欠乏条件下における生後体重変化と MTN 基本膜特性の変化

1-1: ZD 群の P1-12 までの生後体重変化、ならびに血清亜鉛、血清総蛋白値について CT 群と比較検討した。

1-2: Whole-cell 記録状態での基本膜特性(静止膜電位  $V_{\text{res}}$ , 膜容量値  $C_m$ , 入力抵抗値  $R_m$ )を P10-12, P15-17 を対象に CT, ZD 群間で比較検討した。

#### (2) . 亜鉛欠乏条件下における MTN 発火活動特性の変化

2-1: c-clamp 条件下で矩形波脱分極パルス(3 ms)を細胞内通電して活動電位(AP)を誘発し、AP 特性(閾膜電位, Spike height, Half width, Slope, AHP 振幅・持続時間)を CT, ZD 群間で比較検討した。

2-2: 矩形波パルス(1 s)を細胞内通電して誘発される連続発火活動(spike train: ST)特性を CT, ZD 群間で比較検討した。

2-3: 0-250 Hz の可変周波数電流(ZAP current)刺激により、MTN で誘発される周波数依存性膜応答特性(membrane Resonance)の内、Low frequency resonance, High frequency resonance(LFR, HFR)を示す周波数応答曲線(FRC)におけるピーク周波数である resonant frequency( $F_{\text{res}}$ )ならびに Quality value(Q-value)を CT, ZD 群間で比較検討した。

#### (3) . 亜鉛欠乏条件下における h-channel 活動特性の変化

MTN において静止膜電位、LFR 形成に関与する h-channel 活性が、亜鉛欠乏条件下で如何なる変化をきたすか明らかにする目的で、c-clamp  $\nu$ -clamp 条件で検討を行った。c-clamp 条件下で Voltage sag, v-clamp 条件下で矩形波過分極パルスにより導出される内向き電流の初期成分(IKIR)と遅延成分(h-current:  $I_h$ )を測定し、電流振幅値、電流密度、活動曲線、活動時定数について CT, ZD 群間で比較検討した。

#### (4) . 亜鉛欠乏条件下における NPY による MTN の神経修飾作用

摂食促進ペプチドである NPY 投与により MTN で観察される内向き電流形成、ならびにスパイク再分極過程の短縮を伴うスパイク周波数上昇変化が亜鉛欠乏条件下で如何なる変化をもたらすか比較検討を行った。

## 4 . 研究成果

### 【亜鉛欠乏飼料給餌動物の血清亜鉛値およ

### び総蛋白の測定】

実験開始時(7 週齢時)の体重の平均は両群間に有意差を認めなかった(CT 群:  $233.0 \pm 7.7$  g, ZD 群:  $233.4 \pm 2.6$  g,  $p=0.96$ )。亜鉛欠乏飼料を 1 週間給餌後(8 週齢時)の ZD 群の血清亜鉛値は、CT 群と比較し有意に低値であった(CT 群:  $110.5 \pm 1.4$   $\mu\text{g}/\text{dL}$ , ZD 群:  $13.5 \pm 1.5$   $\mu\text{g}/\text{dL}$ ,  $p<0.05$ )。血清総蛋白は CT 群, ZD 群間に差を認めなかった(CT 群:  $6.35 \pm 0.06$   $\text{mg}/\text{dL}$ , ZD 群:  $5.23 \pm 0.11$   $\text{mg}/\text{dL}$ ,  $p=0.36$ )。亜鉛欠乏飼料給餌動物は、飼料給餌開始 4 日目から摂食量が低下し、体重増加量が減少すること、標準飼料給餌動物と比較し、午前 6 時~19 時までの体重あたりの摂食量に差を認めないが、19 時以降の夜間の体重あたりの摂食量は減少すると報告されている。また、亜鉛欠乏飼料給餌動物の血清亜鉛値は、亜鉛欠乏飼料給餌開始 3 日目では有意な減少は認めないが、5 日目では有意な減少を認めると報告されている。本研究では、亜鉛欠乏飼料給餌開始 7 日目の ZD 群の血清亜鉛値が CT 群より低値であり、亜鉛欠乏状態が確認された。また、ZD 群の体重増加量が CT 群と比較し有意に少なかったことから、亜鉛欠乏症状の発現も確認された。亜鉛欠乏ラットの栄養状態については、ZD 群の血清総蛋白が CT 群と比較し差を認めなかったことから、1 週間の亜鉛欠乏飼料給餌はラットの栄養状態に影響を与えないことが確認された。

### 【亜鉛欠乏飼料給餌動物の摂食行動特性の解析】

#### (1) . 体重増加量

亜鉛欠乏飼料を 1 週間給餌後(8 週齢時)の ZD 群の体重増加量は、CT 群と比較し有意に少なかった( $p<0.05$ )。ZD 群の飼料を標準飼料に変更すると、急激な体重増加を認め、9 週齢時の体重増加量は CT 群と ZD 群の間に有意差を認めなかった( $p=0.44$ )。

#### (2) . 4 時間の累積摂食量

亜鉛欠乏飼料を 1 週間給餌後(8 週齢時)の ZD 群の 4 時間の累積摂食量は、日中・夜間とも CT 群と比較し有意に多かった(日中,  $p<0.05$ , 夜間,  $p<0.05$ )。ZD 群の飼料を標準飼料に変更すると、日中の 4 時間の累積摂食量は減少し、CT 群との間に有意差を認めなかった( $p=0.76$ )。ZD 群の夜間の 4 時間の累積摂食量は CT 群と比較し有意に多かった。

#### (3) . 摂食行動開始までの時間

亜鉛欠乏飼料を 1 週間給餌後(8 週齢時)の ZD 群の摂食行動開始までの時間は、日中・夜間とも CT 群と比較し有意に短かった(日中,  $p<0.05$ , 夜間,  $p<0.05$ )。ZD 群の飼料を標準飼料に変更すると、日中の摂食行動開始までの時間は延長し、CT 群との間に有意差を認めなかった( $p=0.52$ )。ZD 群の夜間の摂食行動開始までの時間は CT 群と比較し有意に短かった( $p<0.05$ )。

#### (4) . 2 g の標準飼料の摂食に要した時間

亜鉛欠乏飼料を 1 週間給餌後(8 週齢時)の

ZD 群ラットの 2 g の標準飼料を摂食に要した時間は、日中・夜間とも CT 群との間に有意な差を認めなかった(日中,  $p=0.74$ , 夜間,  $p=0.39$ )。ZD 群の飼料を標準飼料に変更した後も, 2 g 標準飼料の摂食に要した時間は日中・夜間とも両群の間に有意差を認めなかった(日中,  $p=0.48$ , 夜間,  $p=0.53$ )。

(5) . 2 g の標準飼料の摂食率

亜鉛欠乏飼料を 1 週間給餌後(8 週齢時)の ZD 群の摂食率は、日中・夜間とも CT 群との間に有意な差を認めなかった(日中,  $p=0.36$ , 夜間,  $p=0.43$ )。ZD 群の飼料を標準飼料に変更した後も, 摂食率は日中・夜間とも両群の間に有意差を認めなかった(日中,  $p=0.76$ , 夜間,  $p=0.82$ )。

(6) . 2 g の標準飼料の摂食開始から終了までに要した時間

亜鉛欠乏飼料を 1 週間給餌後(8 週齢時)の ZD 群の日中の 2 g の飼料の摂食開始から終了までに要した時間(途中中断した場合はその時間も含む)は、CT 群に比較して有意に短縮した ( $p<0.05$ )。夜間は ZD 群の方が長い傾向を示したが、CT 群との差は有意ではなかった( $p=0.24$ )。ZD 群の飼料を標準飼料に変更すると、日中の 2 g の飼料の摂食開始から終了までに要した時間は CT 群より短い傾向を示したが、差は有意ではなかった( $p=0.10$ )。夜間では ZD 群の方が CT 群に比較して長い傾向を示したが、有意差は認めなかった( $p=0.10$ )。

(7) . 2 g の標準飼料に対する bout 回数

亜鉛欠乏飼料を 1 週間給餌後(8 週齢時)の ZD 群の bout の回数は日中では CT 群との間に有意差を認めなかったが、夜間では有意に回数が増加した(日中,  $p=0.72$ , 夜間,  $p<0.05$ )。ZD 群の飼料を標準飼料に変更した後も、日中の bout の回数は CT 群と比較して有意差を認めなかったが、夜間は ZD 群の方が有意に多かった(日中,  $p=0.58$ , 夜間,  $p<0.05$ )。

(8) . 2 g の標準飼料に対する bout 平均時間

8 週齢時の ZD 群の bout(1 回)の平均時間は日中では CT 群との間に有意差を認めなかったが、夜間では有意に bout の平均時間が短縮した(日中,  $p=0.60$ , 夜間,  $p<0.05$ )。ZD 群の飼料を標準飼料に変更した後も ZD 群の日中の bout の平均時間は CT 群との間に有意差を認めなかったが、夜間では ZD 群の方が有意に短縮した(日中,  $p=0.83$ , 夜間,  $p<0.05$ )。

《考察》

亜鉛欠乏ラットにおける摂食行動特性すなわち「食べ方」について、まず 2 g 飼料に対する摂食時間および摂食率を検討したところ、日中・夜間とも変化を認めなかった。NPY の脳室内投与時は摂食率の増加を認めると報告されていることから、亜鉛欠乏動物における摂食率すなわち咀嚼筋による咀嚼運動様式、噛み方については NPY 投与時の噛み方とは異なることが示唆された。

その他の食べ方の評価として、ZD 群の 2 g の標準飼料の摂食開始から終了までに要し

た時間が日中で有意に短くなり、夜間では有意ではないが長い傾向を示した。2 g の標準飼料に対する bout の回数や bout1 回の持続時間は日中では変化しないが、夜間で ZD 群の bout の回数が有意に多く、bout1 回の持続時間も有意に短くなった。bout の回数が増加するということは、2 g 標準飼料の摂食開始から終了までの間に摂食行動が中断されることを意味する。ビデオ撮影による摂食行動観察において、ZD 群は日中・夜間とも短時間の摂食行動の中断が観察され、その間多動性が亢進していた。CT 群では日中に長時間の摂食行動の中断が見られ、摂食行動を完全に中止し就寝する様子が観察された。ZD 群の日中の bout の回数や bout1 回の持続時間は CT 群と比較し変化しなかったが、ZD 群では摂食に対する集中力を欠いていたため摂食行動の中断を生じたものと考えられる。一方、CT 群では日中は本来摂食行動のみられない時間帯であり、摂食に対する意欲がないため摂食行動が中断され、夜間は本来摂食行動のみされる時間帯であるため、中断することなく摂食したものと考えられる。

ZD 群の飼料を標準飼料に変更した後の摂食量及び摂食行動特性については、CT 群の値に近くなる項目もあれば、変化しない項目もみられた。夜間の摂食量などについては亜鉛欠乏による成長の遅延を補うための反応である可能性が考えられた。

以上より、亜鉛欠乏ラットにおいて、1. 亜鉛欠乏飼料と標準飼料を同時に与えると、標準飼料を選択して摂取し、亜鉛欠乏飼料より摂食行動を開始するまでの時間が短縮すること、2. 脳内で発現が上昇していると報告のある NPY などの摂食促進ペプチドの影響を受けるためか、夜間だけでなく日中も標準動物より多く標準飼料を摂食すること、3. その際の食べ方は、摂食率で表される噛み方は変化しないが、bout 数で評価される摂食に対する集中力が標準動物より低下していることが推察された。

【亜鉛欠乏飼料摂取がラット三叉神経中脳路核ニューロンの活動特性に与える影響】

(1) . 亜鉛欠乏条件下における生後体重変化と MTN 基本膜特性の変化

1-1: ZD 群では CT 群と比較して体重増加量は明らかに減少し、血清亜鉛値は有意に低値を示した。血清総蛋白値に関しては CT, ZD 群間で差を認めなかった。

1-2: ZD 群では P10-12, P15-17 とともに  $V_{res}$  の軽度上昇傾向を認めた。 $C_m$  値は P10-12 で CT 群よりも低値を示したが、 $R_m$  値については両日齢群とも CT, ZD 群間で差を認めなかった。

(2) . 亜鉛欠乏条件下における MTN 発火活動特性の変化

2-1: ZD 群では CT 群と比較して閾膜電位は低く、AP 誘発に要する刺激強度(基電流)は有意に減少した。Spike height, Slope は増大、

Half width は短縮する傾向を示し, AHP 振幅の増大と持続時間の短縮傾向を伴い, spike 再分極過程の促進傾向が観察された.

2-2: CT 群と比較して ST 誘発に要する基電流の減少とスパイク周波数の上昇を認めた.

2-3: LFR, HFR 誘発時の FRC における Fres, Q-value は CT, ZD 群間で差を認めなかった.

(3). 亜鉛欠乏条件下における h-channel 活動特性の変化

ZD 群では c-clamp 条件下で h-channel 活性を反映する Voltage sag は遅延する傾向を認めた. また, v-clamp 条件下では IKIR の電流振幅値, 電流密度は CT, ZD 群間で差を認めなかったが,  $I_h$  については, ZD 群において電流密度の減少, チャネルゲート特性の変化と活動時定数の上昇がみられた.

(4). 亜鉛欠乏条件下における NPY による MTN の神経修飾作用

CT 群において NPY 投与時に観察される AP, AHP 再分極の短縮ならびに ST 誘発時のスパイク周波数上昇効果について, ZD 群において AHP の修飾効果は一部減弱がみられたが, CT 群と同様の修飾変化が観察された.

また, 神経修飾作用発現に如何なる細胞内伝達機構が関わっているか検討を行ったところ, セカンドメッセンジャーの内, PKA, PKC の拮抗薬を前投与した条件では PKC 拮抗薬 (Chelerythrine) 存在下において上記修飾効果が明らかに減弱したものの, PKA 拮抗薬 (H89) 存在下では NPY の作用効果に明らかな変化を認めなかった. 一方, 細胞内 cAMP レベルを上昇させる forskoline を投与するとこれまでの報告と同様に中脳路核ニューロンのスパイク周波数は有意に減少し, 連続発火活動が減弱することが確認されたが, 同条件下で NPY を追加投与するとスパイク周波数はさらに減少することが明らかとなった. 細胞外 Ca イオン濃度条件を低下させた条件においても, NPY の修飾効果はより強く発現する傾向が観察されたことから, NPY による中脳路核ニューロンの神経修飾作用発現に PKC ならびに細胞外 Ca イオン動態が関わっていることが示唆された.

#### 《考察》

亜鉛欠乏状態は, 新生仔ラットの生後体重増加を明らかに抑制し, 離乳開始期までの MTN の成長に影響を及ぼす可能性が示唆された. また, 静止膜電位の上昇, 活動電位誘発時の閾膜電位の低下及び基電流の減少, 連続発火活動誘発時のスパイク周波数の上昇を伴い, 血清亜鉛濃度が正常な状態と比較して易発火性で興奮性が増大していると考えられた. 一方, MTN の特性の一つである周波数依存性膜応答特性は, 亜鉛欠乏状態でも有意差はなく, 特定の周波数帯を有するシナプス入力に対するニューロンの応答特性は変化しないことが推察された. さらに, 静止膜電位や LFR の形成, スパイク周波数の制御に関わる h-channel 活性は, 亜鉛欠乏状態で低下する傾向を認めたことから, MTN 興奮性

の増大には内向き整流性 K コンダクタンスは関与していないと考えられた. 摂食促進ペプチドである NPY による MTN の神経修飾作用は, AHP に対する修飾変化が一部減弱したものの, ニューロンの発火特性に対する修飾効果に明らかな差はなかったことから, 亜鉛欠乏状態において MTN は, NPY に対する応答性には変化なく, 定常状態における興奮性が増大することで運動ニューロンからの出力を修飾している可能性が推察された. 生後 12-14 齢ラットに対して鼻粘膜処理をした嗅覚障害モデルについても同様の検討を行ったが, 飼料摂取が著しく増悪あるいは条件付けが不十分なため, 他の要件による影響を完全に排除できない記録結果となり明らかな傾向を示すに至らなかった.

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

(1). Tsuji T, Tanaka S, Kida K, Bakhshishayan S, Kogo M, Yamamoto T / Disrupted normal ingestion during glucose intake modulates glucose kinetics in humans / Springerplus / 2015 Oct 17; 4:621.

(2). Kida K, Tsuji T, Tanaka S, Kogo M / Zinc deficiency with reduced mastication impairs spatial memory in young adult mice / Physiol Behav. / 2015 Dec 1; 152(PtA):231-7.

(3). Ushimura A, Tsuji T, Tanaka S, Kogo M, Yamamoto T / Neuropeptide-Y modulates eating patterns and masticatory muscle activity in rats / Behav Brain Res. / 2015 Feb 1; 278:520-6.

〔学会発表〕(計 23 件)

(1). Tsuji T, Yamamoto T / Zinc deficiency with reduced mastication impairs spatial memory in young adult mice / The 93st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan in 2016 / March 23, 2016 / Sapporo, Japan

(2). Seki S, Tanaka S, Tsuji T, Ono Y, Kogo M / Neuropeptide Y modulates the spike discharge characteristics in mesencephalic trigeminal neurons / Neuroscience 2015 / October 17-21, 2015 / Chicago, USA

(3). 山田早織, 田中 晋, 関 壮樹, 木田久美子, 辻 忠孝, 藤林えみ, 古郷幹彦 / 亜鉛欠乏状態が三叉神経中脳路核ニューロンの活動特性に及ぼす影響 / 第 60 回日本口腔外科学会学術大会 / 2015 年 10 月 16-18 日 / 名古屋

(4). 辻 忠孝, 田中 晋, 奥野恵実, 佐藤耕一, 古郷幹彦, 山本 隆 / 慢性上顎洞炎にともなう味覚閾値の変動 / 第 49 回日本味と匂学会大会 / 2015 年 9 月 25 日 / 岐阜市

(5). Tanaka S / The olfactory stimulus of *Osmanthus fragrans* changes the masticatory pattern / The International Symposium on Neuroscience in Orofacial sensory-motor functions 2015 / May 10, 2015 / Osaka, Japan

(6). Tsuji T, Inui T, Tanaka S, Kogo M, Yamamoto T / The olfactory stimulus of

Osmanthus fragrans changes the masticatory pattern / The International Symposium on Neuroscience in Orofacial sensory-motor functions 2015 / May 10, 2015 / Osaka, Japan

(7). Kida K, Tsuji T, Tanaka S, Kogo M / Reduced mastication impairs spatial memory in young zinc-deficient mice / The International Symposium on Neuroscience in Orofacial sensory-motor functions 2015 / May 10, 2015 / Osaka, Japan

(8). Tsuji T, Tanaka S, Satoh K, Kogo M, Yamamoto T / Disrupted normal ingestion during glucose intake modulate glucose kinetics in humans / The 22nd European Congress on Obesity 2015 / May 7, 2015 / Prague, Czech Republic

(9). Tsuji T, Yamamoto T / Disrupted normal ingestion during glucose intake modulate glucose kinetics in humans / The 92nd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan in 2015 / March 23, 2015 / Kobe, Japan

(10). 辻 忠孝, 佐藤耕一, 田中 晋, 山本 隆, 古郷幹彦 / 上顎洞根治術にともなう味覚閾値の変動 / 第 19 回口腔顔面神経機能学会 / 2015 年 3 月 7 日 / 東京都

(11). Miyagawa K, Yamazaki M, Kawai M, Nishino J, Koshimizu T, Ohata Y, Tachikawa K, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Ozono K, Michigami T / Activation of FGF/FGF Receptor Signaling in the Primary Osteocytes Isolated from Hypophosphatemic Hyp Mice / American Society for Bone and Mineral Research 2014 Annual Meeting / November 12-15, 2014 / Houston, Texas, USA

(12). 辻 忠孝, 田中 晋, 山本 隆 / 食の嗜好性が糖負荷後の血中糖動態・唾液アミラーゼ活性へ及ぼす影響 / 第 35 回日本肥満学会 / 2014 年 10 月 24 日 / 宮崎市

(13). 関 壮樹, 田中 晋, 小野雄大, 青海哲也, 田中 輝, 藤林えみ, 山田早織, 辻 忠孝, 古郷幹彦 / 三叉神経中脳路核ニューロンに対する NPY の神経修飾作用 / 第 59 回日本口腔外科学会学術大会 / 2014 年 10 月 17-19 日 / 千葉市

(14). 辻 忠孝, 田中 晋, 佐藤耕一, 古郷幹彦, 山本 隆 / 口腔内の味覚情報が糖負荷後の糖動態やストレスへ与える影響 / 第 48 回日本味と匂学会大会 / 2014 年 10 月 4 日 / 静岡市

(15). Tsuji T, Inui T, Kogo M, Yamamoto T / The odor of Osmanthus fragrans changes feeding pattern / The 21st European Congress on Obesity 2014 / May 30, 2014 / Sofia, Bulgaria

(16). 木田久美子, 辻 忠孝, 田中 晋, 古郷幹彦 / 亜鉛欠乏食給餌マウスの空間認知能力における行動生理学的・免疫組織学的検討 / 第 68 回日本口腔科学会学術集会 / 2014 年 5 月 7-9 日 / 東京都

(17). Tsuji T, Inui T, Yamamoto T / The odor of Osmanthus fragrans modulates feeding behavior / The 91st Annual Meeting of the Physiological

Society of Japan / March 18, 2014 / Kagoshima, Japan

(18). 辻 忠孝, 田中 晋, 木田久美子, 牛村彩子, 佐藤耕一, 古郷幹彦 / 味覚・嗅覚情報が摂食行動特性および糖負荷後の血糖変動に及ぼす影響 / 第 18 回口腔顔面神経機能学会 / 2014 年 3 月 1 日 / 鹿児島市

(19). Tsuji T, Yamamoto T, Inui T, Bakhshishayan S, Kida K, Tanaka S, Kogo M / The odor of Osmanthus fragrans attenuates food intake / Neuroscience 2013 / November 9-14, 2013 / San Diego, USA

(20). Kida K, Tsuji T, Tanaka S, Bakhshishayan S, Yamamoto T, Kogo M / Feeding behavior and spatial cognitive function in zinc-deficient rodents / Neuroscience 2013 / November 9-14, 2013 / San Diego, USA

(21). 木田久美子, 辻 忠孝, 田中 晋, 古郷幹彦 / Feeding behavior and spatial cognitive function in zinc-deficient rodents / 第 58 回日本口腔外科学会総会 / 2013 年 10 月 11-13 日 / 福岡市

(22). 木田久美子, 辻 忠孝, Bakhshishayan Sanam, 田中 晋, 山本 隆, 古郷幹彦 / 亜鉛欠乏食給餌動物の空間記憶・摂食行動における行動生理学的検討 / 第 47 回日本味と匂学会大会 / 2013 年 9 月 5-7 日 / 仙台市

(23). 辻 忠孝, 乾 賢, 木田久美子, Bakhshishayan Sanam, 田中 晋, 佐藤耕一, 古郷幹彦, 山本 隆 / 桂花の匂い刺激が摂食関連ペプチドの発現および咀嚼筋活動を含めた摂食行動特性へ与える影響 / 第 47 回日本味と匂学会大会 / 2013 年 9 月 5-7 日 / 仙台市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕無

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

古郷 幹彦 (KOGO, Mikihiko)

大阪大学・歯学研究科・教授

研究者番号: 20205371

### (2) 研究分担者

田中 晋 (TANAKA, Susumu)

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号: 00367541

辻 忠孝 (TSUJI Tadataka)

大阪大学・歯学研究科・招へい教員

研究者番号: 50527231

宮川 和晃 (MIYAGAWA Kazuaki)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号: 5063581

### (3) 連携研究者

山本 隆 (YAMAMOTO TAKASHI)

畿央大学・健康科学部・教授

研究者番号: 60028793