

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：24601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893239

研究課題名(和文) 幼少期の咀嚼が成長後の脳発達や行動に及ぼす影響について

研究課題名(英文) The influence of mastication during childhood on brain development and behavior after growth

研究代表者

松末 友美子 (Matsusue, Yumiko)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：60571007

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：離乳後の咀嚼が脳機能に与える影響、また行動に影響を及ぼす分子基盤を解明するため、離乳後に軟食soft-diet (powder chow)、あるいは硬食hard-diet (solid chow)を摂食させたマウスモデルを用いて、幼少期の咀嚼機能獲得期における食餌形状の違いが発達期及び成長後の脳の可塑性に及ぼす影響を解析した。グリア細胞(オリゴデンドロサイト)のマーカーであるNG2、CA11を用いてモデルマウスでの脳内の発現を観察したところ、硬食群の方が強発現の傾向にあることが認められた。幼少期の咀嚼等の養育環境が成長段階における神経ネットワークに可塑的变化をもたらす可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Several weeks after the weaning period is an extremely important time to acquire masticatory function, and sudden cranial nerve development occurs at the same time. In order to elucidate the influence of chewing after weaning on brain function and molecular basis affecting behavior, we fed soft-diet soft-diet (powder chow) or hard diet (solid chow) after weaning Using the mouse model, the influence of differences in diet shape on the plasticity of the brain during the developmental period and growth after childhood chewing function acquisition phase was analyzed from the molecular biology to the behavioral science step by step. Expression in the brain of each model mouse was observed using NG2, CA11 which are markers of glial cells (oligodendrocytes), and it was observed that the hard food group tended to be strongly expressed. It was suggested that child rearing environment such as chewing in early childhood may cause plastic change in neural network at the growth stage.

研究分野：歯学

キーワード：咀嚼 幼少期 脳発達 行動

1. 研究開始当初の背景

現代社会は「飽食の時代」といわれ、我々の周りには現代食品、加工食品が氾濫している。それらの多くは自然食品に比べて極端に軟らかいものが多く「咬む」必要性が少なくなってきた。平成 17 年度の「乳幼児栄養調査」でも「よく咬まない」という乳幼児が 20.3%と調査開始より増加傾向にある。生後、特に離乳期以降の数週間は咀嚼機能の獲得に極めて重要な時期である。加えてこの時期は急激な脳神経発達が起こる。現在までに、マウスの行動実験の結果から、軟食を与えられた群は硬食を与えられた群に比較して学習能力が衰えるという報告や離乳後の幼少期の軟食が成長後の精神疾患に対する脆弱性を増加させる事が報告されている。しかしながら、離乳後の咀嚼が脳機能に与える影響、また行動に影響を及ぼす分子基盤は依然として解明されていない。幼少期の軟食、あるいは硬食を咀嚼する経験が生物にとって、どのようなストレスとなって視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA-axis) 等のプログラミングに影響を及ぼし、成長過程や成長後の脳の機能・構造に重大かつ継続的な諸問題を引き起こすか、強いてはうつ病などの精神疾患、摂食障害などの罹患率に影響するののかの詳細もよく分かっていない。幼少期の咀嚼が発達段階や成長後の脳に及ぼす影響を明らかにすることは、現代の「咬まない」社会において非常に重要なテーマであると考えられる。

2. 研究の目的

生後、特に離乳期以降の数週間は咀嚼機能の獲得に極めて重要な時期である。加えてこの時期は急激な脳神経発達が起こる。しかしながら、離乳後の咀嚼が脳機能に与える影響、また行動に影響を及ぼす分子基盤は依然として解明されていない。本研究は離乳後に軟食 soft-diet (powder chow)、あるいは硬食 hard-diet (solid chow) を摂食させたマウスモデルを用いて、幼少期の咀嚼機能獲得期における食餌形状の違いが発達期及び成長後の脳の可塑性に及ぼす影響を解析することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)モデルマウスの作製：軟食摂取群として生後 21 日に離乳し、4 週間軟食を与える群 (SD7) その後さらに 7 週間軟食を与える群 (SD14) または硬食に切り替えて与える

群 (SHD14) を作製し各実験に供する。なおコントロール群として硬食摂取群 (HD7、SD7、HD14) を用いた。

(2)グリア細胞 (オリゴデンドロサイト) を指標にした脳領域における神経新生異常の探索: 生後 7 週、及び生後 14 週における軟食による神経新生の異常を解析するため、各実験群のマウス (HD7、SD7、HD14、SD14、SHD14) の脳内のグリア細胞 (オリゴデンドロサイト) の発現を解析した。中枢神経系の髄鞘形成細胞であるオリゴデンドロサイトは分化段階により発現するタンパク質が異なる。オリゴデンドロサイト前駆細胞、成熟オリゴデンドロサイトのマーカーとしてそれぞれ neuron glial antigen (NG) 2、carbonic anhydrase (CAII) を用いて、脳領域を白質、灰白質に分けてそれぞれの発現を免疫組織化学で探索した。観察は共焦点レーザー顕微鏡 (FluoView 1000, Olympus) を用いて行い、解析ソフト (FV-10-ASW, Olympus) で解析した。

4. 研究成果

(1)体重変化および飼料摂取量の変化

・体重変化

実験開始時 (4 週齢) の体重は、軟食摂取群 (SD) では $14.3 \pm 1.8\text{g}$ で硬食摂取群では $14.8 \pm 1.9\text{g}$ で、7 週間経過後の体重は、軟食摂取群 (SD7) では $24.9 \pm 1.9\text{g}$ 、硬食摂取群 (HD7) では $24.2 \pm 2.0\text{g}$ であった。またさらに 7 週間軟食を与えた群 (SD14) は $26.8\text{g} \pm 2.1\text{g}$ 、硬食にきり替えた群 (SHD14) は $25.8\text{g} \pm 2.2\text{g}$ 、14 週間硬食を与えた群 (HD14) は $26.6\text{g} \pm 2.1\text{g}$ であった。実験期間中を通じて各群に有意差は認められなかった。

・飼料摂取量の変化

4 週間軟食摂取群 (SD7)、硬食摂取群 (HD7) の飼育過程での摂取量の変化は硬食摂取群が軟食摂取群に比較し、やや多かったが、有意差は認めなかった。

さらに 7 週間軟食を与えた群 (SD14)、硬食にきり替えた群 (SHD14)、14 週間硬食を与えた群 (HD14) も実験期間中を通じて各群に有意差は認められなかった。

(2)グリア細胞を指標にした脳領域における神経新生異常の検索

生後 7 週齢および生後 14 週齢のマウスの脳内のグリア細胞の発現を解析した。解析部位は白質 (海馬、歯状回、大脳皮質、基底外側扁桃) 灰白質 (脳梁、外包、海馬采) のそれぞれを解析に用いた。いずれの週齢、部位でも硬食群の方がやや強発現の傾向にあることが認められた。特に carbonic anhydrase (CAII) の発現は neuron glial

antigen (NG) 2 の発現よりその傾向が強かった。解析可能なマウスの頭数が少なかったために、定量を行うも有意差を得ることはできなかったがその傾向は認められた。幼少期の咀嚼等の養育環境が成長段階における神経ネットワークに可塑的变化をもたらす可能性があることが示唆された。

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6件)

Distribution of corticosteroid receptors in mature oligodendrocytes and oligodendrocyte progenitors of the adult mouse brain. Matsusue Y, Horii-Hayashi N, Kirita T, Nisi m. J Histochem Cytochem. 62(3):211-226. 2014.

Trend and characteristics of 2,636 maxillofacial fracture cases over 32 years in suburban city in Japan. Yamamoto K, Matsusue Y, Horita S, Murakami K, Sugiura T, Kirita T. Craniomaxillofac trauma Reconstr. 8(4): 281-288, 2015.

Routine removal of the plate after surgical treatment for mandibular angle fracture with a third molar in relation to the fracture line. Yamamoto K, Matsusue Y, Horita A, Murakami K, Sugiura T, Kirita T. Ann Maxillofac Surg. 5(1): 77-81, 2015.

Trends and characteristics of maxillofacial fractures in elderly patients. Yamamoto K, Matsusue Y, Horita S, Murakami K, Sugiura T, Yagyuu T, Kirita T. Oral Science in Japan 2015: 85-88, 2015.

A ferromagnetic foreign body at the lateral aspect of the mandibular ramus in a medically compromised patient. Yamamoto K, Nakayama Y, Yamamoto I, Matsusue Y, Shimotsuji H, Kirita T. Open Dent J. 10: 390-394, 2016.

Chronic maxillary sinusitis caused by denture lining material. Sugiura T, Yamamoto K, Nakashima C, Murakami K, Matsusue Y, Horita S, Sakagami G, Kirita T. Open Dent J. 10: 261-267, 2016.

[学会発表](計6件)

第18回日本顎顔面外傷学会総会・学術大会、2016年7月31日、B-3-4、欠損を伴った下唇裂傷後の醜形に対し複数回の修正術を施行した1例、松末友美子、山本一彦、柳生貴裕、上山善弘、堀田聡、村上和宏、杉浦勉、桐田忠昭

第26回日本顎変形症学会総会・学術大会、2016年6月25日、P-14-1、精神発達遅滞を有する口蓋裂患者の著しい顎変形に対して上下顎移動術を行った1例、

松末友美子、山本一彦、堀田聡、下村都、桐田忠昭

第25回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会、2016年3月5日、1-D-2-6、脳動静脈奇形破裂による脳出血後の意思疎通困難な寝たきり患者において全身麻酔下にて矯正装置を除去した1例、松末友美子、山本一彦、栗原、山本育功美

第60回日本口腔外科学会総会・学術大会、2015年10月17日、2-L3-3)、多数の loose body を認めた顎関節滑膜性軟骨腫症の1例、松末友美子、川上哲司、山川延宏、山本育功美、吉村仁志、松田慎平、伊保木聡太、中谷賢裕、佐野和生、桐田忠昭

第25回日本口腔内科学会学術大会、2015年9月18日、A1-03、下顎前歯部に生じた巨大なエプーリスの1例、松末友美子、山本一彦、中上佳寿彦、辰巳大貴、今井裕子、桐田忠昭

第69回日本口腔科学会学術集会、2015年5月15日、2-P-17、高齢者の顎顔面骨骨折についての臨床的検討、松末友美子、山本一彦、堀田聡、村上和宏、杉浦勉、桐田忠昭

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松末 友美子 (MATSUSUE, Yumiko)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究

員

研究者番号：60571007

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()