

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11339

研究課題名(和文)呼吸様式の変化が海馬BDNF/TrkBシグナル制御に与える影響

研究課題名(英文) Influence of breathing style change on hippocampal BDNF/TrkB signaling regulation

研究代表者

藪下 忠親 (YABUSHITA, Tadachika)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：40420260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：近年、副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎といった鼻呼吸障害を有する児童は読解力や記憶力、学力が劣ることが報告されている。当研究では成長期鼻呼吸障害モデルマウスを用いて、記憶学習機能の中核である海馬の変化や記憶学習機能を評価した。成長期鼻呼吸障害は血中酸素飽和度の低下やストレスの増加といった全身的な影響に加え、海馬において神経細胞の成長発達を司るBDNF/TrkB signalingの不調和や神経細胞数の低下といった器質的变化を誘発することが実証された。

研究成果の概要(英文)：In recent years, it has been reported that children with nasal obstruction such as sinusitis and allergic rhinitis are inferior in reading ability, memory ability, academic ability. In this study, we evaluated changes of hippocampus which is the center of memory learning function and memory/learning function, using mice with nasal obstruction. In addition to systemic effects such as a decrease in oxygen saturation in the blood and an increase in stress, the nasal obstruction during the growth period induce organic changes such as discordance of BDNF/TrkB signaling which is responsible for the growth and development of nerve cells in the hippocampus and a decrease in the number of nerve cells.

研究分野：生理学

キーワード：鼻呼吸障害 記憶学習機能 海馬 ストレス

1. 研究開始当初の背景

鼻呼吸はアデノイド肥大やアレルギー性鼻炎、副鼻腔炎などによって障害されることがある。成長期鼻呼吸障害は顎顔面領域に構造的及び機能的に影響を与えることが報告されている。近年、鼻呼吸障害を患う児童は読解力や数学力、学力が低下することも報告されているが、そのメカニズムは解明されていない。記憶学習機能にとって海馬は重要な器官であり、海馬内の BDNF や TrkB、phospho-p44/42 MAPK と呼ばれるたんぱく質は神経細胞の発達や維持に関与しており、記憶学習機能と関連があることは知られている。また海馬はストレスに対して、脆弱であり、ストレスを受けると海馬は萎縮や機能低下を起こす。そこで我々は、成長期鼻呼吸障害モデルマウスを作製し、記憶学習機能や海馬に与える影響を生化学的、組織学的、行動学的に解明することを目的として、研究開始に至った。

2. 研究の目的

成長期鼻呼吸障害が記憶学習機能や海馬に与える影響を生化学的、組織学的、行動学的に解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) モデル作製

8日齢 BALB/C 雄性マウスを用いて、実験群は左側鼻孔を閉鎖、対照群は偽手術を行い共に15週齢まで飼育した。



(図1) 左側鼻孔閉鎖を行ったマウス

(2) 動脈血酸素飽和度

15週齢時に MouseOx Plus®を用いて動脈血酸素飽和度を測定した。

(3) 血中コルチコステロン濃度の測定

15週齢時に採血を行い、ELISAを用いてストレスマーカーであるコルチコステロン濃度の測定を行った。

(4) 行動実験

15週齢時に受動回避試験とY字迷路試験を行い、記憶学習機能を評価した。

(5) Western blot

行動実験後、脳を取り出し海馬を摘出した。海馬内の BDNF と TrkB、phospho-p44/42 のタンパク質量を測定するため Western blot を行った。

(6) HE 染色

海馬 CA1、CA3 領域の神経細胞数の評価のため、HE 染色を行った。

4. 研究成果

(1) 実験群は動脈血酸素飽和度の低下が認められた。

(2) 実験群の血中コルチコステロン濃度は対照群に比べて高く、慢性的なストレス下にあることが示唆された

(3) 受動回避試験とT字迷路試験より実験群の記憶学習機能の低下を認めた

(4) Western blot より実験群の BDNF の増加と TrkB、phospho-p44/42 の低下を認めた。

BDNF 14kDa

実験群 対照群 実験群 対照群

β-actin 42kDa

実験群 対照群 実験群 対照群

TrkB 145kDa

実験群 対照群 実験群 対照群

β-actin 42kDa

実験群 対照群 実験群 対照群

Phospho-p44/42 MAPK 42kDa 44kDa

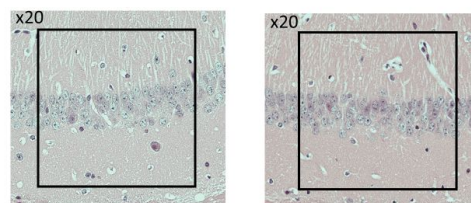
実験群 対照群 実験群 対照群

anti-pan-ERK 54kDa

実験群 対照群 実験群 対照群

(5) HE 染色より実験群の海馬 CA1、CA3 領域における神経細胞数の低下を認めた。

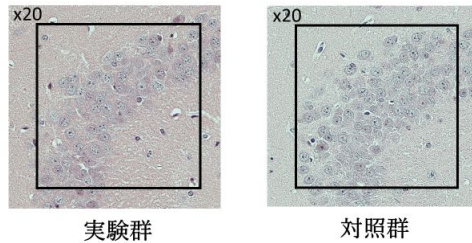
CA1



実験群

対照群

CA3



本研究は成長期鼻呼吸障害が動脈血酸素飽和度の低下や慢性的なストレス負荷と関連し、海馬のBDNF/TrkB signalingの低下と神経細胞数の低下を招き、記憶学習機能の低下を引き起こすことを明らかにした。

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5件)

Ogawa T, Okihara H, Kokai S, Abe Y, Karin Harumi UK, Makiguchi M, Kato C, Yabushita T, Michikawa M, Ono T. Nasal obstruction during adolescence induces memory / learning impairments associated with BDNF/TrkB signaling pathway hypofunction and high corticosterone levels. *J Neurosci Res.* 2018 Jun;96(6):1056-1065. 査読有
<doi: 10.1002/jnr.24216.>

Abe Y, Kato C, Uchima Koecklin KH, Okihara H, Ishida T, Fujita K, Yabushita T, Kokai S, Ono T. Unilateral nasal obstruction affects motor representation development within the face primary motor cortex in growing rats. *J Appl Physiol.* 2017 Jun 1;112(6):1494-1503. 査読有
<doi: 10.1152/jappphysiol.01130.2016.>

Uchima Koecklin KH, Hiranuma M, Kato C, Funaki Y, Kanaguchi T, Yabushita T, Kokai S, Ono T. Unilateral Nasal Obstruction during Later Growth Periods Affects Craniofacial Muscles in Rats. *Front Physiol.* 2017 Jan 10;7:669. 査読有
<doi: 10.3389/fphys.2016.00669.>

Makiguchi M, Funaki Y, Kato C, Okihara H, Ishida T, Yabushita T, Kokai S, Ono T. Effects of increased occlusal vertical dimension on the jaw-opening reflex in adult rats. *Arch Oral Biol.* 2016 Dec;72:39-46. 査読有
<doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.009.>

Uchima Koecklin KH, Kato C, Funaki Y, Hiranuma M, Ishida T, Fujita K, Yabushita T, Kokai S, Ono T. Effect of unilateral nasal obstruction on tongue protrusion forces in growing rats. *J Appl Physiol.* 2015 May 1;118(9):1128-1135 査読有
<doi: 10.1152/jappphysiol.01152.2014.>

[学会発表](計2件)

Takuya Ogawa, Hidemasa Okihara, Satoshi Kokai, Makoto Michikawa, Takashi Ono. Nasal obstruction induces memory and learning impairment by a decreased number of hippocampal neurons in growing mice. 93th congress of the European Orthodontic Society, June 5-10, 2017.

小川卓也、沖原秀政、小海暁、阿部泰典、Uchima Koecklin Karin Harumi、牧口実央、加藤千帆、藪下忠親、道川誠、小野卓史 成長期鼻呼吸障害に伴う記憶・学習機能および海馬組織の変化に関する多角的解析 第76回日本矯正歯科学会学術大会 2017年10月18-20日

[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

藪下忠親 (YABUSHITA, Tadachika)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師
研究者番号: 40420260

(2)研究分担者

小海暁 (KOKAI, Satoshi)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・非常勤講師
研究者番号： 50431937

加藤千帆 (KATO, Chiho)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・医員
研究者番号： 80706987

沖原秀政 (OKIHARA, Hidemasa)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・医員
研究者番号： 80754960

小野卓史 (ONO, Takashi)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・教授
研究者番号： 30221857

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

道川 誠 (MICHIKAWA, Makoto)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

牧口実央 (MAKIGUCHI, Mio)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・大学院研究生

Uchima Koecklin Karin Harumi
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・大学院生

阿部泰典 (ABE, Yasunori)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・医員

小川卓也 (OGAWA, Takuya)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究
科・大学院研究生