

平成 30 年 4 月 11 日現在

機関番号：32404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11428

研究課題名(和文) 自閉症モデルラットにおける離乳期の味覚経験と摂食行動との関連

研究課題名(英文) Relationship of taste experience and feeding behavior in weaning period of autism-spectrum-disorder-model rat

研究代表者

大岡 貴史(OOKA, Takafumi)

明海大学・歯学部・准教授

研究者番号：30453632

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム(ASD)児の食物の嗜好の偏りやその支援方法の解明を目的とし、モデルラットを用いて食餌選択性を検討した。SDラットのASDラットと健常ラットを用い、13～20日目は固形飼料、21日目以降はペースト飼料を与えた。また、もう1組のASDラットと対照ラットには、13～20日目をペースト飼料、21日以降は固形飼料を与えた。ペースト飼料から固形飼料に変化させた際に摂取量が減少したが、対象ラットでは早期に摂取量が増加し、ASDラットではキャッチアップが遅れた。また、昼夜の摂取量の比率もモデルラットでは大きく変化し、飼料の変化により摂取量および摂食パターンに影響が生じる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to find out the biased food preference and support method for children with autism spectrum disorder, therefore, the model rats were used to determine the food selectivity. The ASD-model rats and healthy rats of SD rat were prepared. These rats were fed solid food from 13th to 20th postnatal day and were fed pasted food from 21st postnatal day. Additionally, other model rats and control rats were used, and fed pasted food from 13th to 20th postnatal day and solid food from 21st postnatal day. The amount of food intake decreased when the food was changed from pasted to solid. The amount increased in control rats at an early point, however, there was a slow recovery in ASD-model rats. Moreover, the ratio of food intake of day and night time was drastically changed in ASD-model rats. Therefore, it is suggested that changes of diet form can influence the amount of food intake and feeding pattern.

研究分野：摂食嚥下リハビリテーション学

キーワード：自閉症スペクトラム 疾患モデルラット 摂食行動 食餌選択性 離乳期

1. 研究開始当初の背景

自閉症は「社会的な相互交渉の障害」「コミュニケーション機能の障害」「活動と興味の範囲の著しい限局性」を主徴とする広汎性発達障害であり、自閉症スペクトラム (ASD) は人口の約 1% の発生頻度とされる。

ASD 児の社会性で最も問題行動が多いのは食事場面と言われ、50~90% の ASD 児に食行動の問題が認められると報告されている (Bandini et al. 2010)。その中でも、申請者らの調査 (図 1) が示すように「嗜好」の問題は明らかに定型発達児より多い。そのため、食事場面や食行動、特に嗜好への支援が保護者や養育者にとって強く求められていると考えられる。

これまでの研究により、ASD 時の摂食行動の特徴の一部はモデルラットを用いて再現可能であることが報告され、本研究ではこの手法をさらに進めて ASD 児の摂食行動の特徴の解明だけでなく、今後の食事支援の基盤とするため、その変化が生じる要因について検討するという点に注目した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、疾患モデル動物を用いて自閉症スペクトラム (ASD) にみられる嗜好の限局や摂食行動の異常が幼児期の味覚受容経験によってどのように変化するかを明らかにし、ASD 児における食行動などの社会性を改善するための有効な早期介入方法を確立することである。

申請者は、通常のラットでは離乳期の味覚経験や食形態によって三叉神経核や孤束核などの中枢神経核の活動が変化することを明らかにしている。今回は、早期から摂食行動に差異が生じる ASD モデルラットを使用し、基本的な摂食機能が確立される離乳期での摂食行動に関する介入によってどのように摂食行動や摂食機能に関連する中枢神経の活動に変化が生じるかを検証した。

3. 研究の方法

本研究では、ASD 児における食物の嗜好の偏りの原因やその支援方法の解明するため、既存の方法にて ASD モデルラットを作成し、その離乳期において食餌選択性の特徴、ならびに変化の過程について観察、検討を行った。

対象試料は Narita らが用いた方法 (Narita et al, 2002) に従い、母獣の妊娠中にバルプロ酸を投与して作成した SD ラットの自閉症モデルラットとした。また、対照群としては同時期の母獣に生理食塩水を投与した健康ラットを用いた。生後 12 日までは母獣と共に飼育し、母乳のみを摂取させた。生後 13 日から母仔分離を行い、自閉症モデルラットと対照ラットを別のケージで飼育し、それぞれには 13 日目から 20 日目までは固形飼料、21 日目からはペースト飼料を与えた (それぞれを Auti (固形 ペースト) と Cont (固形 ペースト) とする)。また、もう 1 組の自

閉症モデルラットと対照ラットには、13 日目から 20 日目までをペースト飼料、21 日目からは固形飼料を与えて飼育した。

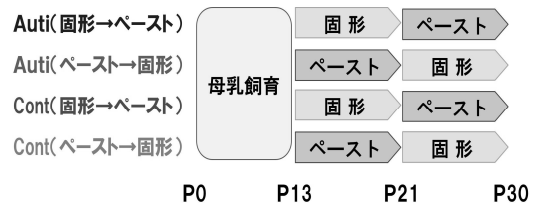


図 1 各群の飼育環境と飼料の種類

昼夜は照明の有無で区別し、8時から20時を昼間、20時から8時を夜間と設定した。13日目から30日目の飼育終了までの期間中、ラット用摂餌量測定装置を用いて餌箱重量を経時的に計測し、それぞれの試料摂取量を算出した。

4. 研究成果

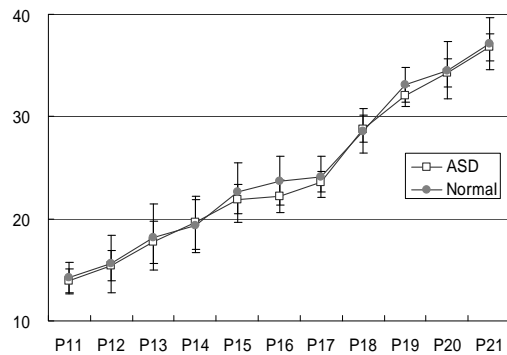


図 2 ASD モデルラットと対照ラットの体重

実験開始に先立ち、モデルラットの体重変化について対照群との比較を行った。母獣との分離飼育や飼料の変化により、これまでの研究では食餌摂取量や水分量が保てないこともあったが、本研究では ASD モデルラットと対照ラットとの間に体重変化の差異は生じなかった。また、脱毛や不眠などの異常行動はみられず、仔ラットの発育状況は概ね良好と考えられた。

次に、ラット 4 群の食餌摂取量を計測したところ、飼料を変更した生後 21 日目に大きな変化が認められた。

ASD ラットおよび対照ラットともに固形飼料からペースト飼料に変更した群は摂取量が若干減少した程度であり、生後 25 日目ごろにはほぼ通常の摂取量に回復していた。一方、ペースト飼料から固形飼料に変更した場合は ASD ラットおよび対照ラットのいずれにおいても大きく食餌摂取量が減少していた。これらの「ペースト 固形」群においてはその後の摂取量の回復も「固形 ペースト」群と比較して遅く、生後 19 日目の摂取量のレ

ベルに回復したのは ASD ラットで 29 日目、対照ラットで 26 日目であった。ASD ラットと対照ラットでは、このように摂取量の回復程度に大きな差が生じ、生後 27 日目には「ペースト 固形」を摂取した対照ラットでは「固形 ペースト」を摂取した群にキャッチアップしたのに対し、ASD ラットでは生後 30 日まで差が埋まらず、摂取量としては低値を取り続けた。

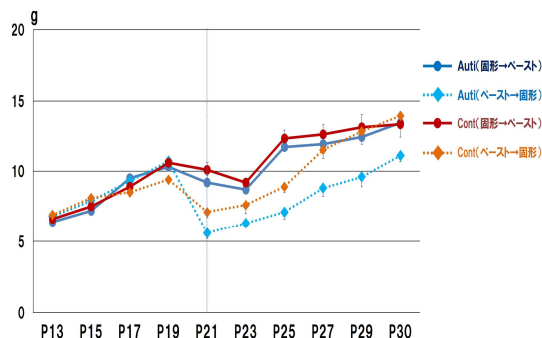


図 3 各群の食餌摂取量の推移

全体の食餌摂取量については上記のような結果となったが、本研究では昼間および夜間それぞれの摂取量について集計を行った。ラットでは一般的に夜間の活動が活発であり、そのため食餌摂取量も昼間よりも多くなる傾向がある。本研究の対照ラットではこれと同様の傾向を示し、昼間の食餌摂取量は最大でも 36%程度と夜間に比較して少なかった。ASD ラットでは反対の傾向を示し、生後 21 日目までは摂取量のうち 52~72%が昼間に摂取されていた。飼料を変更した生後 21 日目以降ではこの割合に変化が生じ、ASD ラットでは「固形 ペースト」「ペースト 固形」いずれの飼料パターンでも昼間の摂取割合が減少した。生後 26 日目までは 50%を切ることが多く、計測終了までは昼間と夜間の摂取量はほぼ同等であった。対照ラットでは飼料を変更した後も昼夜の摂取量の変化はほぼみられず、生後 21 日目以降も昼間の摂取量は最大でも 39%であり、夜間の摂取量が多い傾向は変化しなかった。

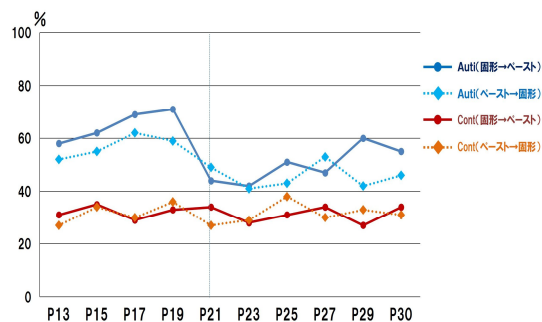


図 4 各群の昼間の食餌摂取量の推移

これらのように、ASD モデルラットは離乳

期の摂食行動に変化が生じ、飼料の物性の変化による摂取量の減少や回復度合、あるいは昼夜の摂取パターンの変化が極めて大きいことが示された。

飼料の物性変化への対応が対照ラットと異なることは、ASD 児においても手指感覚などをはじめとする感覚の受容性が定型発達児と異なる点と類似しているものと推察される。ASD 児の食事では咀嚼機能などに大きな問題はないものの、嗜好の限局、慣れない物性の食事への受容が困難など、「好き嫌い」に関する問題が多く認められる。

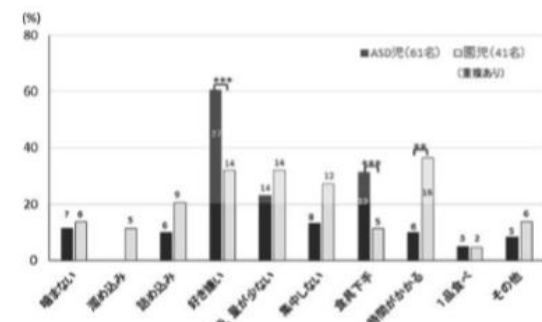


図 5 ASD 児の保護者が食事で気になる点

これらの感覚受容の問題は ASD ラットでも同様に生じている可能性があり、それにより食餌の変更によって大きく摂取量が減少すること、その回復が対照ラットよりも時間を要することの誘因になるのではないかと考えられた。さらに、この変化は「固形 ペースト」という飼料の変更を行った ASD ラットではほとんどみられなかったことから、感覚受容の問題は「硬い物性から軟らかい物性」への変化では生じにくく、「硬い物性に变化させる」という場合に強くみられるものと推察される。本研究では複数の飼料を同時に提供し、どちらを選択するかという点については計測ができなかった。そのため、今後は単に提供する飼料を変更するのみならず、複数の飼料の提供によって摂取量がどう変化するかなどの検討も必要と考えられる。

同様に、これらの摂食行動のパターン変化は昼夜の時間帯にも生じることが示された。対照ラットでは飼料の変更を行った後も昼夜の摂取量の割合に大きな変化は生じなかった。一方で、ASD ラットでは昼間の摂取量が大きく減少し、昼夜ともにほぼ同量の食餌摂取を行うようになった。これらについては先行研究による知見が影響しているものと考えられる。すなわち、ASD ラットでは昼夜の行動パターンが対照ラットほど大きく差が生じないこと、ASD ラット同士では社会的な関係が減少するとともにラット自体の日内変動が対照ラットほど大きくないことなどが明らかになっている。そのため、摂食行動自体は ASD ラットでは昼夜ともに行

れており、飼料の変更によってさらに摂食行動が減少、または1回で摂取する量の減少などが生じ、昼夜というサイクルに関わらず摂食行動が生じたのではないかと考えられる。

本研究では1日あたりの摂食行動の回数や摂食行動1回あたりの食餌摂取量は計測できなかったため、これらの仮説の証明は今後の検討が必要になる。

以上の研究成果から、本課題におけるラットの摂食行動の特徴として、

自閉症モデルラットでは、他ラットとの社会相互作用の減少、昼夜の食餌量の差が少ない結果となった。一方で、それらの特徴は、単独での飼育よりも同ケージ内のラット同士の相互干渉によって緩和される傾向もあった。

ペースト飼料から固形飼料に変化させた際に自閉症モデルラットと対照ラットともに食餌量が減少したものの、対象ラットでは早期に摂取量が増加した。一方で、自閉症モデルラットではキャッチアップが遅れ、30日の時点でも食餌量は他ラットよりも低かった。

昼夜の摂取量の比率も飼料形態を変化させたのちには自閉症モデルラットでは大きく変化しており、飼料の変化により食餌量のみならず摂取パターンにも影響が生じる可能性が示唆された。

などの知見が得られ、未経験の食物の物性に対するASD児における食事の問題の一部がモデルラットを用いて再現可能であること、食事量のみならず食事のパターンや食事環境によっても摂食行動の特徴は変化しうる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16件)

Ando T, Masaki A, Liu Q, Ooka T, Hirota K, Nojima T: oral function via a non-contact tongue-mouth-motion detection system. 査読有、2018.

Ooka T: Study on food selectivity of autism model rat in weaning period. Ped Dent Med、査読有、2018.

高橋摩理、高橋真朗、弘中祥司、内海明美、大岡豊史：に関する問題の検討 自閉症スペクトラム障害児と保育園児の比較．小児歯科学雑誌、査読有、55巻、2017、11-17
DOI : 10.11411/jspd.55.1_11

Morita Y, Ishikawa K, Nakano M, Wakabayashi H, Yamauchi K, Abe F, Ooka T, Hironaka S: Effects of lactoferrin

and lactoperoxidase-containing food on the oral hygiene status of older individuals: A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial. Geriatrics & Gerontology International、査読有、17、2017、714-721

DOI: 10.1111/ggi.12776

Nakagawa K, Matsuo K, Takagi D, Morita Y, Ooka T, Hironaka S, Mukai Y: Effects of gum chewing exercises on saliva secretion and occlusal force in community-dwelling elderly individuals: A pilot study. Geriatrics & Gerontology International、査読有、17、2017、48-53

DOI: 10.1111/ggi.12670

Minoda A, Mizoguchi N, Kobayashi M, Muramoto K: Intracortical signal processing of periodontal ligament sensations in rat. Neuroscience、査読有、355、2017、212-224

DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.045

安藤貴広、正木絢乃、大岡豊史、野嶋琢也：口腔筋支援用ゲームの高齢者に対する効果の検証、日本VR学会、査読有、22巻、2017

Tomita K, Murakami K, Takahashi M, Ooka T, Hironaka S: Examination of factors affecting the intraoral perception of object size: a preliminary study. J Oral Rehabil、査読有、44、2017

DOI: 10.1111/joor.12490

Muramoto K: The harmony between taste and odor at meals (Neuroscience of the flavor). Journal of Japanese Society of Stomatognathic Function、査読有、23、2017、1-9

DOI: 10.7144/sgf.23.1

Mochizuki N, Kobayashi M, Muramoto K: Integration of olfactory and gustatory chemosignals in the insular cortex. Journal of Oral Biosciences、査読有、2016

DOI: 10.1016/j.job.2016.03.002

村本和世：小児の摂食・嚥下とその発達・病態、小児保健研究、査読有、75巻、2016、701-705

村本和世：摂食・嚥下機能の発達と病態：小児歯科臨床、査読有、21巻、2016、11-17

Ooka T: Changes of oral pathogens in

children with respiratory disease. International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation、査読有、3、2015、303-305
DOI: 10.4172/2329-9096.1000304

大岡貴史：地域歯科医療における摂食嚥下機能への支援や関わり、日本歯科医師会雑誌、査読有、68巻、2015、846-856

溝口尚子、久保英範、村本和世：鼓索神経・嗅球への電気刺激に対する一次味覚野および周辺領域における応答変化、日本味と匂学会誌、査読有、22巻、2015、279-282

〔学会発表〕(計 15件)

Ooka T: Actual condition of nutrition intake in very-low-birthweight infant. 7th European Society of Swallowing Disorders Congress、2017年。

大岡貴史：離乳期の自閉症モデルラットにおける食餌選択性の変化、第34回日本障害者歯科学会学術大会、2017年9月21日、バルセロナ(スペイン)。

大岡貴史、高野梨沙：極超低出生体重児の栄養摂取状態について 第二報：栄養摂取方法の推移、第64回日本小児保健協会学術集会、2017年6月30日、大阪。

高野梨沙、大岡貴史：極超低出生体重児の栄養摂取状態について 第一報：初診時の状態、第64回日本小児保健協会学術集会、2017年6月30日、大阪。

大岡貴史：在宅小児における摂食機能支援、第26回小児在宅医療支援研究会、2017年7月27日、大宮。

大岡貴史：歯科から進める食育、埼玉県食育推進研究会、2017年2月26日、浦和。
大岡貴史、大岡貴史、弘中祥司：道具の違いによる乳幼児の水分摂取時の下顎運動に関する縦断研究、第63回日本小児保健協会学術集会、2016年6月25日、大宮。

高野梨沙、大岡貴史：低出生体重児における離乳の問題に関する研究、第63回日本小児保健協会学術集会、2016年6月25日、大宮。

大岡貴史、高野梨沙：本学に新設された摂食嚥下外来における小児患者の実態調査、第63回日本小児保健協会学術集会、2016年6月25日、大宮。

Ooka T、Survey on problems of weaning in low birth weight infants. 54th Annual Conference of the Japanese Society of Pediatric Dentistry、2016年5月27日、東京。

Ooka T、Ooka S: Characteristics of feeding function in children with intellectual problem in a special-needs school in Japan. 23rd International Association for Disability and Oral

Health Congress、2016年4月16日、シカゴ(アメリカ合衆国)。

大岡貴史、弘中祥司：自閉症モデルラットにおける飼育環境と摂食行動との関連、第32回日本障害者歯科学会学術大会、2015年11月7日、名古屋。

高橋摩理、内海明美、富田かをり、大岡貴史、向井美恵：スプーンの捕食位置に影響を与える要因の検討、第32回日本障害者歯科学会学術大会、2015年11月7日、名古屋。

蓑田碧、溝口尚子、村本和世、須田直人：歯根膜領域への電気刺激に対する大脳皮質応答、第74回日本矯正歯科学会学術集会、2015年11月19日、福岡。

大岡貴史、弘中祥司：特別支援学校における摂食支援内容とその成果の検討、第62回日本小児保健協会学術集会、2015年6月19日、長崎。

〔図書〕(計 1件)

大岡貴史 他、永末書店、よくわかる高齢者歯科学、2018、231

〔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
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大岡 貴史 (OOKA, Takafumi)
明海大学・歯学部・准教授
研究者番号：30453632

(2) 研究分担者

大川 周治 (OHKAWA, Shuji)
明海大学・歯学部・教授
研究者番号：90144865

村本 和世 (MURAMOTO, Kazuyo)
明海大学・歯学部・教授
研究者番号：10301798

(3) 連携研究者
なし

(4) 研究協力者
高野 梨沙 (TAKANO Lisa)