

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：37409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11274

研究課題名(和文)舌への体性感覚刺激が認知症病態動物モデルラットに及ぼす影響

研究課題名(英文)Effects of tongue's somatosensory stimulation on the dementia animal model rat

研究代表者

申 敏哲 (SHIN, MINCHUL)

熊本保健科学大学・保健科学部・教授

研究者番号：70596452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、舌への触・圧覚、痛覚刺激が脳血管性認知症モデルラットに及ぼす影響を検討した。その結果、行動研究では、脳血管性認知症モデル(P2V0)群に対し、脳血管性認知症モデルに舌刺激を行った群で、認知機能低下の改善効果が認められた。また、P2V0群の海馬では、BrdU、c-Fos、BDNFの発現が低下され、舌刺激群で増加又は増加傾向を示した。神経細胞死に関しては、P2V0群で細胞死の増加、舌刺激群では若干の発現抑制がみられた。これらの結果から、舌刺激は脳血管性認知症モデルラットの海馬を活性化させ、成長因子や細胞新生に影響を与え、脳血管性認知症での記憶力低下を改善させた可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、舌への体性感覚刺激が脳血管性認知症ラットの海馬を活性化させ、認知能力(学習や記憶)の低下を改善する可能性が示唆された。これらの結果は、臨床において舌刺激を推奨するエビデンスとなり、日常生活でも簡単に行える舌刺激が、認知能力の低下に悩む方々や介護者にとって朗報となるだけでなく、社会的および医療経済的側面からも有意義であると考えられる。また、注意欠陥多動性障害(ADHD)などの発達障害で見られる学習障害や集中力低下にも応用できると考えており、その場合、家庭や教育現場の負担軽減に繋がる可能性も考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined the effects of tongue touch/pressure and pain stimuli on cognitive function and apoptotic cell death in cerebrovascular dementia model rats. Compared to the cerebrovascular dementia model rat (P2V0) group, those subjected to tactile and pressure stimulation of the tongue (P2V0+TS) group exhibited improved memory, and there was a significant increase or tendency to increase in BrdU and c-Fos-positive cells and BDNF. In the study of neuronal cell death, the P2V0 group showed a significant increase in Caspase-3 protein, while the tongue stimulation group showed slight inhibition and no significant difference. Based on these results, tongue stimulation enhances memory and learning in cerebrovascular dementia model rats by activating the rat's hippocampus, neuronal differentiation, and growth factor. However, tongue stimulation may have a limited effect on memory decline due to its neuroprotective action against cell death in cerebrovascular dementia.

研究分野：神経科学分野

キーワード：脳血管性認知症 舌刺激 体性感覚 ラット

様式 C-19、F-19-1 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化が進む現代社会で認知症患者は増加の一途を辿り、日本のみならず世界的な問題となっている。世界の認知症患者数は約 5500 万人と推定され、毎年 1000 万人近くが新たに発症している<sup>1)</sup>。厚生労働省の報告では、日本における 65 歳以上の認知症患者は約 600 万人 (2020 年現在) と推計され、2025 年には約 700 万人 (高齢者の約 5 人に 1 人) が認知症になると推定されている<sup>2)</sup>。現在、認知症は世界的にも高齢者の障害や介護依存度を高める主要な原因の 1 つであり、そのため認知症予防という観点が目まぐるしく注目を浴びている<sup>1)</sup>。すべての認知症の中でも 6 割以上を示すのが、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer-type dementia: AD) であり、次ぐ 2 番目の原因疾患であるのが血管性認知症 (vascular dementia: VaD) である。特に近年の報告では、65 歳未満の若年性認知症の中で血管性認知症の割合が 4 割と筆頭疾患であることが報告されている<sup>3)</sup>。これらの疾患に対する治療方法の 1 つとして、脳を刺激することで感覚統合中枢に働きかけるリハビリプログラムの効果が良く知られている。そこで、日常生活で取り入れることのできるリハビリプログラムを構築し、実践することが予防や治療のために重要であると考え、食事やトイレ及び入浴等の日常生活動作そのものをリハビリとする「生活リハビリ」の概念が生まれた。軽度認知障害に対し、運動療法は認知機能向上や認知症発症予防に有効であるとの報告もある<sup>4)</sup>。さらに、認知症患者において運動習慣は症状を軽減することが報告されており、運動は新血管系を介するメカニズムと脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) などにより直接的に神経可塑性を促進するメカニズムの両者が関与して神経保護的に作用すると考えられている<sup>5)</sup>。近年、外傷性脳損傷や多発性硬化症等に対して舌に分布する体性感覚を電気刺激するリハビリプログラムによって、神経障害が改善されたことが報告され、舌刺激が病気や外傷による慢性的な神経症状を持つ人を助ける革新的方法になる可能性が報告された<sup>6,7)</sup>。この研究結果は舌への電気刺激が脳機能を活性化させることや、その他の脳疾患にも応用可能である事を示唆している。さらに、田中ら<sup>8)</sup> 行平ら<sup>9)</sup> は、舌への触・圧覚また痛覚刺激がラットの海馬を活性化させ、成長因子の増加や細胞新生を促進させることで記憶力を増強させる可能性を報告している。

## 2. 研究の目的

最近、脳卒中患者に対する舌への電気刺激によって神経障害の改善が報告されており、正常ラットの舌への体性感覚刺激が脳の活性化や記憶・認知能力の増強に効果的であることも報告されている。これらの報告は、舌刺激がアルツハイマー病や血管性認知症にも効果を持つ可能性を示唆しているが、主に正常ラットでの効果に基づいている。さらに、認知症の研究は主にアルツハイマー型認知症に焦点が当てられており、血管性認知症については十分に解明されていないのが現状である。そこで、本研究では脳血管性認知症モデルラットに対する舌への体性感覚刺激が脳の活性化や記憶・認知能力の増強に影響を与えるかを調査し、舌刺激が認知症の予防や症状改善のリハビリテーションの基盤を構築することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 3-1. 実験動物

実験動物には、Wistar 系雄性ラット (体重約 200g) 20 匹を用いて①総頸動脈非結紮群+開口のみ群 (Sham Control, n=5)、②両側総頸動脈結紮群 (Permanent 2-vessel occlusion: P2V0) +開口のみ群 (P2V0, n=5)、③両側総頸動脈結紮群+0.73 newton (N) 触・圧覚舌刺激群 (P2V0+TS, n=5)、④両側総頸動脈結紮群+1600ng/10  $\mu$ l カプサイシン痛覚舌刺激群 (P2V0+PS, n=5) の 4 群に分け、舌への刺激が中枢神経に及ぼす影響を調べた。動物の飼育および実験に関しては熊本保健科学大学実験規則を遵守した (動 20-03)。

### 3-2. 脳血管性認知症病態動物モデルの作成と体重測定

3 種混合麻酔薬 (0.5ml/100g, i. p.) を用いて全身麻酔下で右側の総頸動脈を 5-0 絹糸で結紮し、その 1 週間後、右側同様に左側の総頸動脈を結紮することにより、慢性低灌流による脳血管性認知症病態動物モデルラット (P2V0) を作成した<sup>10)</sup>。P2V0 の作成と舌刺激が生体に及ぼす影響を確認するために P2V0 の作成前を 0 日とした 1 週間ごとの体重の変化を測定した。

### 3-3. 舌刺激法

脳血管性認知症病態動物モデルの作成 1 週間後から舌刺激を行った。ラットの舌への触・圧覚舌刺激に関しては、鼻鏡を用いて開口させ、受容野は舌尖部及び舌縁部を選択し 1 日 1 回、1 回あたり 9 回の頻度で 1 ヶ月間持続的に刺激した。強度については、SW 知覚テスター (von Frey 装置を改良した製品 Semmes-Weinstein filament tester, Smith & Nephew 社製) を用い、田中ら<sup>8)</sup> の研究を参考にし、舌刺激群では 0.73 N の強度を選択して実施した。痛覚舌刺激群に対しては、行平ら<sup>9)</sup> の研究を参考にし、ピペットを用いて、1 回/1 日、1600 ng/10  $\mu$ l のカプサイシンを直接舌に 1 ヶ月間投与した。コントロール群に対しては、鼻鏡による開口のみを行った。また、細胞の増殖を確認するために、舌を刺激する 1 時間前に腹腔 (I. P. Injection) に毎日 1 回 100 mg/kg の BrdU を投与した。

### 3-4. 行動研究

ラットの長期記憶と空間記憶及び作業記憶の変化を評価するために 8 方向放射状迷路試験 (8

radial arms maze) と Water Maze 試験を実施した。8 方向放射状迷路試験では所要時間、Working memory error (WME)、全選択数を計測し、Water Maze 試験では、島までの到達時間を計測した。また、短期記憶のテストの為に Step Down 試験と Y-maze 試験を実施した。Step Down 試験では、プラットフォーム上の待機時間、Y-maze 試験では総進入数 (Total Arm Entries)、交替行動率 (Spontaneous Alternation, %) を測定しラットの短期記憶と作業記憶の変化を測定した。

### 3-5. 酸化ストレス・抗酸化力測定と免疫組織化学的検査と Western Blot 法

1 ヶ月後の Water Maze 試験と Step Down 試験終了後、3 種混合麻酔薬 (0.5ml/100g, i. p.) にて麻酔後、心臓から採血を行った。その後心臓から Phosphate Buffered Saline (PBS) を全身血と交換した後、脳標本を作製した。採血した血液からフリーラジカル解析装置 FREE CARRIO DUO (WISMERLL 社) を用いて酸化ストレスと抗酸化力を測定した。ラットより得られた脳組織は 4% Paraformaldehyd (PFA) に浸漬し組織固定後、パラフィン包埋し、マイクロトームを用いて海馬組織標本を作成した。これらの薄切標本に c-Fos (Anti c-Fos, サンタクルズ)、BrdU (Anti-BrdU、アブカム) の免疫染色を行った後、顕微鏡用デジタルカメラ (BX51, OLYMPUS) により 20 倍の写真を海馬の左右から撮影し (n=6)、Cell Sens Dimension (Ver1.7, OLYMPUS) を用いて陽性細胞の数を海馬の歯状回にて計測した。また、Western Blot 法によってタンパク質の変化を分析した。凍結したラットの脳組織は解凍後、左右の海馬を用いてタンパク質を抽出した。得られたタンパク質抽出液は Anti-brain-derived neurotrophic factor (BDNF, Cosmo Bio)、Anti-caspase-3 (caspase-3, フナコシ)、Anti-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH, Abcam) の抗体を用いてタンパク質自動分析装置、WES (Protein simple) により分離し分析を実施した<sup>11)</sup>。

## 4. 研究成果

本研究では、舌への触・圧、痛覚刺激が脳血管性認知症モデルラットに及ぼす影響について行動学的手法、分子生物学的手法を用いて検討した。その結果、両総頸動脈結紮手術や舌刺激の影響による健康状態の変化を把握するために行った体重の測定では、術後や舌刺激による各群若干の体重変化を示したものの、有意差はみられなかった。動物実験の場合、手術や薬物等が体重の変化に影響を与えることが多くある。本研究でも手術や舌刺激による影響を予測したが、各群若干の体重変化がみられたものの、有意差がなかったことから手術や舌刺激がラットの体調に大きく影響を与えなかったことが確認できた。また、本研究では脳血管性認知症モデルラットに対する舌刺激が空間学習や作業記憶及び短期記憶に及ぼす影響を評価するために行った試験では、両側総頸動脈結紮群+開口のみ群 (P2V0) に対し、両側総頸動脈結紮群+0.73 newton (N) 触・圧覚舌刺激 (P2V0+TS) 群と両側総頸動脈結紮群+1600ng/10  $\mu$ l カプサイシン痛覚舌刺激 (P2V0+PS) 群で有意な記憶の改善や向上が認められた。南里ら<sup>10)</sup>の研究では、両総頸動脈永久結紮ラットを用いて学習能力と行動変化について検討している。その研究では、放射状迷路、水迷路による空間学習課題で試験を試行した結果、非脳血管認知症ラットと比較し放射状迷路課題では課題習得にあきらかな遅延が認められている。また、放射状迷路課題を完全に習得させたラットに両総頸動脈永久結紮の処置を行うと、術後 1 か月であればワーキングメモリーは維持されるが、術後 4 ヶ月ではあきらかな障害がみられたと報告している。水迷路試験では、非脳血管認知症ラット群と比較しプラットフォーム到達時間の有意な延長、術後 3 ヶ月後のラットでは、課題達成困難であったことも報告されている。これらの報告は、脳血管障害が行動学習および記憶の障害を引き起こし、日数が経過すると更に行動学習及び記憶の障害は進行するという事を示唆している。本研究でも 8 方向放射状迷路試験では、Sham Con 群に対し、P2V0 群で空間学習・作業記憶の低下が見られ、P2V0+TS 群および P2V0+PS 群では、空間学習・作業記憶の低下の抑制又は抑制傾向が見られた。Water Maze 試験では、Sham Con 群に対し、P2V0 群では有意に時間の延長、P2V0+TS 群および P2V0+PS 群で時間の優位な短縮がみられ (図 1)、Step Down 試験においても、Sham Con 群に対し P2V0 は有意に逃避時間の短縮がみられたが、P2V0+TS 群では有意な逃避時間の延長、P2V0+PS 群では延長傾向がみられた (図

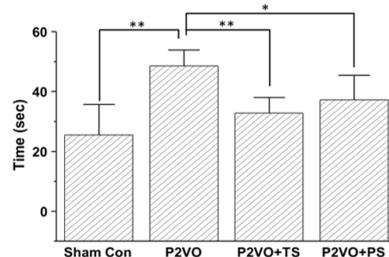


図 1. Water Maze 試験による長期記憶の評価  
Sham Con, Sham Control; P2V0, 脳血管性認知症ラット;  
TS, 0.73N SW 知覚テスト触・圧覚舌刺激;  
PS, 1600ng/10  $\mu$ l カプサイシン舌刺激; \*, P<0.05;  
\*\*, P<0.01; Mean $\pm$ S. D.; n=5

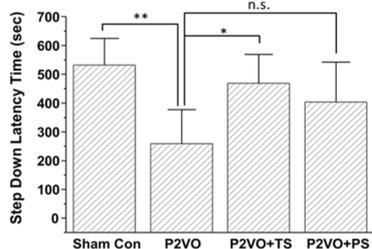


図 2. Step Down 試験による短期記憶の評価  
Sham Con, Sham Control; P2V0, 脳血管性認知症ラット;  
TS, 0.73N SW 知覚テスト触・圧覚舌刺激;  
PS, 1600ng/10  $\mu$ l カプサイシン舌刺激; \*, P<0.05;  
\*\*, P<0.01; n.s., no significant; Mean $\pm$ S. D.; n=5

2)。また、短期記憶と空間作業記憶の試験である Y-maze 試験でも Sham Control 群に対し、P2V0 群で交代行動率の低下、P2V0+TS 群と P2V0+PS 群で交代行動率の低下抑制又は抑制傾向が認められたことから、南里ら<sup>10)</sup>の報告と同様、両総頸動脈結紮により学習や記憶能力に障害が発生した可能性が考えられる。学習や記憶能力障害の一つの原因として、場所細胞は海馬に依存する空間記憶や学習に深く関与すると言われている<sup>10,12)</sup>、「場所」に働く場所細胞の機能が低下することで空間記憶が障害された可能性が考えられる。本研究では脳血管障害を起こしたラットに舌への触・圧、痛覚刺激を行った結果、P2V0 群でみられた記憶・学習能力低下の改善または改

善傾向がみられた。田中ら<sup>8)</sup>、行平ら<sup>9)</sup>は非脳血管性認知症モデルラットの舌への触・圧覚、痛覚刺激が8方向放射迷路試験、Step Down試験で空間学習・作業記憶、短期記憶低下の改善を報告している。田中ら<sup>8)</sup>はSW知覚テストを用いた舌刺激の研究で0.73Nの強度が脳神経の活性化を引き起こし、ラットの記憶・学習能力の向上に寄与したと報告している。行平ら<sup>9)</sup>は1600ng/10  $\mu$ lカプサイシンの濃度設定が咀嚼行為、舌への刺激等の口腔内刺激と同様にラットの記憶に関連する中枢神経の部分を活性化させ、記憶力の増強に影響を与えることで記憶・学習能力の向上に有意に働いている可能性があるとして報告し、その伝導路としては舌刺激から三叉神経主知覚枝、視床後内側腹側核、体性感覚野を通り海馬に伝達される可能性を田中ら<sup>8)</sup>は報告している。また、末梢刺激が海馬の活性化、成長因子の分泌と細胞新生の変化を起こし、学習能力と記憶の増強に影響を与えた可能性を示している<sup>13,18)</sup>。土屋ら<sup>14)</sup>は咀嚼形態によって海馬の錐体細胞に影響を及ぼすことやYamamotoら<sup>15)</sup>は、軟らかい餌を与えたラット群より硬い餌を与えたラットの学習能力が向上したと報告している。これらの報告から本研究でのP2V0ラットの記憶・学習能力低下は舌への触・圧覚刺激による末梢刺激が体性感覚野に伝わり、海馬の神経細胞の活性化を起こすことによって改善された可能性が示唆される。しかし、行平ら<sup>9)</sup>の報告では、ラットの舌への痛覚刺激が記憶・学習能力の向上に寄与したと報告されているが、本研究の脳血管性認知症モデルラットでは十分な改善効果はみられなかった。これらの結果から、脳血管性認知症等の疾患がある場合、より強い舌への感覚刺激が効果的である可能性が示唆される。従って、今後同様なモデルラットを利用し、より強い刺激での効果検討が必要であると考えられる。脳神経の活性化については、田中ら<sup>8)</sup>、行平ら<sup>9)</sup>が舌への触・圧覚、痛覚刺激がラットの海馬領域における神経活性化や細胞新生を促進させたとして報告している。従って、本研究での舌刺激がP2V0ラットの記憶・学習能力低下改善のメカニズムを明らかにするために細胞活性マーカーであるc-Fosと細胞増殖マーカーであるBrdU、成長因子であるBDNF、細胞死のマーカーであるCaspase-3タンパク質を用いて検討した。その結果、舌刺激を行ったP2V0+TS群、P2V0+PS群でP2V0群に比べ、c-Fos(図3A、B)とBrdU陽性細胞(図3C、D)、BDNF(図4A)の有意な増加、又は増加傾向、Caspase-3タンパク質(図4B)の減少傾向が認められた。田中ら<sup>8)</sup>、行平ら<sup>9)</sup>はSW知覚テストを用いた舌への触・圧覚刺激、カプサイシンを用いた舌への痛覚刺激は、ラット海馬におけるc-Fos陽性細胞とBrdU陽性細胞を増加させたとして報告している。また、竹本ら<sup>16)</sup>はインターフェロン誘発性抑うつモデルラットにおいてBrdU陽性細胞数に変化がみられたことを示し、BrdU陽性細胞数の変化は神経細胞新生の変化と相関があり、記憶力改善が起きていることを報告している。金留ら<sup>17)</sup>は認知機能改善効果が確認された $\beta$ ラクトリンを用いて海馬内の神経細胞の新生へ及ぼす影響を評価し、海馬歯状回でBrdU陽性細胞数が増加していることを示している。Kimら<sup>18)</sup>の報告でもラットに対して1日30分のトレッドミル運動を行った結果、ラットの記憶力増強に加え、BrdU陽性細胞やBDNFが有意に増加したと報告している。Zhangら<sup>19)</sup>は血管性認知症ラットの空間記憶での重大な障害があると報告しており、さらに血管性認知症はBDNFの有意な減少も引き起こしたと報告している。また、反復経頭蓋磁気刺激で海馬を活性化させることで血管性認知症ラットでのBDNF発現増加と認知機能の改善が出来たと報告している。本研究においてもこれらの報告と同様、舌刺激群でc-FosとBrdU陽性細胞の増加、BDNFの増加傾向がみられたことから舌刺激が海馬領域の細胞の活性化、細胞新生、成長因子の発現に影響を与えた可能性が考えられる。Jun Chenら<sup>20)</sup>は、Caspase-3阻害剤を用いた研究で

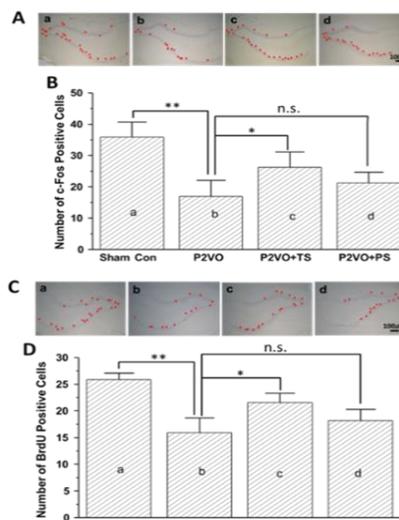


図3. 舌刺激によるc-Fos、BrdU陽性細胞の発現変化  
A, B, c-Fos陽性細胞の変化; C, D, BrdU陽性細胞の変化;  
BrdU, Bromodeoxyuridine; Sham Con, Sham Control;  
P2V0, 脳血管性認知症ラット;  
TS, 0.73N SW知覚テスト触・圧覚舌刺激;  
PS, 1600ng/10  $\mu$ lカプサイシン舌刺激; \*, P<0.05;  
\*\*, P<0.01; n.s., no significant; Mean $\pm$ S.E.; n=6

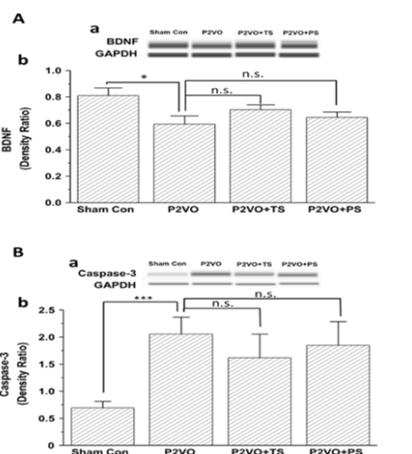
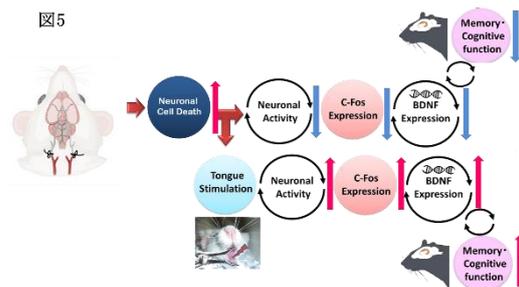


図4. 舌刺激によるBDNF、Caspase-3タンパク質の発現変化  
A, BDNFタンパク質の発現量;  
B, Caspase-3タンパク質の発現量;  
BDNF, Brain-derived neurotrophic factor.  
GAPDH, Glycerinaldehyde-3-phosphate dehydrogenase;  
Sham Con, Sham Control; P2V0, 脳血管性認知症ラット;  
TS, 0.73N SW知覚テスト触・圧覚舌刺激;  
PS, 1600ng/10  $\mu$ lカプサイシン舌刺激; \*, P<0.05;  
\*\*\*, P<0.001; Mean $\pm$ S.E.; n=4

海馬でのCaspase-3活性低下は神経細胞死とDNA断片化を大幅に減少させることを報告している。これらの報告は、Caspase-3活性が虚血後の神経細胞死と相関しており、脳損傷によるCaspase-3の活性化を低下させることで細胞死の増加を抑制させることができることを示唆している。Zeynab Pirmoradiら<sup>21)</sup>は、海馬のCA1領域において、慢性脳虚血モデルではCaspase-3の有意な増加を示し、酸化ストレスがアポトーシスを引き起こすと報告している。本研究でも、Sham Control群に対し、P2V0群で有意なCaspase-3タンパク質の増加が認められ、両総頸動脈

の結紮が記憶の中心部である海馬の神経細胞死を促進した可能性、その結果記憶力の低下が P2V0 群でみられた可能性が考えられる。また、P2V0 群でみられた Caspase-3 タンパク質の増加は P2V0+TS 群と P2V0+PS 群で減少傾向がみられたものの、有意差は認められなかった。脳虚血状態は低酸素ストレス、低グルコースストレスなどによる影響があり<sup>22)</sup>、BDNF が減少した状態のラットでは、神経保護作用が十分に作用せず Caspase-3 の変化が見られなかった可能性がある。また、ミトコンドリア機能不全による酸化ストレスと細胞死の関係を検討するために酸化ストレス度を測定した結果では、Sham Control 群に対し、P2V0 群では、酸化ストレス度の増加がみられ、その増加は P2V0+TS 群と P2V0+PS 群で酸化ストレス状態の若干の改善傾向が見られたものの有意な変化は認められなかった。これらの結果から、舌への刺激は細胞死からの神経保護作用より神経損傷後の神経経路活性化に影響を与えることで細胞新生を促進し、その結果記憶力の低下改善効果を示した可能性が示唆される。今回の研究では、脳血管障害による記憶・学習能力の低下に着目し研究を行ったため、海馬にターゲットを絞った検討のみを行った。従って、今後触・圧覚刺激の伝導路と痛覚刺激の伝導路の違いや舌刺激による脳の細胞活性化部位に関係する検討が必要であると考えられる。また、近年我々が行った非疾患モデルラットを用いた触・圧覚や痛覚刺激では、刺激により海馬内での c-Fos と BrdU 陽性細胞、BDNF 発現の有意な増加やラットの記憶力の有意な増強がみられた<sup>8)</sup>が、本実験での脳血管性認知症モデルでは有意な効果がみられなかったことから、より強度が高い刺激での効果検討が必要と考えられる。本研究の結果、舌への触・圧覚、痛覚刺激は脳血管性認知症ラットの海馬を活性化させ、細胞新生を促進することで脳血管性認知症による記憶力低下改善に影響を与えた可能性が示唆された。しかし、脳血管障害での細胞死に関しては、神経細胞死の抑制作用による神経保護作用の影響は少ない可能性が示唆された(図5)。



#### <引用文献>

- 公益社団法人 日本 WHO 協会. 認知症. 2023, [https://japan-who.or.jp/factsheets/factsheets\\_type/dementia/](https://japan-who.or.jp/factsheets/factsheets_type/dementia/) [2023.08.22.検索]
- 厚生労働省. 知ることから始めよう みんなのメンタルヘルス総合サイト.2011, <https://www.mhlw.go.jp/mobile/m/kokoro/index.xhtml> [2023.08.22.検索]
- 猪原匡史. 血管性認知症. 日本内科学会雑誌, 109(8):1519-1525, 2020.
- 田中尚文. 認知症リハビリテーションの現状とエビデンス. Jpn J Rehabil Med, 55: 653-657, 2018.
- Nelson L, Tabet N. Slowing the progression of Alzheimer's disease. Neuroviol Aging, 23: 193-209, 2015.
- Kaczmarek KA. The Portable Neuromodulation Stimulator (PoNS) for neurorehabilitation. Scientia Iranica D, 24 (6) : 3171-3180, 2017.
- Chisholm AE, Malik RN, Blouin JS, et al. Feasibility of sensory tongue stimulation combined with task-specific therapy in people with spinal cord injury: a case study. J Neuroeng Rehabil, 11:96, 2014.
- 田中哲子, 行平崇, 西健太郎, 他. 舌への刺激がラットの記憶力に及ぼす影響. 保健科学研究誌, 15 : 73-82, 2018.
- 行平崇, 小牧龍二, 福永貴之, 他. 舌への痛覚, 温・冷覚刺激がラットの記憶力と学習能力に及ぼす影響. 熊本保健科学大学研究誌, No. 17 : 49-58, 2019.
- 南里真人, 渡辺裕司. 慢性脳循環障害モデルとしての両側総頸動脈永久結紮ラットの有用性. 日本薬理学雑誌, 113 (2) : 85-95, 1999.
- Takasaki K, Uchida K, Fujikawa R, et al. Neuroprotective effects of citidine-5 diphosphocholine on impaired spatial memory in a rat model of cerebrovascular dementia. Journal of pharmacological sciences, 116(2):232-237, 2011.
- 堀井新. 加齢による感覚器・運動器障害と認知症: 前庭系の関与. 日耳鼻, 125 : 960-965, 2022.
- 福永貴之, 行平崇, 小牧龍二, 他. 舌への触・圧覚, 痛覚刺激が Valproic acid 曝露発達障害モデルラットの記憶力と学習能力に及ぼす影響. 保健科学研究誌, (19) : 51-62, 2022.
- 土屋享弘, 横山隆, 尾関創, 他. 咀嚼刺激の回復が老化促進モデルマウス P8 における海馬に及ぼす影響. 老年歯学, 30(2):80-90, 2015.
- Yamamoto T, Hirayama A: Effects of soft-diet feeding on synaptic density in the hippocampus and parietal cortex of senescence-accelerated mice. Brain Res, 902 (2) : 255-63, 2001.
- 竹本恵子, 大山建司, 工藤耕太郎, 他. インターフェロン誘発性抑うつモデルラットにおける海馬神経細胞新生に対するミルナシプランの効果. 脳と精神の医学, 20 (4) : 355-362, 2009.
- 金留理奈, 阿野泰久.  $\beta$ ラクトリン高含有ホエイペプチドによる海馬での神経新生への効果. ミルクサイエンス, 68 (3) :159-166, 2019.
- Kim H, Lee MH, Chang HK, et al. Influence of prenatal noise and music on the spatial memory and neurogenesis in the hippocampus of developing rat. Brain Dev, 25(2):109-114, 2006.
- Zhang XQ, Li L, Huo JT, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cholinergic activity in the rat hippocampus after vascular dementia. Neural Regen Res, 13(8):1384-1389, 2018.
- Chen J, Nagayama T, Jin K, et al. Induction of Caspase-3-Like Protease May Mediate Delayed Neuronal Death in the Hippocampus after Transient Cerebral Ischemia. J Neurosci, 1-17, 1998.
- Pirmoradi Z, Yadegari M, Moradi A, et al. Effect of berberine chloride on caspase-3 dependent apoptosis and antioxidant capacity in the hippocampus of the chronic cerebral hypoperfusion rat model. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 22(2):154-159, 2019.
- 松本昌泰. 脳虚血・再灌流と脳細胞応答. 日薬理誌, 111: 3-12, 1998.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 福永貴之, 行平崇, 小牧龍二, 田中哲子, 上村太亮, 亀山 広喜, 申敏哲	4. 巻 19
2. 論文標題 舌への触・圧覚, 痛覚刺激がValproic acid曝露発達 障害モデルラットの記憶力 と学習能力に及ぼす影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 熊本保健科学大学研究誌	6. 最初と最後の頁 51 - 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 福永貴之, 小牧龍二, 申敏哲	4. 巻 21
2. 論文標題 舌への触・圧, 痛覚刺激が 脳血管性認知症モデルラットの記憶力と細胞死に及ぼす影響	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 熊本保健科学大学研究誌	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小牧龍二, 行平崇, 福永貴之, 田中哲子, 今井玲華, 可徳晶子, 羽田野雄太, 申敏哲
2. 発表標題 舌への痛覚、触・圧覚刺激が脳血管性認知症モデルラットに及ぼす影響
3. 学会等名 第73回 西日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小牧 龍二, 福永 貴之, 行平 崇, 亀山 広喜, 坂本 亜里沙, 田中 哲子, 申 敏哲
2. 発表標題 舌への触・圧覚刺激が脳血管性認知症モデルラットに及ぼす影響.
3. 学会等名 第72 回西日本生理 学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 行平崇, 申敏哲, 小牧龍二, 福永貴之, 土井篤, 吉村恵
2. 発表標題 舌への体性感覚刺激がラットの海馬に及ぼす影響について
3. 学会等名 第71回西日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小牧 龍二, 福永 貴之, 上村 太亮, 柳 原 理久, 房野 良樹, 申 敏哲
2. 発表標題 -NMNの投与が脳血管性認知症モデルラットに対する効果検討
3. 学会等名 第74回 西日本生理学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関