

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24792279

研究課題名(和文)空間認知記憶能力を指標とした成長期における咀嚼刺激の意義

研究課題名(英文)Reduced masticatory loading during growth impairs spatial memory

研究代表者

石田 宝義(Ishida, Takayoshi)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：90549966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：近年、高齢化社会の進行に伴い認知症は大きな問題となっている。その中で不適切な咀嚼環境が認知症を惹起するとの報告は多く認められ、青年期、老年期において、抜歯、臼歯削合モデルなどの、咬合刺激低下ラットでは、咀嚼刺激の低下が海馬の組織変性を惹起し、空間認知記憶能力を低下させるとの報告がある。しかし、成長期における咀嚼刺激の低下が空間認知記憶能力に与える影響についての報告は少ない。本研究では成長期における咀嚼刺激の低下が記憶学習能力に与える影響を調査する為、行動生理学的手法にて調査すると共に、そのメカニズムの解明する為、第一端として海馬を主軸に調査し、成長期において咀嚼環境を改善する必要性を立証した。

研究成果の概要(英文)：Previous studies have reported that cognitive function declines in aged humans or senescence-accelerated mice when masticatory loading decreases. The purpose of the present study was to investigate cognitive functional changes under conditions of low masticatory loading during a growth period. The hypothesis that decreased masticatory loading impaired cognitive function during the growing period was tested. Male Wistar rats, 2 weeks old, were assigned to two groups: control, fed whole pellets; experimental group, fed a liquid diet. Cognitive function was assessed using the 8-radial-maze. Results suggested that decreased masticatory loading during the growth period enhanced hippocampal neuronal loss, which led to impaired cognitive function in growing rats.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：矯正

キーワード：歯学 脳神経 認知科学

### 1. 研究開始当初の背景

成長期における咀嚼刺激の意義を、空間認知記憶を指標とし評価することで、成長期における咀嚼環境の改善の重要性を示すとともに早期矯正治療の重要性を科学的に示すことを目的に本研究を計画した。

### 2. 研究の目的

近年、高齢化社会の進行に伴い認知症は大きな問題となっている。その中で不適切な咀嚼環境が認知症を惹起するとの報告は多く認められ、青年期、老年期において、抜歯、臼歯削合モデルなどの、咬合刺激低下ラットでは、咀嚼刺激の低下が海馬の組織変性を惹起し、空間認知記憶能力を低下させるとの報告がある。しかし、成長期における咀嚼刺激の低下が空間認知記憶能力に与える影響についての報告は少ない。本研究では成長期における咀嚼刺激の低下が記憶学習能力に与える影響を調査する為、行動生理学的手法にて調査すると共に、そのメカニズムの解明する為、第一端として海馬を主軸に調査し、成長期において咀嚼環境を改善する必要性を立証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

離乳直後(3週齢)のWistar系雄性ラット(n=60)を、固形飼料飼育群(対照群:n=30)と液状飼料飼育群(実験群:n=30)の2群に分け飼育し、8方向放射状迷路を用いて記憶学習能力を評価する。4週齢にて装置に対する馴化を行い、5、6、7、8、9週齢にて報酬位置固定型課題(Fixed-position reward task;FPR)を行う。ビデオキャプチャリングシステムにて記録し、行動解析を行う。解析項目として、短期記憶を示す作業記憶エラー(WME)、長期記憶を示す参照記憶エラー(RME)および包括的記憶を示す正選択数(CC)を設定した。行動実験終了後5、7、9週齢にて記憶の形成に重要な役割を示す海馬を評価するため、通方に従い脳を固定、パラフィン包埋し、3ミクロン厚の海馬連続切片を作製後、組織学的に検討した。

#### 8方向放射状迷路

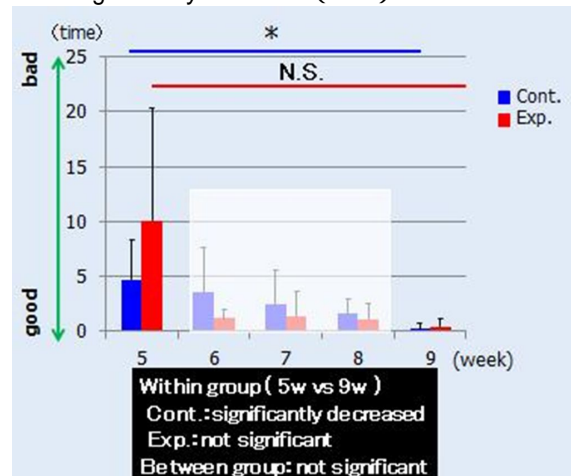


#### 組織学的解析

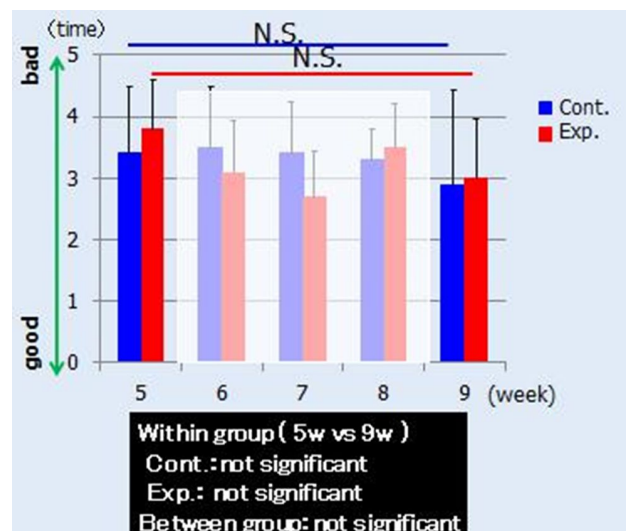


### 4. 研究成果

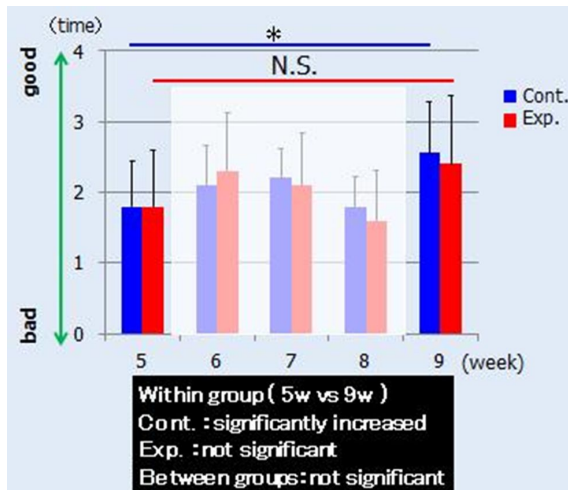
#### Working memory error (WME)



#### Reference memory error (RME)



Correct choice (CC)



Density of neuron

|       | CA1       | CA3      | DG        |
|-------|-----------|----------|-----------|
| Cont. | 3879±530  | 2622±888 | 6156±517  |
| Exp.  | 4084±775* | 2377±304 | 7252±947* |

両群間において体重差は認められなかった。

実験群における WME、RME、CC は対照群と比較し各週齢において有意差は認められなかったが、WME、RME は両群共に経時的に減少した。

正選択数に関しては、5 週齢と 9 週齢を比較したところ、対照群は有意に増大したが、実験群では有意差は認められなかった。

また実験群において対照群と比較し 9 週齢において海馬 CA1, DG における神経細胞の局在が変化した。

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 1 件)

Hidemasu Okihara, Jin-ichi Ito, Satoshi Kokai, Takayoshi Ishida, Maya Hiranuma, Chiho Kato, Tadachika Yabushita, Kazuto Ishida, Takashi Ono and Makoto Michikawa. Liquid diet induces memory impairment accompanied by a decreased number of hippocampal neurons in mice. J Neurosci Res. 2014 Mar 31.

〔学会発表〕(計 3 件)

沖原 秀政, 小海 暁, 石田 宝義, 加藤 千帆, 平沼 摩耶, 藪下 忠親, 石田 和人, 道川 誠, 小野 卓史. 成長期における咀嚼環境の変化が記憶・学習機能に与える影響 第 72 回日本矯正歯科学会学術大会 松本 2013 年 10 月 7~9 日

Okihara H, Ito J, Kokai S, Ishida T, Hiranuma M, Kato C, Yabushita T, Ishida K, Michikawa M, Ono T. Association between the decrease of masticatory function and synaptic plasticity. 2nd Meeting of the International Association of Dental Research-Asia Pacific Region. Bangkok, Thailand. 2013/8/21-23

Ishida T, Hatano K, Shimizu Y, Okihara H, Ono T. Reduced masticatory loading during growth impairs spatial memory. 88th Congress EOS 2012 Santiagode Compostela, Spain. 2012/6/18-21.

〔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

石田 宝義 (Ishida, Takayoshi)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号: 90549966

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：