

研究者：鈴木あゆみ（所属：朝日大学）

研究題目：胎児期のストレスと咀嚼が脳に及ぼす影響

目的：

近年、妊娠中から周産期の環境が仔の発育・成長に大きく影響することがわかってきた。特に、妊娠中に強いストレス、或いは弱くても持続的にストレスに曝された母親から生まれた子は、高次脳機能回路形成の発達が遅延し、学習・記憶障害や情動障害のリスクが高まることが報告され、妊娠中の環境が注目されるようになった。妊娠中、特に妊娠後期の胎盤機能が完成した後にストレスを被った母親から生まれた子の行動異常や精神遅滞の発生率が、ストレスを受けなかった母親から生まれた子の約2倍であるという疫学調査の結果が発表されている。そこで今回の研究ではストレス負荷中の妊娠母体の積極的な咀嚼運動が、母体ストレスによって惹起される仔マウスの脳への影響および情動行動を検討する。

対象および方法：

ストレス負荷は、我々がこれまで行ってきた（Kubo K et al., Neurosci Lett. 466 : 109-113 : 2009.）いわゆる“拘束ストレス法”を用い妊娠マウスをストレス負荷用チューブに出産までの1週間、1日3回、1回45分間拘束する。妊娠マウスを筒に入れ拘束することによりストレスを与え、そこから生まれたマウスおよび拘束ストレス負荷中に爪楊枝を積極的に噛ませたものから生まれたマウスを用いる。コントロール群は拘束負荷していないマウスとする。それぞれから生まれた仔マウスをストレス群（S）、ストレス/チューイング群（S/C）、コントロール群（C）とし、通常的环境において飼育した後、分析を行う。

結果および考察：

Morris 水迷路学習テストではS/Cのプラットホームへの到達時間はSに比較して有意に短縮した（ $p < 0.01$ ）が、S/CとCとの間でのプラットホームへの到達時間に有意な差は認められなかった（図1）。

電子顕微鏡による海馬CA1領域のシナプス後肥厚（PSD）長さの分析ではSのPSDの長さはCに比較して有意に短縮した（ $p < 0.01$ ）が、CおよびS/Cとの間で差は認められなかった（図2）。

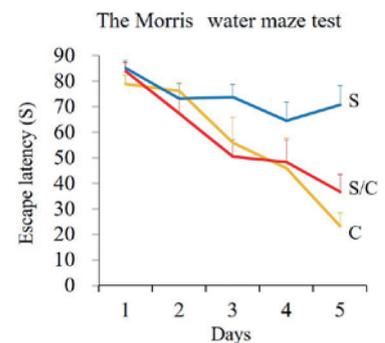


図1 1日4回平均到達時間  
(mean ± SE, 各群 n = 7)

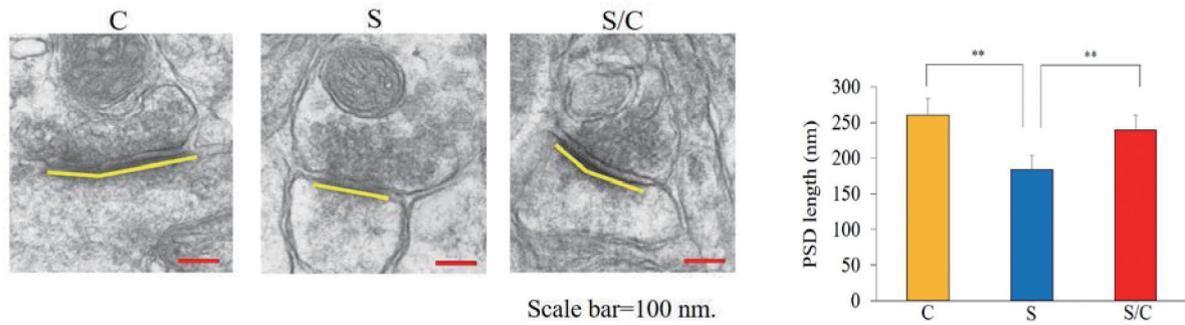


図2 海馬 CA1 領域のシナプスの超微細構造と PSD 長さ (mean ± SE, 各群 n = 6)

本研究では過去の報告と一致して、妊娠期ストレスは仔マウスの海馬 CA1 領域の PSD 長さの短縮および空間認知障害が認められた。また、妊娠期ストレス中の母体の積極的な咀嚼運動によって、PSD 長さの短縮を抑制し仔マウスの神経伝達効率が低下しないことを示し、空間認知能の結果とよく一致していた。以上の結果から妊娠期ストレス中の咀嚼運動による空間認知能の改善には、母体の咀嚼運動による PSD 長さの改善が深く関与しており、妊娠期ストレス中の母体の積極的な咀嚼運動が、世代を越えた仔の脳の発達やストレス脆弱性を防ぐストレス対処法として有用であることが示唆された。

**成果発表：** (予定を含めて口頭発表、学術雑誌など)

#### 学会発表

- ・ Ayumi Suzuki, Sakurako Hayashi, Hiroko Kondo, Kyoko Kajimoto, Masahisa Katano, Mitsuo Iinuma, Kagaku Azuma, Kin-ya Kubo. Maternal chewing during prenatal stress ameliorates stress-induced HPA axis disturbance in adult offspring. 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 7 月 21 日 (幕張) .
- ・ Hiroko Kondo, Kyoko Kajimoto, Masahisa Katano, Sakurako Hayashi, Ayumi Suzuki, Mitsuo Iinuma, Kagaku Azuma, Kin-ya Kubo. Effect of tooth loss of young mouse on glial cells of hippocampus. 第 55 回小児歯科学会大会, 2017 年 5 月 25 日 (小倉)
- ・ Sakurako Hayashi, Masahisa Katano, Kyoko Kajimo, Ayumi Suzuki, Hiroko Kondo, Mitsuo Iinuma, Kagaku Azuma, Kin-ya Kubo. Effects of Yokukansan on aging-related decrease of hippocampal function in SAMP8. 2017 年 7 月 22 日 (岐阜)

#### 論文投稿

- ・ Ayumi Suzuki, Mitsuo Iinuma, Sakurako Hayashi, Yuichi Sato, Kagaku Azuma, Kin-ya Kubo  
Maternal chewing during prenatal stress ameliorates stress-induced hypomyelination, synaptic alterations, and learning impairment in mouse offspring. *Brain Research*. 1651 (2016) 36-43.
- ・ Kin-ya Kubo, Chika Murabayashi, Mika Kotachi, Ayumi Suzuki, Daisuke Mori, Yuichi Sato, Minoru Onozuka, Kagaku Azuma, Mitsuo Iinuma. Tooth loss early in life suppresses

neurogenesis and synaptophysin expression in the hippocampus and impairs learning in mice. *Archives of Oral Biology*. 74 (2017) 21-27.

- Hiroko Kondo, Masako Uchida, Yukiko Ichihashi, Ayumi Suzuki, Sakurako Hayashi, Mitsuo Inuma, Kagaku Azuma, Kin-ya Kubo. Maternal occlusal disharmony during pregnancy induces spatial memory deficits associated with the suppression of hippocampal neurogenesis in adult mouse offspring. *Pediatric Dental Journal*. 27 (2017) 49-55.
- Kagaku Azuma, Minori Ogura, Hiroko Kondo, Ayumi Suzuki, Sakurako Hayashi, Mitsuo Inuma, Minoru Onozuka, Kin-ya Kubo. Maternal Active Mastication during Prenatal Stress Ameliorates Prenatal Stress-Induced Lower Bone Mass in Adult Mouse Offspring. *Int. J. Med. Sci.* 14 (2017) 348-355.