日補綴会誌 Ann Jpn Prosthodont Soc 8 : 358-363, 2016

依 頼 論 文　◆企画：第 124 回学術大会／イブニングセッション 6「咬合支持の有無と脳機能研究の展開」

脳梗塞モデル動物を用いた咬合・咀嚼機能と脳機能との関係

川西克弥，佐々木みづほ，豊下祥史，會田英紀，越野　寿

The relationship between occlusal-masticatory function and brain function in cerebral infarction model rats

Katsuya Kawanishi, DDS, PhD, Mizuho Sasaki, DDS, PhD, Yoshifumi Toyoshita, DDS, PhD,
Hideki Aita, DDS, PhD and Hisashi Koshino, DDS, PhD

抄　録
咬合・咀嚼機能と高次脳機能との間には密接な関連があり，学習・記憶機能の発達やその維持に咬合・咀嚼が有効であることが多数報告されている．一方，脳血管障害患者では身体的機能や高次脳機能などの障害のみならず，円滑な摂食嚥下運動が妨げられ，咀嚼運動による末梢器官から脳への刺激低下は，後遺障害からの回復過程に何らかの影響を及ぼすと考えられる．臨床現場では，後遺障害からの改善に早期の経口摂食の有効性が報告され，咬合・咀嚼機能の有用性は大いに期待できる．本稿では，脳梗塞モデル動物における咬合・咀嚼機能と脳機能との関係について研究した内容を紹介するとともに，今後の展望について述べる．

キーワード
脳梗塞モデル動物，咬合支持，咀嚼機能，脳機能，学習・記憶機能

Ⅰ．はじめに

咬合・咀嚼機能と高次脳機能との間には密接な関連があり，学習・記憶機能の発達やその維持に咬合支持や咀嚼機能が効果的に働いていることが多数報告されている．Terasawa ら[1] は高週齢ラットにおける臼歯切除とそれに伴う粉末飼料での飼育が対角帯核・内側中隔核のコリン作動性ニューロン数を減少させ，さらに海馬のアセチルコリン濃度を低下させると報告している．また，同様の実験系の中では，ステップスルー型受動的回避試験によって，咬合支持の喪失と粉末飼料飼育が記憶保持機能を低下させることが確認されている．また Makiura ら[2] は，この飼育条件において，中脳腹側被蓋野におけるドーパミン作動性ニューロン数の減少，大脳皮質のドーパミン濃度およびアセチルコリン濃度，海馬のアセチルコリン濃度を低下させることを報告している．さらに，臼歯切除した老化促進モデルマウス（SAMP8）を用いた研究では，海馬 CA1 領域での海馬ニューロン密度と空間的学習記憶能がコントロールと比較して低下すること[3]，粉末飼料での飼育が空間的学習記憶能を低下すること[4] が報告されている．これらの研究結果から，咀嚼筋や歯根膜にある機械的感覚受容器からの三叉神経系への情報伝達の障害は，上位中枢に対し影響を与えていることが考えられる．

一方，脳血管障害患者では身体的運動機能障害や学習記憶機能障害，失行，失認，失語症などの高次脳機能障害のみならず，円滑な摂食・嚥下運動が妨げられることから，末梢器官から伝達される脳組織への刺激低下は，脳梗塞後遺障害からの回復過程に何らかの影響を及ぼすと考えられる．従来の脳卒中の治療では，発症後の投薬処置や外科的処置後の１～２カ月を急性期ととらえ，本格的なリハビリテーションの開始はそれ以後に行われていた．これは，リハビリテーションが麻痺側の回復を目的としたものではなく，健常側を訓練することによって損なった機能を代償しようとする考えが主流であったためである．しかし，近年の脳科学の進歩に伴い，PET の研究などによって脳梗塞後におけるさまざまな刺激によって皮質再現が生ずるこ

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系咬合再建補綴学分野
Department of Removable Prosthodontics, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

とや[5,6]，早期のリハビリテーションが脳梗塞後遺障害の早期改善に役立つこと[7]，さらに，動物実験からは脳梗塞後の回復過程における神経可塑性が存在すること[8-10]など，梗塞側の脳の可塑性が明らかとなってきた．これらの研究結果から，急性期を外科処置後の数日間ととらえ，麻痺側の回復のため早期にリハビリテーションを行う試みがなされるようになった．なお，この早期のリハビリテーションと関連して，臨床現場における脳梗塞患者に対する口腔機能リハビリテーションの有効性や脳梗塞後のリハビリテーションにおける早期の経口摂食訓練プログラム適用の有効性が報告されている[11,12]．しかし，その効果や回復過程についての詳細は明らかとなっていなかった．本稿ではこれらの先行研究を踏まえ，脳梗塞後遺障害の一つである学習・記憶機能障害からの回復過程に，咬合・咀嚼による顎口腔機能の関与がどのように影響するのかを検討するため，脳梗塞を呈する病態モデルを用いて進めてきた研究の内容と今後の展望について述べる．

II．脳梗塞モデルラットの手術方法と術後管理

脳梗塞モデルラットの作製方法は，全脳虚血モデルと局所脳虚血モデルの２つに大別できる．中大脳動脈閉塞モデルは局所脳虚血モデルの一つであり，ヒトの脳梗塞病態に類似していることから，臨床的に最も多い病態を呈している[13,14]．これまでにネコやウサギ，サルなど多くの実験動物モデルが開発されており，とくにマウスやラットでは，栓塞子の種類や手技の違いからさまざまな脳梗塞モデルの作製方法が考案されている[15-17]．なかでも，Longa らの方法は一般に幅広く用いられており，安定したモデル供給としての高い信頼性が評価されている．そのため著者らは，この方法に従って右側中大脳動脈を永久的に遮断する Permanent middle cerebral artery occlusion（MCAO）を作製することとした．

Longa らの MCAO モデル作製方法について簡単に紹介する．実験動物には７～８週齢の Wistar 系雄性ラットを使用する．4%イソフルラン麻酔を行い，拡大鏡下にて頚部正中部を切開し，右側総頚動脈および右側外頚動脈を露出させる．次に，舌動脈の分岐部で外頚動脈を結紮しその血流を遮断させ，外頚動脈の起始部においてもマイクロクリップを用いて血流を一時的に遮断する．さらに外頚動脈を切断し，その切断面から栓塞子を挿入し，マイクロクリップを除去する．栓塞子が翼突口蓋動脈に誤挿入しないように注意し，中大脳動脈起始部まで挿入しその血流を遮断する．この際，血管壁を穿孔することよって引き起こされるくも膜下出血を避けるため[18]，僅かな抵抗感覚を頼りにする．なお，栓塞子は 4-0 ナイロン糸を用い，ピンポイントで梗塞するため尖端部のみ加工を施している．そのため，主に右側の大脳皮質や線条体などを特異的に梗塞できる一方，内頚動脈の分枝や後大脳動脈領域の血流を遮断しないことから，海馬や視床での梗塞を直接生じさせることはない．

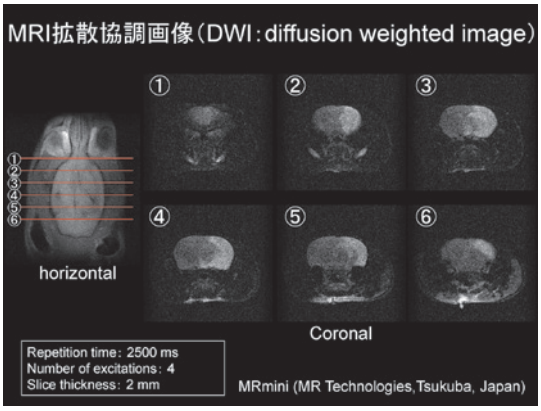

図１ MRI 拡散強調画像（DWI）における冠状断面スライス画像：梗塞部位は白く高信号を示すことから，脳梗塞モデル完成の指標に用いる．撮影協力：札幌医科大学医療人育成センター　藤井博匡教授

麻酔覚醒後，約２時間が経過した時点で，尾部懸垂時における左側前肢部屈曲の有無や MRI 撮影における梗塞範囲の確認（図１）を行うことで，脳梗塞モデル完成の指標としている．また，術中，術後における体温変化，手術時間および麻酔条件などは脳保護と関連することから，すべて均一した手術条件になるようにしている．さらに，MCAO 後２～３日は自発的な給餌が困難であることから，嚥下障害や脱水症状に伴う低栄養や衰弱を避けるため，液体飼育飼料を数日間給餌させることで実験動物への苦痛軽減を図っている．なお，筆者ら[19]の研究では，さらに液体飼育飼料から固形飼育飼料へと変更した際に，一時的に体重減少をするものの，徐々に回復していくことを報告している．

III．感覚運動機能および学習・記憶機能の評価

脳梗塞モデルラットの感覚運動機能障害の評価には，Schallert の Sticky tape test[20]や Montoya's staircase test[21]などがある．筆者らは，特別な装置を必要としない点，健常側の機能を基準として麻痺側の評価できる点，安定性・再現性に優れている点から，Limb Placement Test（LPT）[22]を採用している．LPT の評価項目は，前肢６項目と後肢２項目からなり，各項目

図2 LPT：感覚運動機能の評価に用いる.

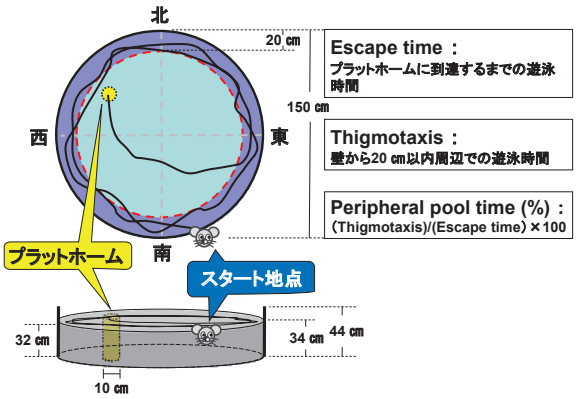

図3 MWM：空間的学習・記憶機能の評価に用いる.

の点数は0～2点である．評価点数は16点満点で，点数が高いほど感覚運動機能に異常がないことを示す（図2）.

行動実験を行う際は，感覚運動機能障害や実験動物のモチベーションが関与しないことが重要であるとされている[23]．そのため，四肢の感覚運動機能がほぼ改善し安定した段階において行動実験を開始することが必須条件となる．Markgraf ら[24]は，脳梗塞後30日で感覚運動機能が回復することを報告しており，筆者ら[19]の研究結果においても脳梗塞後28日でその回復が認められた．ただし，壊死を起した脳組織自体の機能回復は望めないため，自発的運動によるリハビリテーションによって自然治癒すること[25]，ウィリスの動脈輪や複雑な毛細血管網の存在，高週齢ラットと比較して若週齢ラットの脳に可塑性があること[26]などが，感覚運動機能の自然回復過程に深く関わっていると考えられる.

MCAO後は，認識障害が起こることが証明されており，受動的回避試験のような連想記憶の評価や空間的学習･記憶能の評価が行動実験として行われている．また，認識障害は感覚機能障害よりも長期にわたって顕著に認められることも報告されている[24,27,28]．そして，行動実験のタスクそのものが，ストレス刺激や機能回復に影響しないようにテストバッテリーに配慮しなければならないため，筆者らが実施した学習・記憶機能の評価では，Y字型迷路試験を実施しその後Morris water maze（MWM）を実施している.

Y字型迷路試験は，げっ歯類がY字迷路内（各アーム）を進路探索する際に，直前に入ったアームとは異なったアームに入ろうとする習性を利用し短期記憶能を評価するものであり，測定結果から算出される自発的交替行動率の値が高いほど短期記憶能が高いと評価する[29]．また，評価するすべての実験動物に運動能力の差があってはならないことから，実験動物間で感覚運動機能に差が無いことも必須条件となる．MWMは空間的学習・記憶機能の評価に用いられ，1981年にMorrisが考案した[30]．1989年時点で既に2,000を越える論文が実験手法に用いられており，この装置を用いた研究において，ストレスや疾病，栄養不足，加齢などが原因で空間認識に障害を及ぼすことを証明している．MWMの測定方法は様々紹介されている．筆者ら[19]は獲得試行（Acquisition trial）を1日3回ずつ5日間連続で行い，探索試行（Probe trial）ではプラットホーム相当区画周辺30 cm以内の遊泳時間（Spent time）と壁周辺の遊泳（Thigmotaxis：接触走性）を測定している．最後にラットの運動能力や視覚能力に問題がないことを確認するため，Visible platform trialを行っている，なお，Peripheral pool time（%）は，Thigmotaxis時間をEscape timeで除して算出している（図3）.

Ⅳ．飼育飼料形態の違いと学習・記憶機能との関係

筆者ら[19]は，MCAO後から液体飼育飼料を数日間給餌させ，その後固形飼育飼料を給餌する固形群と引き続き液体飼育飼料を給餌する液体群を設定し，飼育飼料形態の違いが脳梗塞後遺障害の一つである学習・記憶機能障害からの回復にどのように影響するのかについて両群間で比較検討している．佐々木ら[31]は，Y字迷路試験において，総アーム進入回数ではMCAO両群に差は認めなかったものの，自発的交替行動率はMCAO固形群で高くなったとしている．このことは，固形飼育飼料を摂取することにより海馬が刺激され，海馬との関係が深い短期記憶能の障害からの回復に対して好影響を与えたと考えられる.

MWMでは獲得施行の5日目において，MCAO固

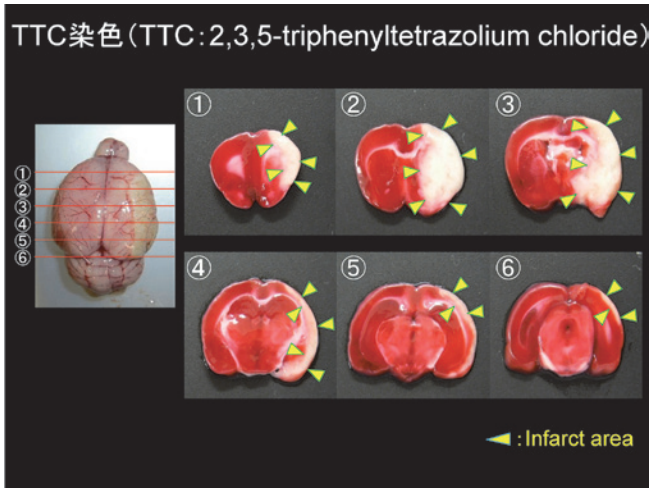

図 4 TTC 染色：脳梗塞範囲の評価に用いる．

形群は MCAO 液体群に比して Peripheral pool time の割合が有意に低い値を認めたことから，MCAO 固形群は空間的学習記憶能が改善していることが窺える．また，1 日目と比べ 5 日目ではいずれの群も低下していることが確認できる[19]．なお，空間的学習記憶障害が海馬の障害と関連性があることが報告されており，Devan ら[32] は Thigmotaxis 様の遊泳について，この遊泳パターンが尾状核被殻や海馬の障害を受けたラットと類似していることを報告している．すなわち MCAO 液体群では歯根膜と咀嚼筋からの三叉神経中脳路核への求心性入力が減少し，脚橋被蓋核のコリン作動性ニューロンの活動が低下した結果，対角帯核・内側中隔核における一酸化窒素（NO）の産生が上昇し，対角帯核・内側中隔核のコリン作動性ニューロンに脱分極が生じ，アポトーシスによるアセチルコリン，アセチルコリン合成酵素活性の低下したことが予想される．咀嚼障害による対角帯核・内側中隔核での NO の発生は，海馬や大脳皮質へ影響を及ぼし，学習・記憶障害をもたらす可能性がある[33]．また，MCAO 後の海馬歯状回においてニューロン新生が生じること[34] や，治療によって回復可能なペナンブラ領域や線条体でのシナプス可塑性が報告されており[35]，さらに，哺乳類における成体の海馬歯状回にニューロン新生が起こることも報告されていることから[36]，MCAO 固形群は咀嚼運動を行うことによって，海馬への刺激が加わることによりニューロン新生が促され，空間的学習・記憶障害の回復に寄与したと考えられる．

脳梗塞範囲の評価では，TTC（2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride）染色を用いているが，MCAO 固形群と MCAO 液体群との間には差がなかったとしている[19]（図 4）．

V．脳内における BDNF 遺伝子発現量の変化

佐々木ら[31] は，脳梗塞後遺障害における早期リハビリテーションとしての咀嚼運動と学習・記憶機能障害との関係をさらに分析するため，脳内 BDNF の遺伝子発現の変化について追究している．

BDNF は神経細胞の発生や成長，維持，修復に働く脳由来神経栄養因子の一つであり，学習・記憶機能と関係が深いタンパク質である[37]．脳内 BDNF の向上が短期記憶機能を向上させることが報告されている[38]．また，発達期のマウスにおいて不十分な咀嚼活動は海馬内 BDNF タンパクレベルを低下させることや，軟性飼料飼育により咀嚼機能が不十分となると，末梢器官から中枢器官までの感覚情報が減少することにより，脳内 BDNF 分泌量が減少し，結果的にシナプス伝達効率が低下することが示唆されている[39]．さらに渡部ら[40] は，咀嚼動態の変化が大脳皮質における脳内 BDNF の分泌に影響を与えることを報告している．

一般に記憶はエピソード記憶として海馬に貯蔵され，その記憶は次第に意味記憶として大脳皮質に保持されると考えられている．梗塞によって障害を受けた大脳皮質や線条体は記憶保持に影響を与えることは当然であり，また海馬との神経伝達にも障害が生じていることが考えられる．BDNF は脳梗塞によって障害を受けた脳組織の保護に役立つことがわかっていることから，咀嚼機能による効果は大いに期待できる．

佐々木ら[31] は，MCAO 後に固形飼育飼料を摂取する MCAO 固形群と液体飼育飼料を摂取する MCAO 液体群に分け，各群の脳を健常側と梗塞側の 2 つに分割し，BDNF 遺伝子の相対的発現量について比較

している．その結果，健常側においてMCAO固形群がMCAO液体群と比較して高くなることが認められている[31]．この結果は，咀嚼によって歯根膜や筋紡錘などの感覚受容器に機械的刺激が加わることで，中枢神経への刺激が強化され，ニューロンへの長期増強やシナプス形成を促進したと考えられる．また，梗塞側からの機能回復ではなく，主に健常側の代償機能の働きがBDNF遺伝子発現量の向上に大きく影響を与え，固形飼育飼料の摂取が学習・記憶機能の維持や回復に貢献したと考えられる．

Ⅵ．今後の課題と展望

平成25年の国民生活基礎調査によると，介護が必要となる主な原因として脳血管障害が第一位であると報告されている[41]．臨床では，脳梗塞発症後は摂食・嚥下障害により胃瘻造設を施されることがあり，脳梗塞の程度や嚥下機能評価の結果によっては長期的に非経口摂食状態が継続されることとなる．なお，浅田ら[42]の報告によると，急性期にある脳卒中患者の30～70%程度に嚥下障害が認められるという．

これまでに多くの咀嚼機能に関する基礎・臨床研究が行われており，咬合・咀嚼機能が機能回復に有効であることが示されている．今後は，この要介護状態を想定した動物モデルでの研究をすすめ，脳梗塞後遺障害からの回復過程における顎口腔機能が果たす役割をより明確にしていく必要がある．

Ⅶ．まとめ

本稿では，脳梗塞モデルラットの後遺障害の一つである学習・記憶機能障害からの回復過程における，咬合・咀嚼機能の役割について紹介した．これまでの先行研究ならびに筆者らの研究成果から，咬合・咀嚼機能を維持し活用することで，脳梗塞後遺障害からのリハビリテーションとしての効果が期待できる可能性が示唆された．

COI開示

本稿で紹介した研究内容に関連し，開示すべきCOI関係にある企業などはない．

謝　辞

本稿で紹介した研究の遂行に際し多大なるご指導とご支援を頂きました北海道医療大学名誉教授　平井敏博先生，札幌医科大学医療人育成センター　藤井博匡教授に深い謝意を表する．

文　献

1) Terasawa H, Hirai T, Ninomiya T, Ikeda Y, Ishijima T, Yajima T et al. Influence of tooth-loss and concomitant masticatory alterations on cholinergic neurons in rats: immunohistochemical and biochemical studies. Neurosci Res 2002; 43: 373–379.
2) Makiura T, Ikeda Y, Hirai T, Terasawa H, Hamaue N, Minami M. Influence of diet and occlusal support on learning memory in rats behavioral and biochemical studies. Res Commun Mol Pathol Pharmacol 2000; 107: 269-277.
3) Onozuka M, Watanabe K, Mirbod SM, Ozono S, Nishiyama K, Karasawa N et al. Reduced mastication stimulates impairment of spatial memory and degeneration of hippocampal neurons in aged SAMP8 mice. Brain Res 1999; 826: 148-153.
4) Tsutsui K, Kaku M, Motokawa M, Tohma Y, Kawata T, Fujita T et al. Influences of reduced masticatory sensory input from soft-diet feeding upon spatial memory/learning ability in mice. Biomed Res 2007; 28: 1-7.
5) Green JB, Bialy Y, Sora E, Ricamato A. High-resolution EEG in poststroke hemiparesis can identify ipsilateral generators during motor tasks. Stroke 1990; 30: 2659-2665.
6) Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, Leonhardt G, Müller S, Gerhard H et al. Reorganization of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients. A positron emission tomography study. Stroke 1999; 30: 1510-1516.
7) Langhorne P, Wagenaar R, Partridge C. Physiotherapy after Stroke: more is better? Physiother Res Int 1996; 1: 75-88.
8) Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87: 5568-5572.
9) Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. Stroke 1995; 26: 2135-2144.
10) Jones TA, Chu CJ, Grande LA, Gregory AD. Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. J Neurosci 1999; 19: 10153-10163.
11) 紙屋克子．経口摂取が意識回復過程に及ぼす効果．口腔保健と全身的な健康．口腔保健協会編．東京, 1997, 60-63.
12) 角町正勝, 本多啓子．脳血管障害患者に対する口腔機能リハビリテーションの介入時期別にみた口腔機能変化の評価．老年歯学 2005；20：169-179.
13) 田村　晃．脳卒中モデルの開発とその成果―論文がrejectされないための注意点．脳卒中 2008；30：857-861.
14) 田中耕太郎．脳梗塞実験モデルの変遷, 現状と課題．日本臨床 2006；64：115-121.
15) Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of

technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J Cereb Blood Flow Metab 1981; 1: 53-60.
16) Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989; 20: 84-91.
17) Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. Jpn J Stroke 1986; 8: 1-8.
18) Gerriets T, Stolz E, Walberer M, Müller C, Rottger C, Kluge A et al. Complications and pitfalls in rat stroke models for middle cerebral artery occlusion: a comparison between the suture and the macrosphere model using magnetic resonance angiography. Stroke 2004; 35: 2372-2377.
19) Kawanishi K, Koshino H, Toyoshita Y, Tanaka M, Hirai T. Effect of mastication on functional recoveries after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; 19: 398-403.
20) Schallert T, Fleming SM, Leasure JL, Tillerson JL, Bland ST. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. Neuropharmacology 2000; 39: 777-787.
21) Montoya CP, Campbell-Hope LJ, Pemberton KD, Dunnett SB. The “staircase test”: a measure of independent forelimb reaching and grasping abilities in rats. J Neurosci Methods 1991; 36: 219-228.
22) De Ryck M, Van Reempts J, Borgers M, Wauquier A, Janssen PA. Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. Stroke 1989; 20: 1383-1390.
23) DeVries AC, Nelson RJ, Traystman RJ, Hurn PD. Cognitive and behavioral assessment in experimental stroke research：will it prove useful?. Neurosci Biobehav Rev 2001; 25: 325-342.
24) Markgraf CG, Green EJ, Hurwitz BE, Morikawa E, Dietrich WD, McCabe PM et al. Sensorimotor and cognitive consequences of middle cerebral artery occlusion in rats. Brain Res 1992; 575: 238-246.
25) Feng Z, Jie J, Yi W, Yongshan H, Yang W. The Effect of Treadmill Training Pre-Exercise on Glutamate Receptor Expression in Rats after Cerebral Ischemia. Int J Mol Sci 2010; 11: 2658-2669.
26) Yager JY, Wright S, Armstrong EA, Jahraus CM, Saucier DM. The influence of aging on recovery following ischemic brain damage. Behav Brain Res 2006; 173: 171-180.
27) Yonemori F, Yamada H, Yamaguchi T, Uemura A, Tamura A. Spatial memory disturbance after focal cerebral ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1996; 16: 973-980.
28) Yonemori F, Yamaguchi T, Yamada H, Tamura A. Spatial cognitive performance after chronic focal cerebral ischemia in rats. J Cereb Blood Flow Metab 1999; 19: 483-494.
29) Wahl F, Allix M, Plotkine M, Boulu RG. Neurological and behavioral outcomes of focal cerebral ischemia in rats. Stroke 1992; 23: 267-272.
30) Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods 1984; 11: 47-60.
31) 佐々木みづほ，豊下祥史，川西克弥，會田英紀，越野寿. 脳梗塞モデルラットにおける高次脳機能障害の回復に対する咀嚼の有効性．日咀嚼誌 2014；24：50-58.
32) Devan BD, McDonald RJ, White NM. Effects of medial and lateral caudate-putamen lesions on place- and cue-guided behaviors in the water maze: relation to thigmotaxis. Behav Brain Res 1999; 100: 5-14.
33) Kang Y, Denpo Y, Ohashi A, Saito M, Tyoda H, Sato H et al. Nitric oxide activates leak K（+）currents in the presumed cholinergic neuron of basal forebrain. J Neurophysiol 2007; 98: 3397-3410.
34) Arvidsson A, Kokaia Z, Lindvall O. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke. Eur J Neurosci 2001; 14: 10-18.
35) Centonze D, Rossi S, Tortiglione A, Picconi B, Prosperetti C, De Chiara V et al. Synaptic plasticity during recovery from permanent occlusion of the middle cerebral artery. Neurobiol Dis 2007; 27: 44-53.
36) Gage FH, Taupin P. Adult neurogenesis and neural stem cells of the central nervous system in mammals. J Neurosci Res 2002; 69: 745-749.
37) 野藤　悠，諏訪雅貴，佐々木　悠，熊谷秋三．脳由来神経栄養因子（BDNF）の役割と運動の影響．健康科学 2009；31：49-59.
38) Suzuki A, Fukushima H, Mukawa T, Toyoda H, Long-Jun Wu, Ming-Gao Z et al. Upregulation of CREB-Mediated transcription enhances both short- and long-term memory. J Neurosci 2011; 31: 8786-8802.
39) Yamamoto T, Hirayama A, Hosoe N, Furube M, Hirano S. Soft-diet feeding inhibits adult neurogenesis in hippocampus of mice. Bull Tokyo Dent Coll 2009; 50: 117-124.
40) 渡部真也，豊下祥史，川西克弥，會田英紀，越野　寿．咀嚼による脳由来神経栄養因子を介したコレステロール合成の促進．日補綴会誌 2014；6：167-175.
41) 厚生労働省．平成 25 年国民生活基礎調査，<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/>2016 [accessed 16.09.20].
42) 浅田美江．脳卒中患者の摂食・嚥下障害に対する支援の基本的な考え方．Brain Nurs 2011；27：82-87.

著者連絡先：川西　克弥
〒 061-0293　北海道石狩郡当別町字金沢 1757 番地　北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系 咬合再建補綴学分野
Tel & Fax: 0133-23-2863
E-mail: kawanisi@hoku-iryo-u.ac.jp