

平成 21 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006 年度～2009 年度

課題番号：18592149

研究課題名（和文）咀嚼器官によるアルツハイマー病の予防効果に関する研究

研究課題名（英文）The study on prevention of Alzheimer's disease using masticatory organ

研究代表者

木本 克彦（KIMOTO KATSUHIKO）

神奈川歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：70205011

研究分野：歯科補綴学

科研費の分科・細目：補綴系歯学

キーワード：咀嚼不全・老化促進モデルマウス・ニューロン新生・海馬・フリーラジカル

## 1. 研究計画の概要

歯を半数以上喪失している者には、アルツハイマー病（AD）に罹患するリスクが有意に高いことやかみ合わせの不良、食物の硬さ、歯の喪失が高次脳に影響を及ぼすことが報告されている。しかしながら、これら口腔環境因子と脳機能との関連性については、未だ不明な点が多い。

このようなことから、本研究は、口腔環境因子特に咀嚼不全（かみ合わせの不良と歯の喪失）とアルツハイマー病との関連性を知る目的で、海馬におけるニューロン新生率と脳内フリーラジカルの動態について調べる。

## 2. 研究の進捗状況

実験 1：歯の喪失による海馬歯状回のニューロン新生

実験動物には Wistar-Kyoto ラットを使用し、抜歯群（咀嚼不全群）と非抜歯群（コントロール群）におけるニューロン新生率の比較を行った。

実験 2：かみ合せの不良による脳内フリーラジカルの動態

実験動物には Wistar-Kyoto ラットを使用し、5ヶ月齢時の上顎臼歯部に実験的にかみ合せの不良を付与し、正常なかみ合せ（コントロール群）との比較検討を行った。

実験 3：歯の喪失による脳内フリーラジカルの動態

実験動物として老化アミロイドーシス、学習・記憶障害を発症する老化促進モデルマウス（以下 SAMP と略す）を使用した。実験方法は SAMP の 2ヶ月齢時に上顎臼歯部を全て抜歯し、抜歯群（咀嚼不全群）と非抜

歯群（コントロール群）に分類し、3、6、8 ヶ月後、ESR 装置を用いて脳内のフリーラジカルの変化すなわち脳内の MC-PROXYL の減衰速度を測定し、比較検討を行った。

## 3. 現在までの達成度 (③)

実験 1：抜歯群（咀嚼不全群）は非抜歯群（コントロール群）に比べ海馬歯状回においてニューロン新生率が低下していることが分かった。

実験 2：かみ合わせを不良にした群では MC-PROXYL の減衰速度が有意に増加し、酸化ストレスが誘導されていることが明らかになった。

実験 3：抜歯後 3、6、8 ヶ月後では両群間に有意な差は認められなかったものの、抜歯群の方が非抜歯群に比べて、MC-PROXYL の減衰速度が増加する傾向を示している。

## 4. 今後の研究の推進方策

引き続き実験 3 を行ないこれまでの結果の妥当性について検証を行なう。

また、フリーラジカルの動態に関する追加実験として、TBARS を用いマウスの脳（海馬）の脂質過酸化ならびに 8-OHdG を測定し DNA における酸化損傷についても検討し、行動実験も合わせて行なう予定である。

5. 代表的な研究成果

(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 2 件)

- ① 木本克彦、青木宏道、小野塚 実  
食事と神経新生  
Clinical Neuroscience. 910-911. 2008  
(査読無)
- ② K. Kimoto, S. Kushida, N. Hori, T. Yamamoto, M. Onozuka. Dysfunctional Mastication Affects the Dopaminergic System in a Rat Model of Alzheimer's Disease Bull of Kanagawa Dent. Col. 37. 49-54. 2009. (査読無)

[学会発表] (計 12 件)

1. 飼育飼料硬度がラット海馬の神経伝達物質に与える影響：アルツハイマーモデルラットを用いた検討  
串田祥生、木本克彦、堀 紀雄、青木宏道、豊田 實  
(第 41 回 神奈川学会 総会 2006 年 12 月 9 日)
2. Neurogenesis in the rat hippocampal formation under the conditions of dysfunctional mastication  
H. Aoki, N. Hori, K. Kimoto, M. Toyoda, M. Onozuka  
(Neuro 2007 第 30 回日本神経科学学会 2007 年 9 月 10 日 横浜)
3. Cell proliferation in the rat hippocampal formation under the conditions of dysfunctional mastication  
H. Aoki, N. Hori, K. Kimoto, M. Toyoda, M. Onozuka  
(37th Neuroscience Annual Meeting 2007 年 11 月 5 日 San Diego U S A)
4. 咀嚼機能がラット脳海馬における神経新生に及ぼす影響  
青木宏道、木本克彦、大野晃教、串田祥生、堀 紀雄、豊田 實  
(日本補綴歯科学会西関東支部会 2008 年 1 月 13 日 横浜)
5. Assessment of oxidative stress on occlusal adjustment using ESR technique  
T. IKEDA, F. YOSHINO, K. KIMOTO, M. TOYODA, M. C. -I. LEE,  
(IADR, Toronto Canada 2008 年 7 月 5 日)
6. Neurogenesis in the rat hippocampus by dysfunctional mastication

- H. AOKI, K. KIMOTO, N. HORI, A. OHNO, T. YAMAMOTO, M. TOYODA, and M. ONOZUKA  
(IADR, Toronto Canada 2008 年 7 月 5 日)
7. Neurogenesis in the rat hippocampus affected by dysfunctional mastication  
H. AOKI, K. KIMOTO, N. HORI, A. OHNO, T. YAMAMOTO, M. TOYODA, M. ONOZUKA  
第 31 回日本神経科学学会  
2008 年 7 月 10 日 東京
8. ラット脳海馬における神経新生の咀嚼機能による影響  
青木宏道、笹崎淳仁、堀 紀雄、山本利春、木本克彦、小野塚 実  
(再生補綴医学 研究会 2008 年 11 月 29 日 名古屋)
9. 電子スピン共鳴 (ESR) を用いた咬合干渉・咬合調整の脳内酸化ストレス評価  
池田龍典、吉野文彦、堀 紀雄、小林 杏、吉田彩佳、斎田牧子、木本克彦、豊田 實、李 昌一  
(第 42 回 神奈川歯科大学総会、2008 年 12 月 6 日 横須賀)
10. ラット脳海馬における神経新生の咀嚼機能不全による影響  
青木宏道、笹崎淳仁、堀 紀雄、山本利春、木本克彦、小野塚 実  
(第 42 回 神奈川歯科大学総会、2008 年 12 月 6 日 横須賀)
11. 高次脳機能における咀嚼器官の役割  
木本克彦  
(第 42 回 神奈川歯科大学総会、2008 年 12 月 6 日 横須賀)
12. 電子スピン共鳴 (ESR) を用いた咬合干渉調整の脳内酸化ストレスの評価  
池田龍典、吉野文彦、堀 紀雄、小林 杏、吉田彩佳、大野晃教、桑原淳之、半澤栄一、木本克彦、李 昌一、豊田 實  
(第 12 回 日本補綴歯科学会 西関東支部、2009 年 1 月 25 日 横浜)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]