

自己評価報告書

平成23年 5月 1日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20592420

研究課題名 (和文) 小児期の歯の喪失による慢性ストレスが海馬に及ぼす影響

研究課題名 (英文) Effects of tooth loss (chronic stress) in child age on the hippocampus

研究代表者 飯沼 光生 (IINUMA MITSUO)

朝日大学歯学部口腔構造機能発育学講座小児歯科学分野 准教授

研究者番号：70184364

研究分野：小児歯科学

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：歯の喪失、ストレス、海馬、老化促進マウス

1. 研究計画の概要

小児期に歯を喪失した場合、顎骨の成長抑制や顎変形症が生じるなど口腔機能、形態に障害が生じること、さらに全身的にも知能や情動に影響を及ぼすという報告はある。同様に老年期に歯を抜いた場合、全身的に影響を及ぼすという報告はある。しかしこれらは小児期、老年期に抜歯し、その直後のみをみたものであって、長期間歯がない状態ではどうなるかの報告はない。

そこで老化促進モデルマウス (SAMP-8) を用い、離乳直後に抜歯し、その後若齢期、成年期、老年期まで臼歯がない状態で飼育し、中枢とくに海馬に及ぼす影響を調べる。具体的には歯の喪失によるストレスの有無を調べるための血中コルチコステロン濃度測定、海馬機能の代表としての空間認知能を調べるための Morris 水迷路テスト、海馬神経細胞数の測定のための Nissl 染色、細胞新生測定のための免疫組織染色、細胞数の変化がストレスによる影響であることを明らかにするためグルココルチコイド受容体陽性細胞数測定、グルココルチコイド mRNA signal 発現数を測定する。

2. 研究の進捗状況

老化促進マウスを用いて、離乳直後の生後4週で上顎左右側臼歯を抜歯し (抜歯群)、そのまま成年期 (抜歯後4か月)、老年期 (抜歯後8か月) まで飼育した。その結果

(1) 血中コルチコステロン濃度を抜歯後9日、4か月、8か月に測定した。その結果、成年期、老年期のマウスではコントロール群に比べ、抜歯群の方が有意に上昇していた。

(2) 空間認知能を調べるため、Morris 水迷路テストを行った。その結果、成年期、老年期のマウスではコントロール群に比べ、抜歯群の方が記憶能が劣っていた。

(3) 海馬神経細胞数を測定した。その結果、成年期、老年期のマウスではコントロール群に比べ抜歯群の方が細胞数が少なかった。

(4) BrdU陽性細胞数を測定した結果、老年期のマウスの CA1 と DG 領域では BrdU陽性細胞数がコントロール群に比べ抜歯群の方が優位に減少していた。

これらの結果より老齢期のマウスではもともと高い血中のGC濃度が歯の喪失のストレスでさらに上昇し、空間認知脳が低下することが示唆された。

次に、小児期に歯を喪失した場合と、老年期になってから歯を喪失した場合の老年期の中枢に及ぼす影響を比較した。老化促進モデルマウス（SAMP-8）を生後3週で抜歯した場合と生後8カ月で抜歯した場合を比較した。その結果

（1）血中グルココルチコイド濃度は老化に伴い濃度は上昇するが、抜歯時期による有意な差は認められなかった。

（2）空間認知能は老化に伴い悪化するが、若年期に抜歯した方が老年期に抜歯したものより有意に劣っていた。

（3）海馬神経細胞数は老化に伴い減少するが、若年期に抜歯した方が老年期に抜歯したものより海馬CA1、CA3領域で神経細胞数が有意に少なかった。

これらのことより若齢期に歯を喪失し長期にわたって歯がない状態のほうが老齢期になって歯を喪失した場合より中枢への影響が大きいことが示唆された。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

（理由）コルチコステロン濃度、水迷路テスト、海馬神経細胞数の測定、BrdU陽性細胞数の測定はほぼ終了したが、グルココルチコイド受容体陽性細胞、グルココルチコイドmRNASignal発現数の染色はうまくいかなかったため、方向を変えて抜歯時期を若齢期と老齢期にしての比較検討を昨年度より行っている。

4. 今後の研究の推進方策

今年度は前年度の続きとして神経細胞の喪失に対し、代償的に働くといわれているグリア細胞の一種でアストロサイトのマーカーであるGFAP陽性細胞と新生細胞BrdUで検討する予定である。

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）

M. Iinuma, Y. Hioki, C. Kurata, Y. Ichihashi, Y. Tamura and K. Kubo: Effects of early tooth extractions on hippocampal GFAP-positive cells in aged senescence-accelerated mice: *Pediatric Dental Journal*: 20, 158-164, 2010. 査読有（優秀論文賞受賞）
Y. Hioki, M. Iinuma, C. Kurata, Y. Ichihashi, Y. Tamura and K. Kubo: Effects of early loss on the hippocampus in senescence-accelerated mice: *Pediatric Dental Journal*: 19, 196-205, 2009. 査読有（優秀論文賞受賞）

〔学会発表〕（計4件）

K. Kurata, Y. Tamura, M. Iinuma, Y. Ichihashi and K. Kubo: Prolonged toothless condition progresses aging processes in the hippocampus: 88th IADR Meeting: 2010年7月15日バルセロナ（スペイン）

三宅秀和、田村康夫、飯沼光生他6名、3番目:咬合不全ストレスが視床下部室傍核の活性に与える影響:第169回岐阜歯科学会例会:2011年2月19日岐阜

M. Iinuma, Y. Hioki, Y. Ichihashi, Y. Tamura and K. Kubo: Effects of tooth extractions on hippocampus in senescence-accelerated mice:第22回国際小児歯科学会:2009年6月12日ミュンヘン、ドイツ。

M. Iinuma, C. Kurata, Y. Ichihashi, Y. Tamura, K. Kubo and M. Onozuka: Long-lasting toothless condition progresses aging processes in the hippocampus:第32回日本神経科学大会:2009年9月12日名古屋