

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09990

研究課題名（和文）咬合不調和によるIL-1 β がアルツハイマー病を発症させる新規分子メカニズムの解明研究課題名（英文）The mechanism of Alzheimer disease development induced by IL-1 β during occlusal disharmony

研究代表者

鍛冶屋 浩 (Kajiya, Hiroshi)

福岡歯科大学・口腔歯学部・准教授

研究者番号：80177378

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：咬合不調和は、中枢神経における神経伝達物質の放出にも影響を与えることが報告されている。しかしながら、咬合不調和が認知能力に対してどのような影響を与えるか明らかではない。我々は咬合性不調和が認知能にどのような影響を与えるか、さらに認知症誘発物質の発現が関与するか、アルツハイマー型認知症(AD)モデルマウスを用いて調べた。過剰咬合負荷は2ヶ月齢ADモデルマウスの認知能を一過性に低下させ、同時にADの発症関連分子の発現を持続的に増加させた。同時に、アミロイド β の排泄分子の発現が一過性に増加した。以上より、咬合不調和はAD発症誘発の1つのリスクファクターになり得る可能性があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の超高齢者社会ではオーラルフレイル進行を防止し、口腔の健康寿命を保持し、全身の健康寿命を最大限に維持するかが社会的に重要な課題である。我々は、「調和のとれた咬合機能がどのような分子メカニズムで認知能の正常化維持に関わり、全身の健康寿命の保持を導くか明らかにする」をこと目標とし、研究を継続してきた。本課題の結果は、過剰咬合による咬合不調和状態であるとアルツハイマー発症誘発物質の発現増加を伴って、認知症の発症リスクが増大することが明らかになった。従って、口腔の健康寿命の維持のために調和のとれた咬合支持の重要性が科学的に実証でき、社会に発信・啓蒙できる学術的な結果が得られたと考えている。

研究成果の概要（英文）：It has been reported that occlusal disharmony also affects the release of neurotransmitters in the central nervous system. However, it is unclear how occlusal disharmony affects cognitive ability. We investigated how occlusal disharmony affects cognitive ability and whether it is involved in the expression of dementia-inducing substances using Alzheimer's disease (AD) model mice.

Excessive occlusal load transiently reduced the cognitive ability of 2-month-old AD model mice, and at the same time, sustained an increase in the expression of molecules related to the initiation of AD. At the same time, the expression of amyloid beta excretion molecules transiently increased. From the above, it was thought that occlusal disharmony could be a risk factor for inducing the onset of AD.

研究分野：細胞分子生物学

キーワード：アルツハイマー型認知症 咬合不調和 軽度認知障害 アミロイド β リン酸化タウ

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は、咬合不調和と顎骨の骨代謝の分子メカニズムの解明に関して現在までに研究に取り組んできている。過剰咬合による咬合不調和は、歯周組織から IL-1 や CCL-2 等の液性生理活性因子が放出され、これら因子により破骨細胞が形成・活性化され歯槽骨が吸収されることについていくつか論文を発表している。咬合不調和はオーラルフレイルが進行した高齢者に多く、顎関節不全や口腔感覚異常など顎顔面領域への弊害ばかりでなく、ストレス性変調や交感神経活動の亢進など全身的な異常が誘発されることが臨床的にも数多く報告されている。しかしながら、この咬合と認知能の活性化・維持と相関性に関して、詳細な分子メカニズムに基づく医学的根拠が乏しいのが現状である。従って、現在の超高齢者社会において、どの様にしてオーラルフレイル進行を防止し、口腔の健康寿命を保持し、全身の健康寿命を最大限に維持するかが社会的に重要な課題である。

2. 研究の目的

そこで、我々は、「調和のとれた咬合機能がどのような分子メカニズムで認知能の正常化維持に関わり、全身の健康寿命の保持を導くか明らかにする」を最終的目標とし、咬合不調和による認知能への影響について解明することを第一段階とした。この結果、2ヶ月齢(成人相当)の野生型マウスの認知能は咬合不調和により12ヶ月齢(老齢相当)の認知能レベルまで低下した。同時に、記憶の定着・回想に関わる海馬領域において、アルツハイマー症の発症関連物質の Amyloid や Tau 等の発現が急激に増加することも見いだして論文作成中である。

そこで、咬合不調和がこの発症に関与するか、咬合不調和により誘発される歯周組織由来の体液性因子、特に IL1- が直接、間接的な関与して発症による認知能低下を惹起するという医学的実証について、その分子メカニズムを詳細に明らかにすることを目的とした。本研究課題が解明出来れば、認知症の発症のリスク軽減とその予防法の確立への手がかりとなり、同時に口腔の健康寿命の維持ために調和のとれた咬合維持の重要性を医学的に実証し、社会に発信・啓蒙することができ、学術的独創性の高い結果になる。

3. 研究の方法

既に西道らにより作成されたアルツハイマー型認知症モデルマウス (C57BL/6-App;Saido, 2014)を理化学研究所から供与し既に飼育・交配させており、この動物を用い実験を行う。モデルマウスを吸入麻酔にて無痛状態にし、sham 手術によるコントロール群とスーパーボンドにて上顎臼歯にワイヤー(1mm)接着に過剰咬合による咬合不調和群を作成する。本研究ではアルツハイマー発症による異常行動が誘発される前段階 MCI(4-5ヶ月齢)を中心にその前の正常時(2ヶ月齢)、及び発症後(6ヶ月齢以降)の3タイムポイントにおいて解析した。in vivo 実験において、上記モデルマウスを用いてコントロール群、咬合不調和群の2群に分けて、行動科学試験を用い認知能の評価を行う。行動科学試験は、短期記憶の評価として新規物質探索試験と社会性や長期認知能の評価として8方向性放射状迷路試験を行った。さらに、上記モデルマウスの海馬を回収後、認知能低下関連分子アミロイドβ、タウ(Tau)、および関連酵素の発現変化の解析を行った。

4. 研究成果

2ヶ月齢、及び4ヶ月齢のモデルマウスに過剰咬合負荷による咬合不調和状態にすると負荷を与えてから1週間後に血清と海馬での IL1- の発現が劇的に増加したが、6ヶ月齢の

モデルマウスでは過剰咬合の影響は認められなかった。さらに、2ヶ月齢では負荷4週後にほぼ負荷前の値にまで減少したが、4ヶ月齢では持続的な増加が続いた。

また、2ヶ月齢、及び4ヶ月齢のモデルマウスでは、咬合不調和負荷の1週間後に認知症誘発関連物質(Amyloid- β (1-42)とリン酸化タウ等)の発現レベルが有意に上昇したが、6ヶ月齢のモデルマウスでは過剰咬合の影響は認められなかった。2ヶ月齢のモデルマウスでは咬合不調和状態により認知症誘発因子のクリアランスタンパク質の発現が段階的に増加したが、4ヶ月齢のモデルマウスでは有意な増加はなかった。さらに、2ヶ月齢のモデルマウスの社会的および長期的な認知能は、咬合不調和状態1週間後に6ヶ月齢のモデルマウスのレベル近くまで一時的に低下し、認知抑制因子除去タンパク質の発現を伴って基礎レベル近くまで減少した。

咬合不調和によって誘発されるインターロイキン-1の発現は、アミロイド- β やリン酸化タウなどの認知抑制分子の蓄積に関与し、それらの認知症発症前ではクリアランスタンパク質を活性化し一過性認知症を予防するが、MCI状態になるとより認知症誘発の危険因子として働く可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shin M, Matsushima A, Kajiya H, Okamoto F, Ogata K, Oka K, Ohshima H, Bartlett JD, Okabe K.	4. 巻 131
2. 論文標題 Conditional knockout of transient receptor potential melastatin 7 in the enamel epithelium: Effects on enamel formation.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European journal of oral sciences	6. 最初と最後の頁 e12920
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/eos.12920.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shin M, Mori S, Mizoguchi T, Arai A, Kajiya H, Okamoto F, Bartlett JD, Matsushita M, Udagawa N, Okabe K	4. 巻 166
2. 論文標題 Mesenchymal cell TRPM7 expression is required for bone formation via the regulation of chondrogenesis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 116579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2022.116579.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeshiba M, Kajiya H*, Tsutsumi T, Migita K, Goto-T K, Kono Y, Tsuzuki T, Ohno J.	4. 巻 594
2. 論文標題 Occlusal disharmony transiently decrease cognition via cognitive suppressor molecules and partially restores cognitive ability via clearance molecules.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 74-80
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.01.048.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagi T, Kajiya H*, Fujisaki S, Maeshiba M, Yanagi-S A, Yamamoto-M N, Kakura K, Kido H, Ohno J.	4. 巻 18
2. 論文標題 Three-dimensional spheroids of dedifferentiated fat cells enhance bone regeneration.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regen Ther.	6. 最初と最後の頁 472-479
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reth.2021.10.004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前芝宗尚、鍛冶屋浩、堤貴司、右田啓介、後藤加寿子、河野祐里、江頭敬、都築尊、大野純
2. 発表標題 認知症における危険因子としての咬合不正の影響
3. 学会等名 第100回日本生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤崎誠一、鍛冶屋浩、柳束、加倉加恵、城戸寛史、大野純、
2. 発表標題 脂肪由来幹細胞とフィブリンゲルを用いたインプラント周囲骨再建法の探索
3. 学会等名 第22回日本再生医療会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Maeshuba M, Kajiya H, Tsutsumi T, Goto-T K, Okamoto F, Okabe K, Tsuzuki T, Ohno J
2. 発表標題 Occlusal Disharmony Decreases Cognition via Cognitive Suppressor Molecules
3. 学会等名 第99回日本生理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河野祐里、鍛冶屋、前芝宗尚、安永まどか、岡部幸司、玉置幸雄、大野純
2. 発表標題 歯根膜幹細胞の分化誘導とメカニカルストレス(MS)との相関性
3. 学会等名 第48回福岡歯科大学学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大城希美子、鍛冶屋浩、吉永泰周、山本南奈、有田晴一、笠孝成、高瀬稔、丸尾直樹、長岡良礼、岡本富士雄、岡部幸司、坂上竜資
2. 発表標題 Toll-like receptor 2刺激は酸化LDL受容体発現を上昇させ破骨細胞形成を促進する
3. 学会等名 第48回福岡歯科大学学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 低酸素環境の歯根膜細胞より産生される炎症性サイトカインがアル ツハイマー病の病因因子産生に与える影響の解析
2. 発表標題 堤貴司、鍛冶屋浩、前芝宗尚、後藤加寿子、岡部幸司
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤崎誠一、鍛冶屋浩、柳束、後藤加寿子、加倉加恵、岡部幸司、城戸寛史
2. 発表標題 脱分化脂肪 (DFAT) 細胞を利用した下顎骨細胞再生作用
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田寛之、鍛冶屋浩、小俣康徳、北條宏徳、鄭雄一、岡部幸司、宮本健史、田中栄
2. 発表標題 関節リウマチにおける関節破壊機序
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大野 純 (Ohno Jun) (10152208)	福岡歯科大学・口腔歯学部・教授 (37114)	
研究分担者	都築 尊 (Tsuzuki Takashi) (70330967)	福岡歯科大学・口腔歯学部・教授 (37114)	
研究分担者	前芝 宗尚 (Maeshiba Munehisa) (90964338)	福岡歯科大学・口腔歯学部・助教 (37114)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------