

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：37114

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21005

研究課題名(和文) 義歯装着による粘膜刺激が認知能低下を予防する新規分子機序の解明

研究課題名(英文) New molecular mechanism of maintain cognitive ability induced by sensory input in oral mucosa wearing with denture

研究代表者

前芝 宗尚 (Maeshiba, Munehisa)

福岡歯科大学・口腔歯学部・助教

研究者番号：90964338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：抜歯を行うことで、アルツハイマー病モデルマウスは抜歯後2ヶ月および4ヶ月では行動試験で認知能力が低下したが、6ヶ月は変化はなかった。AD関連分子の陽性細胞を増加させた。さらに、抜歯後2ヶ月および4ヶ月の海馬におけるAD関連タンパク質の発現が、抜歯後4ヶ月の海馬のCA3におけるp-Tauの陽性細胞を、非抜歯のコントロールと比較して優位に増加することを解明した。また、in vivo実験では、咬合支持回復により、2ヶ月齢、4ヶ月齢において行動科学試験を用い認知能の評価を行ったところ、わずかに回復傾向にあった。6ヶ月齢以降において変化はなかった。in vitro実験においても同じ傾向であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、咀嚼、嚥下、及び咬合などの口腔機能の口腔医学的な正常の維持により、認知能低下の予防や改善されることが、臨床の現場で明らかになって来ている。その発症機序とリスク排除に関する明確な医学的検証は必須となっている。認知症の中で最も発症率が高いのはアルツハイマー型認知症であり、発症経路としては、アミロイドが蓄積されること、同時に異常リン酸化されたタウタンパク質により誘発されることが報告されている。しかし、具体的な治療法はなく、認知症の発症前の段階の軽度認知障害(MCI)での危険・増悪因子を医学的根拠に基づいての排除し認知症の予防や進行の遅延の方法を医学的根拠に基づいて確立することが考えられる。

研究成果の概要(英文)： Alzheimer model mice (APPKI(3)) using eight-arm radial test (ERMT), but not at 6months in APPKI(3) mice. The tooth loss upregulated the positive cells of AD-related molecules (amyloid-beta, p-tau in trigeminal mesencephalic nucleus (Vmes)) in APPKI(3) mice, but not in locus coeruleus (LC). The extraction also upregulated the remarked expression of AD-related proteins in hippocampus at 2 and 4 months after extraction compared with control in APPKI(3) mice. Furthermore, the tooth loss dominantly upregulated the positive cells of p-Tau in CA3 of hippocampus at 4 month after extraction compared with control (non-extraction) in APPKI(3) mice. In the in vivo experiments, the recovery of occlusal support resulted in a slight recovery trend in cognitive performance at 2 and 4 months of age using behavioural science tests; there was no change after 6 months of age; the same trend was observed in the in vitro experiments.

研究分野：歯科

キーワード：アルツハイマー型認知症 口腔粘膜 義歯装着 咬合感覚入力

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会に突入した我が国で、現在約 500 万人と想定されている認知症患者に対して効果がある治療法の指針が出来ない現在において、その発症リスクの排除を含めた予防法の確立が急務な重要課題である。近年、咀嚼、嚥下、及び咬合などの口腔機能の口腔医学的な正常の維持により、認知能低下の予防や改善されることが、臨床の現場で明らかになって来ており、よりよい予防法の探索と並行して、その発症機序とそのリスク排除に関する明確な医学的検証を示すは必須となっている。認知症の中で最も発症率が高いのはアルツハイマー型認知症(AD)であり、発症経路としては、アミロイド (A β)が蓄積されることによる老人斑形成や、同時に、異常リン酸化されたタウタンパク質により誘発されることが報告されている。しかしながら、具体的な治療法はなく、認知症の発症前の段階の軽度認知障害(MCI)での危険・増悪因子を医学的根拠に基づいての排除し認知症の予防や進行の遅延の方法を医学的根拠に基づいて確立することが急務である。

近年、マウスにおいて歯の喪失により三叉神経中脳路核にて A β が蓄積をされ、最終的に海馬における神経変性を介し認知能が低下することが報告されている (Goto, 2020)。

また、高齢者で歯の喪失後、義歯を装着しないと認知症発症リスクが約 1.9 倍になると報告がある(Kugimiya, 2019)。さらに、無歯顎に近い状態でも、義歯を常時装着して正常咬合を維持すると、認知症の発症リスクを 4 割抑制できる可能性があることが明らかになっている (Yamamoto, 2017)。しかしながら、これら歯の喪失に伴う認知能低下のエビデンスの報告があるが、喪失後の咬合支持の回復による認知能維持の効果と発症リスクの軽減に関する機序に関しては未だ明確な医学的実証を示した知見は見当たらない。さらに、義歯による咬合支持回復は、歯根膜からの感覚入力の代わりに口腔粘膜から 触圧覚の三叉神経から感覚入力が補っていると推測されるが、どの様な機序により発症リスクを軽減するか全く不明である。

2. 研究の目的

超高齢化社会に突入した我が国において、認知症は、健康問題だけでなく、大きな医療費や介護などを含め大きな社会問題となっている。近年、歯を喪失した場合、口腔機能の低下、社会性の低下、口腔保健の QOL の低下などに関与していると共に、認知能が低下することが報告されている。しかしながら、義歯による咬合支持により認知症の発症リスクを軽減する可能という報告はあるものの、未だこの機序を含めて明確な医学的実証を示すまでに至っていない。さらに、この咬合支持回復は、歯根膜に代わる口腔粘膜からの感覚入力などの様にして補っているか全く不明である。本研究はアルツハイマー型認知症モデルマウスを用い、歯の喪失後の咬合支持回復と認知能維持の相関を明確にし、アルツハイマー病発症リスクを特に軽度認知症障害時に予防・軽減する方法を提案することを目的とした。

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、この動物を用いて実験を行う。モデルマウスを吸入麻酔にて無痛状態にした後、sham 手術したコントロール群、上顎臼歯を抜歯した群、抜歯 2 週間後にスーパーボンドにて下顎臼歯にワイヤー (1mm)を接着した咬合支持回復群を作成した。本研究では 2 ヶ月齢にて抜歯後、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の MCI の時期(4-5 ヶ月齢)を中心として、その前の正常時(2 ヶ月齢)、及び発症後 (6 ヶ月齢以降)の 3 つタイムポイントのモデルマウスを使用して解析した。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、抜歯群、抜歯後咬合支持回復群の 3 群に分けて、行動科学試験を用い認知能の評価を行った。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、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行動試験後に脳組織を回収し海

馬を中心とする脳切片を作成し、認知能低下関連分子アミロイドβ、タウ(Tau)、及び関連酵素の発現変化の解析を行った。

4．研究成果

抜歯を行うことで、アルツハイマー病モデルマウスの認知能は抜歯後2ヶ月および4ヶ月において低下したが、6ヶ月では抜歯の有無による影響はなかった。抜歯後の月齢と共に三叉神経中脳路核(Vmes)でのAD誘発関連分子(アミロイドβ、及びp-tau)の陽性細胞が増加したが、海馬と連絡を持つ青斑核(LC)における陽性細胞は認められなかった。また、抜歯後2ヶ月および4ヶ月以降で海馬におけるAD誘発関連分子の発現が有意に増加した。特に抜歯後2ヶ月および4ヶ月で海馬のCA3におけるp-Tauの陽性細胞の発現が劇的に増加した。さらに、咬合支持を回復させると抜歯後2ヶ月においてわずかにAD誘発関連分子が減少したが、4ヶ月ではむしろ発現が持続した。さらに、抜歯後2ヶ月および4ヶ月時に回復させると、低下した認知能がわずかに回復する傾向だったが、6ヶ月以降の咬合支持の回復は既に低下している認知能の回復傾向は認められなかった。以上の結果より、MICも含めたAD発症以前における咬合支持の回復は、AD誘発関連分子の発現を低下させ認知能の回復に導く可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0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 The impacts of occlusal disharmony as a risk factor on dementia
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前芝 宗尚, 堤 貴司, 後藤 加寿子, 西村 朋子, 吉田 兼義, 中 四良, 都築 尊
2. 発表標題 過剰咬合による認知機能の抑制効果について
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第132回学術大会 - 設立90周年記念大会 -
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前芝 宗尚, 鍛冶屋 浩, 後藤 加寿子, 江頭 敬, 河野 祐理, 北條 朋子
2. 発表標題 咬合不調和によって誘発される認知能の抑制作用
3. 学会等名 第65回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Munehisa Maeshuba, Hiroshi Kajiya, Keisuke Migita, Kazuko Goto-T, Kei Egashira, Tsugumi Fujita, Takashi Tsuzuki
2. 発表標題 Tooth loss upregulated the expression of phosphorylated tau in hippocampus and suppressed cognitive ability in Alzheimer's model mice.
3. 学会等名 第101回日本生理学会大会
4. 発表年 2024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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------