

平成30年6月25日現在

機関番号：23903

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15712

研究課題名(和文)咀嚼機能低下に起因する認知症発症の分子機構解明に関する先駆的研究

研究課題名(英文) Study on mastication dysfunction-induced memory impairment

研究代表者

道川 誠 (Michikawa, Makoto)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40270912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、食事の欧米化や液体タイプの食事などが広がるにつれ、咀嚼の絶対量が低下する傾向にある。一方、歯の欠損あるいは咀嚼機能低下が、アルツハイマー病発症に関連することが疫学研究で報告されており、咀嚼機能低下と認知機能障害との関連が指摘されている。しかし、両者を結ぶ因果関係の分子基盤は不明である。本研究では、咀嚼機能低下を引き起こす2つの病態・原因として、歯の欠損ならびに粉末食・液状食(リキッドダイエット)を取り上げ、これらが記憶・学習機能へ及ぼす影響を分子メカニズムを含めて動物モデルを用いて明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The relationship between teeth loss or mastication dysfunction and dementia including Alzheimer's disease has been reported. However, the molecular mechanism underlying these remain unknown. In this study we have examined teeth loss-induced and mastication dysfunction-induced memory impairment using mice and identified the mechanisms.

研究分野：生化学

キーワード：認知症 歯牙欠損 咀嚼機能低下 BDNF

## 1. 研究開始当初の背景

近年、食事の欧米化や液体タイプの食事などが広がるにつれ、咀嚼の絶対量が低下する傾向にある。一方、歯の欠損あるいはリキッドダイエットが、アルツハイマー病発症に関連することが疫学研究で指摘されている。例えば、●咀嚼機能低下と認知機能障害との関連では、残存歯数の減少や咀嚼の低下が認知症発症や認知機能低下を招く(Stein P.S. et al, J Am Dent Assoc, 2007; Miura H. et al, J Oral Rehabil, 2003)、ガムを噛むことで記憶能力を高め、咀嚼により海馬・前頭前野が活性化される(Hirano Y. et al, Neurosci Lett, 2008)等多数の報告がある。

●さらに、咬合不全はマウスの認知機能低下や海馬神経細胞数の減少を引き起こすとされる(Kubo K.Y. et al, Neurosci Lett, 2007)。●これらの結果は、アルツハイマー病に「歯の喪失」と、その結果として「咀嚼低下」が関わると推察させるが、咀嚼低下が、どのようなカスケード・分子機構によって脳の高次機能や海馬神経細胞数に影響しているかは不明である。

●申請者は、国立長寿医療研究センター・アルツハイマー病研究部室長・部長として17年間、一昨年度から名古屋市立大学に移り、アルツハイマー病の発症機構解明の研究に従事してきた。本研究では、その経験を生かし、歯学領域の研究者と密接な協力のもと「咀嚼機能低下とアルツハイマー病分子病態」との関連を分子レベルで解明する。

## 2. 研究の目的

●咀嚼機能低下・歯の欠損とアルツハイマー病との関連が、複数の疫学研究によって指摘されている。しかしながら、両者を結び因果関係の分子基盤は不明である。本研究では、咀嚼機能低下を引き起こす2つの病態・原因として、歯の欠損ならびに液体食(キッドダイエット)を取り上げ、これらがアルツハイマー病分子病態および記憶・学習機能へ及ぼす影響を動物モデルを用いて明らかにする

●本研究により、口腔から脳への機能的な経路が明らかになる(学術的貢献)。また、アルツハイマー病の発症予防や症状緩和に、歯科治療や食生活の改善(咀嚼すること)咀嚼リハビリテーション等で貢献できる可能性を示せる(歯学的・社会的意義)。

## 3. 研究の方法

●野生型ならびにアルツハイマー病モデルマウス(APP-Tg)に、(1)抜歯による歯の欠損および、(2)リキッドダイエット飼育により2通りの咀嚼機能低下マウスモデルを作る。3ヶ月

後に認知機能試験、脳の生化学解析、並びに脳の病理学的解析を行い、咀嚼機能低下が認知機能、アルツハイマー病分子病態ならびに、神経細胞機能に及ぼす影響を解析する。

●上記モデルにおいて口腔から脳への機能経路を同定する。方法は、三叉神経枝を下顎中枢側で切断し、認知機能試験、脳の生化学的・病理学的解析を行い、咀嚼機能低下マウスと同様の変化を確認する。更に、三叉神経の上行路にある複数の神経核や海馬神経細胞の解析を逆行性ラベリングや細胞染色法で評価し、それらの経路の伝達を担う神経伝達物質量を脳の部位別に解析する

## 4. 研究成果

歯周病の病態を主に慢性炎症としてとらえており、その面から研究をしているが、慢性炎症を認めない「歯牙欠損」や「液体食」とアルツハイマー病分子病態についても検討を加えてきた。その結果、1) 臼歯を抜歯したマウスでは、行動試験により明らかな認知機能低下がみられた。2) しかし、歯周病罹患マウスで認められた脳内Ab沈着の増悪は認めなかった。また、3) 海馬のCA1, CA3領域の神経細胞脱落を認めた(Oue et al, Gerodontology, 2015; Oue et al, BMC Neurosci. 2016)。

一方、液状食で飼育したマウスでは、4) 認知機能障害が認められた。5) また、海馬CA1, CA3領域の神経細胞脱落が見られた。6) 更に、海馬におけるBDNFの増加とその受容体であるTrkBのレベルの低下が見られ、7) そのシグナルカスケードの下流にある活性化Erk1/2レベルの低下が見られた(Okihara H, et al, J Neurosci Res, 92(8):1010-1017, 2014)。また咀嚼機能を低下させたマウスでも同様に認知機能低下と脳内のBDNFカスケードの低下が起こることを確認した(Ogawa et al, J Neurosci Res, in press, 2018)。

道川らが明らかにしたように、歯周病は慢性炎症が脳内に波及し、炎症反応によって脳内Aβ産生増加、サイトカインレベルの上昇を来し、結果としてAβ沈着の増加、脳内炎症の増強によってアルツハイマー病分子病態を促進させる(Aging Mech Dis, in press, 2018)が、歯牙欠損や液体食摂取による咀嚼機能低下は、アルツハイマー病分子病態には影響せず、何らかのメカニズムによりBDNFカスケードを障害し、その結果、海馬神経細胞数の低下を誘発して認知機能障害を来す可能性があると考えられる。この場合でもアルツハイマー病の発症閾値を低下させるため、

アルツハイマー病のリスクになると考えられる。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

1. Sayuri Higaki, Masashi Muramatsu, Akio Matsuda, Kenji Matsumoto, Jun-ichi Satoh, Makoto Michikawa, Shumpei Niida. Defensive effect of microRNA-200b/c against amyloid-beta peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models. *PLoS One*, in press, 2018.

2. Ogawa, Takuya; Okihara, Hidemasa; Kokai, Satoshi; Abe, Yasunori; Karin Harumi, Uchima Koecklin; Makiguchi, Mio; Kato, Chiho; Yabushita, Tadachika; Michikawa, Makoto; Ono, Takashi.

Nasal obstruction during adolescence induces memory/learning impairments associated with BDNF/TrkB signaling pathway hypofunction and high corticosterone level. *J Neurosci Res*, in press. 2018.

3. Hosihkawa M, Yokoyama S, Hisa H, Michikawa M, Ito J-I. FGF2 enhances generation of ApoE-containing HDL along with FGF1 in rat astrocytes under oxidative stress. *J Brain and Neurosci Res*, 2: 002, 2018.

4. Zui Zhanga, Yoshiko Takeda-Uchimuraa, Tahmina Foyeza, Shiori Ohtake-Niimia, Narentuyaa, Hiroyasu Akatsu, Kazuchika Nishitsuji, Michikawa M, Tony Wyss-Coray, Kenji Kadomatsu, and Kenji Uchimura. Deficiency of a sulfotransferase for sialic acidmodified glycans mitigates Alzheimer's pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017

5. Yosuke Takeda, Hiroshi Oue, Shinsuke Okada, Akira Kawano, Katsunori Koretake, Makoto Michikawa, Yasumasa Akagawa and Kazuhiro Tsuga.

Molar loss and powder diet leads to memory deficit and modifies the mRNA expression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus of adult mice. *BM C Neurosci*, 17:81, 2017

6. Naoyuki Ishida, Yuichi Ishihara, Kazuto Ishida, Hiroyuki Tada, Yoshiko Funaki-Kato, Makoto Hagiwara, Taslima Ferdous,

Mohammad Abdullah, Akio Mitani, Makoto Michikawa, Kenji Matsushita

Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *njp Aging Mech Dis*, in press, 2018.

7. Nunome M, Enomoto H, Abdullah M, Gong JS, Jung CG, Kamijima M, Michikawa M.

Effects of overexpression of lipoprotein lipase (LPL) on A $\beta$  burden and memory function in LPL and APP-double-transgenic mice. *J System Integr Neurosci*, in press, 2018.

8. Ko M, Hattori T, Abdullah M, Gong JS, Yamane T, Michikawa M.

Phosphatidylcholine protects neurons from toxic effects of amyloid beta-protein in culture. *Brain Res*, 1642: 376-383, 2016.

9. Sano O, Tsujita M, Shimizu Y, Kato R, Kobayashi A, Kioka N, Remaley AT, Michikawa M, Ueda K, and Matsuo M.

ABCG1 and ABCG4 suppress g-secretase activity and amyloid  $\beta$  production. *PLoS ONE*, 11(5): e0155400, 2016.

10. Abdullah M, Takase H, Nunome M, Enomoto H, Ito J-I, Gong J-S, and Michikawa M. A $\beta$  reduces exosome release from astrocytes by enhancing JNK phosphorylation. *J Alzheimer Dis*, 53: 1433-1441, 2016.

11. Gong J-S, Abdullah M, Nunome M, Enomoto H, Ito J and Michikawa M.

Memantine prevents A $\beta$ -induced neuronal death in vitro. *Glob Vaccines Immunol*, 1(1): 14-18, 2016

12. Oue, H, Miyamoto, Y, Koretake, K, Okada, S, Doi, K, Jung, C.-G, Michikawa, M, Akagawa, Y. Tooth loss might not alter molecular pathogenesis in an aged transgenic Alzheimer's disease model mouse. *Gerontology* 33(3): 308-14, 2016.

13. Fuwa, D, Fukuda, M, Ogiyama, Y, Sato, R, Mizuno, M, Miura, T, Abe-Dohmae, Michikawa, M, Kobori, H, Ohte, N. Addition of hydrochlorothiazide to angiotensin

receptor blocker therapy can achieve a lower sodium balance with no acceleration of intrarenal renin angiotensin system in patients with chronic kidney disease. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2016, in press.

〔雑誌論文〕(計 13 件)

〔学会発表〕(計 15 件)

〔図書〕(計 1 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

道川 誠 (MICHIKAWA, Makoto)  
名古屋市立大学大学院医学研究科・教授  
研究者番号：40270912

### (2)研究分担者

小野 卓 (ONO, Takashi)  
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授  
研究者番号：30221857

### (3)研究分担者

赤川安正 (AKAGAWA, Yasumasa)  
奥羽大学・歯学部・教授  
研究者番号：00127599

### (4)研究分担者

大上 博史 (Oue, Hiroshi)  
広島大学大学院・医歯薬保健学研究員(歯)・助教  
研究者番号：70711307

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：

### (4)研究協力者

( )