

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10256

研究課題名(和文) 視床下部特異的SIRT1を指標とした脳・口腔関連の解明

研究課題名(英文) Brain-Oral Correlation Indexed by Hypothalamus-Specific SIRT1

研究代表者

山田 匡恵(古川匡恵)(Masae, Furukawa)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・口腔疾患研究部・外来研究員

研究者番号：90439456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、臼歯の喪失による咀嚼機能の低下が実験動物の脳、特に、視床下部や海馬への影響について分子生物学的、行動実験学的、免疫組織科学的に検討することである。具体的には、上顎第一臼歯を抜歯した若齢及び老齢マウスを飼育したところ、特に老齢マウスにおいて著しい認知機能の低下、運動機能の低下が確認され、また視床下部や海馬においても、脳内の炎症や老化を示すマーカーが上昇した。このことから、咀嚼機能の低下は脳の老化を誘導し、また認知機能の低下を示すことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、保有歯数と平均余命や寿命の関係が報告されているが、その因果関係や機序については全く明らかになっていなかった。本研究の結果から、咀嚼機能の低下により、認知機能が低下するだけでなく、脳内の老化の指標となるアストロサイトの増生が視床下部および海馬において見られた。これらのことにより、咀嚼が中枢神経の機能に非常に重要であり、認知機能にも影響を及ぼし、脳の老化を著しく誘導することが明らかとなった。脳の老化の抑制には臼歯による咀嚼機能の維持が重要であることが明らかとなった。

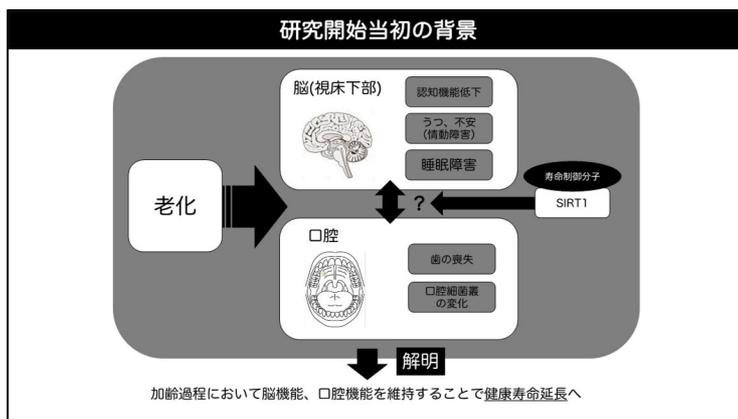
研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate the effects of masticatory dysfunction caused by the loss of molars on the brains of experimental animals, particularly on the hypothalamus and hippocampus, from a molecular biological, behavioral experimental, and immunohistological perspective. Specifically, we bred young and old mice whose maxillary first molars were extracted, and found that there was a marked decline in cognitive function and motor function, especially in aged mice. In addition, markers of inflammation and aging in the brain were increased in the hypothalamus and hippocampus. These findings indicate that the decline in masticatory function induces brain aging and cognitive decline.

研究分野：歯科学

キーワード：オーラルフレイル SIRT1 老化 海馬 視床下部 認知機能

1. 研究開始当初の背景

従来、保有歯数と平均余命や寿命の関係が報告されているが、その因果関係や機序については全くわかっていない。咀嚼は中枢神経の機能にも影響を及ぼし、その機能低下は認知機能の低下に関連する。加えて、咀嚼運動の刺激が満腹中枢を刺激する摂食が制御されるといった知見は、咀嚼機能を維持することで生活習慣病や老年病が予防できることが、間接的に寿命の延伸に寄与することを示唆するが、寿命の延伸に直接つながる機序は不明である。研究分担者の佐藤らは視床下部発現する SIRT1 が、マウスの老化を遅らせ、寿命を延伸することを明らかにしていることから、研究代表者は、歯の喪失と視床下部特異的な SIRT1 の関連性を明らかにすることにより、歯の喪失と老化、うつ、睡眠障害等との関連性が解明できるのではないかと考え、本研究を立案した。加えて、常在細菌叢が脳を含む全身の健康と関連すること、また歯の喪失は口腔細菌叢の組成にも変化を与える可能性が考えられることから、歯の喪失や口腔の老化と口腔常在細菌叢の関連性、さらには口腔細菌と SIRT1 の関連性を調べ、口腔細菌と老化・寿命の関係についても検討することにした。



2. 研究の目的

本研究は、歯の喪失による視床下部および海馬への影響について、同一の飼育環境で生育した若齢および老齢マウスの抜歯群と非抜歯群を用いて、歯の喪失と老化マーカーの発現との因果関係を明らかにすることを、免疫組織化学的および分子生物学的に解析することを目的としていた。

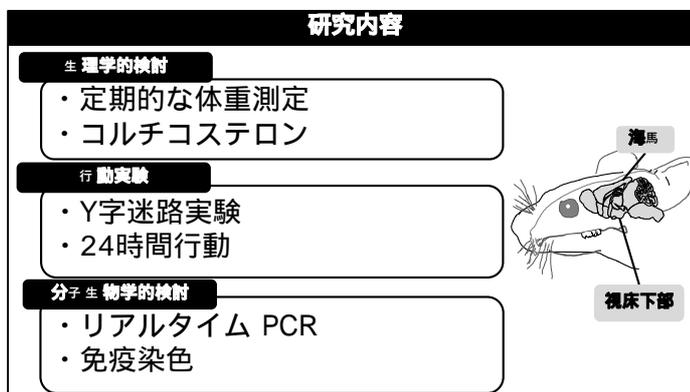
自律神経系の変化、とくにオーラルフレイルによって惹起されるうつ病や睡眠障害に関してのメカニズム、そして老化・寿命制御に関わる遺伝子 SIRT1 をはじめとする老化関連マーカーとの因果関係について明らかにする。上記の事を明らかにすることにより、超高齢社会に移行する日本において、老化と寿命に果たす老化機構の意義と将来展望を考察でき、自分の歯を残す重要性を啓発することが可能となる。

3. 研究の方法

若齢マウスと老齢マウスを飼育し、順化後、腹腔内麻酔を行い、臼歯の抜歯を行う。抜歯後 1～3 ヶ月飼育し、その間に定期的な体重測定および各種行動実験を行う。行動実験には、認知能力を評価する Y 迷路実験、運動協調性や疲労耐性を検討する Rotarod、24 時間の行動を検討する 24 時間ホームケージ実験を行う。

飼育期間終了後、視床下部および海馬をはじめとする各組織を回収する。また、回収した視床下部および海馬から RNA を抽出した後、老化関連マーカーなどの発現レベルを mRNA レベルで解析する。同時に、海馬での老化マーカーの発現を免疫染色で解析を行う。血液についても回収し、血清成分中の血糖値などについても解析する。

なお、対象として非抜歯の若齢および老齢マウスについても同様の実験を行い、それぞれの違いについて詳細に検討する。



4. 研究成果

本研究の結果、2つの大きな成果が得られた。

1. 若齢および老齢マウスの上顎第一臼歯抜歯後飼育し、脳内の老化マーカーの発現を明らかにした。

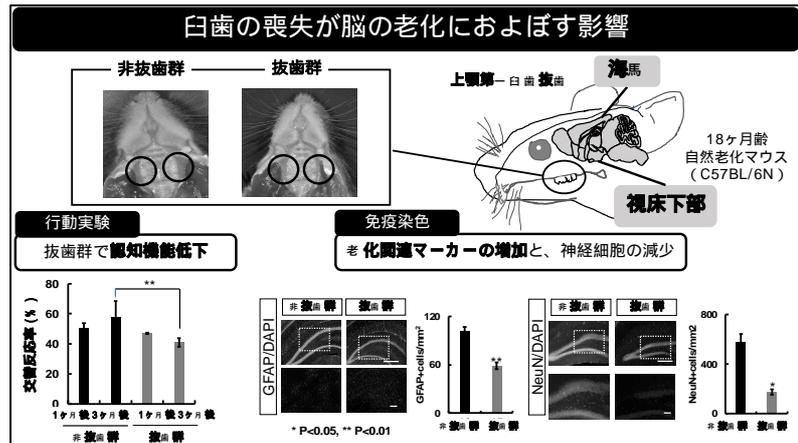
本研究では18月齢マウス(人間でいうところの約70歳)の上顎臼歯の抜歯を実施し、その後飼育し、各種老化マーカーの発現を検討した。結果として、視床下部および海馬において病的アストロサイトの増殖が見られた。臼歯の喪失により咀嚼機能が低下し、脳内にアストロサイトが増殖することや、神経細胞の減少を証明し脳の老化を明らかにした。

2. 学会発表を行い、論文発表をした。

2020年に第20回抗加齢医学会総会において、歯牙の喪失および軟食が視床下部に及ぼす影響～若齢・老齢マウスにおけるおおよび解析～を発表し、優秀演題賞を受賞した。

2021年、第32回日本咀嚼学会において、「歯牙の喪失が視床下部及び海馬に及ぼす影響～若齢・老齢マウスにおけるおおよび解析～」というタイトルで口頭発表した。Web開催にも関わらず多くの研究者から活発な質問や討論があった。

「Molar loss induces hypothalamic and hippocampal astrogliosis in aged mice」というタイトルでSci Repに投稿、2022年4月18日に掲載された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kenji Matsushita, Masae Yamada-Furukawa, Mie Kurosawa, Yosuke Shikama	4. 巻 13
2. 論文標題 Periodontal Disease and Periodontal Disease-Related Bacteria Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 275-283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/JIR.S255309.	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 -
1. 著者名 Masae Furukawa, Jingshu Wang, Mie Kurosawa, Noboru Ogiso, Yosuke Shikama, Takuro Kanekura, Kenji Matsushita	4. 巻 63(1)
2. 論文標題 Effect of green propolis extracts on experimental aged gingival irritation in vivo and in vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 58-65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.job.2020.12.003. Epub 2021 Jan 21.	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 -
1. 著者名 Mie Kurosawa, Yosuke Shikama, Masae Furukawa, Rieko Arakaki, Naozumi Ishimaru, Kenji Matsushita	4. 巻 22(5)
2. 論文標題 Chemokines Up-Regulated in Epithelial Cells Control Senescence-Associated T Cell Accumulation in Salivary Glands of Aged and Sjogren's Syndrome Model Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International of Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22052302.	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 -
1. 著者名 Masae Furukawa, Kiyoko Yamada, Mie Kurosawa, Yosuke Shikama, Takuro Kanekura and Kenji Matsushita	4. 巻 -
2. 論文標題 High concentration of glucose induces filaggrin-1 expression through AP-1 in skin keratinocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jderm.2020.04.002	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 -

1. 著者名 Furukawa M, Matsuda K, Aoki Y, Yamada M, Wang J, Watanabe M, Kurosawa M, Shikama Y and Matsushita K	4. 巻 8
2. 論文標題 Analysis of senescence in gingival tissues and gingival fibroblast cultures	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.581	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 -

1. 著者名 Furukawa M, Tada H, Wang J, Yamada M, Kurosawa M, Satoh A, Ogiso N, Shikama Y and Matsushita K	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Molar loss induces hypothalamic and hippocampal astrogliosis in aged mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-10321-w	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 -

1. 著者名 Shikama Y, Kurosawa M, Furukawa M, Kudo Y, Ishimaru N, Matsushita K	4. 巻 45
2. 論文標題 The Priming Potential of Interferon Lambda-1 for Antiviral Defense in the Oral Mucosa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation	6. 最初と最後の頁 1348-1361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10753-022-01624-1	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 -

1. 著者名 Shikama Y, Kurosawa M, Furukawa M, Ishimaru N, Matsushita K	4. 巻 11(19)
2. 論文標題 Involvement of adiponectin in age-related increases in tear production in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging (Albany NY)	6. 最初と最後の頁 8329-8346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.102322	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 山田(古川) 匡恵、黒澤 実愛、松下 健二
2. 発表標題 歯牙の喪失および軟食が視床下部に及ぼす影響 若齢・老齢マウスにおけるおよび解析
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田(古川) 匡恵、黒澤 実愛、松下 健二
2. 発表標題 プロポリスは高齢者の口腔粘膜炎の治療に有望である in vitroおよび in vivoにおける解析
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒澤 実愛、山田(古川) 匡恵、松下 健二
2. 発表標題 加齢による口腔乾燥症の病態形成における老化関連T細胞の関与
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Giri S, Takada A, Furukawa M, Matsushita K, Furuichi Y
2. 発表標題 Analysis of expression of tight junction molecules in young and senescence induced gingival epithelial cells in response to Porphyromonas gingivalis lipopolysachharide
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Furukawa M, Matsuda K, Kurosawa M, Wang J, Watanabe M, Aoki Y, Shikama Y, Matsushita K
2. 発表標題 Analysis of cellular senescence in gingival fibroblasts
3. 学会等名 The International Association for Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川匡恵、四釜洋介、松下健二
2. 発表標題 軟食飼育が若齢マウスの視床下部および海馬に及ぼす影響
3. 学会等名 第63回秋歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sarita Giri1, Ayuko Takada, Durga Paudel, Koki Yoshida, Masae Furukawa, Yasuhiro Kuramitsu, Kenji Matsushita, Yoshihiro Abiko, Yasushi Furuichi
2. 発表標題 Establishment of an in vitro senescence model of gingival epithelial cell induced by hydrogen peroxide treatment and reversal of senescence by fisetin
3. 学会等名 第63回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田(古川) 匡恵、黒澤 実愛、松下 健二
2. 発表標題 歯牙の喪失および軟食が視床下部に及ぼす影響-若齢・老齢マウスにおけるおよび解析-
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田(古川) 匡恵、黒澤 実愛、松下 健二
2. 発表標題 プロボリスは高齢者の口腔粘膜炎の治療に有望である~in vitroおよび in vivoにおける解析~
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒澤 実愛、山田(古川) 匡恵、松下 健二
2. 発表標題 加齢による口腔乾燥症の病態形成における老化関連T細胞の関与
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sarita Giri, Ayuko Takada, Masae Furukawa, Kenji Matsushita, Yasushi Furuichi
2. 発表標題 Analysis of expression of tight junction molecules in young and senescence induced gingival epithelial cells in response to Porphyromonas gingivalis lipopolysachharide
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田一成、古川匡恵、黒澤実愛、青木優、四釜洋介、松下健二
2. 発表標題 老齢マウス歯周組織における遺伝子発現の網羅的解析
3. 学会等名 第62回秋季日本歯周病学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川匡恵、松田一成、黒澤実愛、青木優、四釜洋介、松下健二
2. 発表標題 歯肉線維芽細胞の老化解析
3. 学会等名 第 61回歯科基礎医学会
4. 発表年 2019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	佐藤 亜希子 (Sato Akiko) (80800979)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトチーム・プロジェクトリーダー (83903)	
研究分担者	松下 健二 (Matsushita Kenji) (90253898)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・口腔疾患研究部・部長 (83903)	

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