

機関番号：33703

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21792105

研究課題名(和文) 歯の早期喪失が海馬での新生細胞新生と細胞死に与える影響

研究課題名(英文) Effect of prolonged toothless condition hippocampal dentate gyrus cell proliferation

研究代表者 市橋 幸子 (YUKIKO ICHIHASHI)

朝日大学・歯学部・助教

研究者番号：70515634

研究成果の概要(和文)：今回の研究により、早期の歯の抜去が生涯を通しマウスの海馬機能に与える影響を検討した。血中コルチコステロン濃度の計測により歯の早期喪失は成熟期以降の SAMP8 マウスにおいて慢性ストレスとして作用していることが明らかとなった。また、モリス水迷路学習テストを行い、歯の早期喪失は加齢に伴う空間認知能の低下をさらに加速させることが分かった。また、海馬における新生細胞数は歯の早期喪失により顕著に減少した。さらに、探索行動はコントロール群の新生細胞数を増加させたが、実験群の新生細胞群数は探索行動をしても変化が認められなかった。探索行動が海馬歯状回における細胞新生を増加させることを報告していることから、歯の早期喪失によって生じる新生細胞数の減少は、海馬内での神経ネットワークの形成を障害し、海馬の空間認知能を減衰させている可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the mechanisms underlying serious impairment of hippocampal function as a result of prolonged toothless, we examined the effects of the early and late molarless conditions on cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus (DG) of SAMP8 mice. A early molarless condition enhanced an age-related decline in learning ability in a water maze tset. A similar age dependent effect of early molarless condition was observed on the number of hippocampal cell proliferation. However, the effect of the late molarless condition was not significant. The results suggest that the prolonged molarless condition may enhance an age-related decline in cell proliferation in DG, thereby leading to serious deficits in learning ability.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：小児歯科学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：ストレス、海馬、歯状回、神経細胞

1. 研究開始当初の背景

ストレス疾患や精神疾患に加え、近年記憶形成の座である海馬の神経細胞死がストレス環境下で誘発され、海馬が萎

縮することが多くの研究者によって報告されている。我々の研究により、老齢期の老化促進モデルマウスに咬合不全(咬合挙上)処置を施すと、①血中コル

チコステロン濃度上昇、②記憶の座である大脳辺縁系の海馬にリンクした記憶減退、③海馬への情報入力量の減少、④海馬神経細胞の変性⑤海馬の錐体細胞数の減少などが引き起こされることを明らかにしてきた。これらの結果は、咬合不全が海馬から視床下部一下垂体—副腎皮質系 (HPA-axis) へのネガティブフィードバック機構を抑制していることに深く関連していることもわかった。さらに、我々はこれまでに、若齢期の老化促進モデルマウス (SAMP8) の歯を抜去すると、老化が加速されマウスの寿命が短縮することを明らかにした。また、最近我々の研究から、歯の萌出間もない頃に歯を抜去されたマウスが成長し老齢期に達すると、血中コルチコステロン濃度が上昇し、空間認知能の低下が起こること、海馬神経細胞数が減少すること、アストロサイトのマーカーであるGFAP 陽性細胞が増加することなどが明らかになった。これらの結果は、歯の早期喪失が海馬の老化を促進させることを示唆するものである。一方、海馬は学習記憶機能で重要な役割を果たしているが、老化・ストレス等で最も弱い脳部位であるといわれている。海馬では機能・ネットワーク維持のため歯状回で生後も持続的に細胞新生が続いており、海馬への神経細胞供給の役割を果たしている。

2. 研究の目的

海馬での神経細胞誕生と神経細胞死にスポットをあて、神経細胞数の変化から**咬合不全による記憶機能減退の原因**を解明し、**小児期の咬合、咀嚼の維持が海馬機能維持に与える影響**の検討すること。

3. 研究の方法

(1) 老化促進モデルマウス (SAMP8) の飼育

(2) 咬合不全(歯の抜去)処置：生後1か月齢の雄の SAMP8 マウスをペントバルニター麻酔下にて両側上顎臼歯を抜去

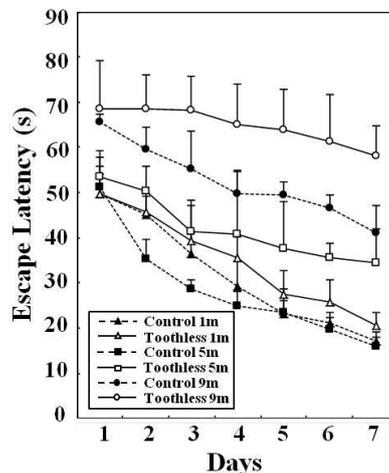
(3) 行動学的検索：抜歯後1週間後、4か月および8か月後まで通常飼育を行い、モリス水迷路学習テストによる学習機能の加齢的变化に及ぼす咬合不全ストレスの影響を抽出した。

(4) 各月齢の両群のマウスにおいて免疫組織染色により①海馬新生細胞②アポトーシス細胞③グルココルチコイドレセプター (GR) 陽性細胞の検出。

(5) 各月齢の両群のマウスにおいてラジオリウムアッセイにより血中のストレス物質であるコルチコステロン (CO) 濃度の測定を行った。

4. 研究成果

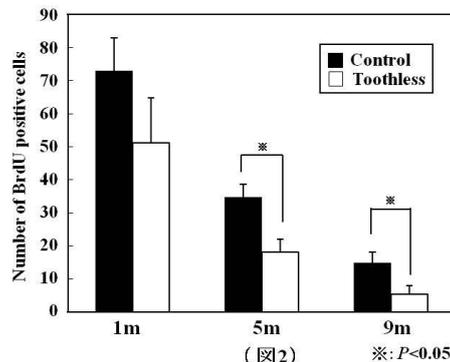
(1) モリス水迷路学習テストによりコントロール群と歯の早期喪失群で日を追うに従ってプラットホームへの到達時間が短縮した。また、5か月齢、9か月齢の歯の早期喪失群のプラットホームへの到達時間はコントロール群に比較して有意に延長した(図1)。



(図1)

(2) 免疫組織染色

①歯の早期喪失群ではコントロール群に比較して BrdU 陽性細胞は減少した(図2)。また、水迷路テストを行い、迷路学習にリンクして増加する BrdU 陽性細胞の変化は、コントロール群ではモリス水迷路学習テストによって BrdU 陽性細胞は有意に増加したが、早期喪失群では水迷路テストを行っても BrdU 陽性細胞の増加は認められなかった。②ssDNA によるアポトーシス細胞はほとんど検出されずコントロール群との有意な差は認められなかった。ストレスの強さがアポトーシス細胞の生じる大きさではなかったと考えられる。



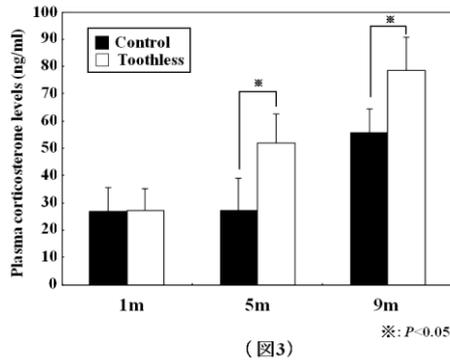
(図2)

※: P<0.05

③歯の早期喪失群ではコントロール群に比較して GR 陽性の減少が認められた。

(3) 血中 CO 濃度は5か月齢、9か月齢の歯の早期喪失群において同齢のコントロール群に比較して有意に上昇していた(図3)。これ

により歯の早期喪失が慢性ストレスとして作用することが明らかとなった。



(図3)

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)

[雑誌論文] (計 1 件)

Early toothless condition suppresses cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus of SAMP8 mice.

C Kurata, Y Ichihashi, M Onishi, M Mitsuo, Y Tamura, D Mori and K Kubo
Pediatric Dental Journal
投稿中

[学会発表] (計 3 件)

① Prolonged toothless condition inhibits the cell proliferation in hippocampal dentategyrus of SAMP8 mice

C Kurata, Y Ichihashi, M Inuma, Y Tamura, K Kubo, M Onozuka
第32回日本神経科学会
2009年9月17日

② Prolonged toothless condition progresses aging processes in the hippocampus

C.Kurata, Y.Tamura, M.Inuma, Y.Ichihashi, K.Kubo
88th IADR Meeting
2010年7月15日

③ Effects of prolonged toothless condition on synaptogenes is in the hippocampus of SAMP8 mice

C Kurata, M Onishi, Y Ichihashi, M Inuma, D Mori, M Onozuka and K Kubo
第34回日本神経科学大会
2011年9月17日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市橋 幸子 (YUKIKO ICHIHASHI)
朝日大学・歯学部・助教
研究者番号：70515634

(2) 研究分担者

()

研究者番号

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

