

令和 5 年 5 月 20 日現在

機関番号：37114

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19113

研究課題名（和文）咬合不正に起因するアルツハイマー病発症機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of Alzheimer's disease induced by occlusal disharmony.

研究代表者

堤 貴司（Tsutsumi, Takashi）

福岡歯科大学・口腔歯学部・講師

研究者番号：70736652

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）：我々は咬合性不調和の1つである過剰咬合が脳内のアルツハイマー型認知症関連分子の発現を介して認知能力を低下させるという仮説を立てた。本研究では、咬合不調和と脳内のサイトカイン発現、認知能を制御する分子の発現、および学習・記憶認知能の影響との関係性を明らかにすることを目的とした。

過剰咬合を用いた咬合不調和において、血清や海馬においてIL-1の発現が上昇し、同時にアミロイド やリン酸化タウなどの認知能抑制分子の蓄積が誘発されることにより認知能の低下が起こる可能性が示唆された。一方、高齢12ヶ月齢マウスでは咬合不調和による影響がほとんどない可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー型認知症は、代表的な認知機能低下を誘発する疾患として知られており、近年になってようやく治療薬が認可されつつあるが、いまだに十分な薬効は証明されていない。よって、その発症や進行の予防方法の究明が重要となる。アルツハイマー型認知症の発症と相関関係を示す疾患はいくつか報告されているが、歯科領域では歯周病がもっとも研究報告が多く、歯周病治療が一定の効果があることは証明されている。しかしながら、口腔機能としては同等に重要とされる咬合との因果関係を示す報告は乏しいため、有意義な実験データが得られれば重要な知見となることが期待できる。

研究成果の概要（英文）： We hypothesized that hyperocclusion decreases cognition via Alzheimer's disease-associated molecule expression in the brain. The present study is aimed to elucidate the relationships among occlusal disharmony, cytokine and cognitive-regulated molecule expression in the brain, and the impairment of learning and memory cognition. The expression levels of amyloid- and phosphorylated tau were significantly upregulated 1 week after hyperocclusal loading in the hippocampus of 2-month-old mice but were constant in 12-month-old mice. Occlusal disharmony-induced interleukin-1 expression may contribute to accumulation of cognitive suppressor molecules such as amyloid- and phosphorylated tau and activate their clearance proteins, resulting in protection against transient dementia in young but not older individuals.

研究分野：歯学

キーワード：歯学 認知症 アルツハイマー

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症は、代表的な認知機能低下を誘発する疾患として知られており、近年になってようやく治療薬が認可されつつあるが、いまだに十分な薬効は証明されていない。特に今研究開始当初は、治療薬の開発はほぼ凍結されている状況であった。よって、その発症や進行の予防方法の究明が重要であった。

アルツハイマー型認知症の発症と相関関係を示す疾患はいくつか報告されているが、歯科領域では歯周病がもっとも研究報告が多く、歯周病治療が一定の効果があることは証明されている。しかしながら、口腔機能としては同等に重要とされる咬合との因果関係を示す報告は乏しいため、有意義な実験データが得られれば重要な知見となることが期待できた。咬合不調和は、末梢器官におけるサイトカインやステロイドホルモンの分泌や交感神経の活性化だけでなく、中枢神経系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を低下させるかどうかは明らかにされていない。そこで、我々は咬合性不調和の1つである過剰咬合が脳内のアルツハイマー型認知症関連分子の発現を介して認知能力を低下させるという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究では、咬合不調和と脳内のサイトカイン発現、認知能を制御する分子の発現、および学習・記憶認知能の影響との関係性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

早期接触負荷による In vivo 過剰咬合モデル

2ヶ月齢 (n=40) または 12ヶ月齢 (n=40) の C57BL/6 雄マウスを SLC 株式会社 (日本, 静岡県) から購入した。2ヶ月齢および 12ヶ月齢の雄マウスは、若年および高齢相当のマウスをモデルとして使用した [18, 19]。食餌 (CE2, CLEA Japan CO LTD, Japan) および水は自由に摂取でき、動物は福岡歯科大学アニマルセンターSPF室において、12時間:12時間の明暗サイクルで飼育した。過剰咬合モデルを作成するために、イソフルラン (50mg/kg, Pfizer, New York, NY, USA) を用いて麻酔し、上顎右側臼歯3本にメチルメタクリレート樹脂 (Super-Bond; Sun Medical Inc., 日本, 滋賀) を用いてステンレスワイヤー (直径 0.3mm) にて接着処置した (図 2A)。生後 2ヶ月と 12ヶ月のマウスを過剰咬合負荷の 0, 1, 及び 4 週間後の 3 群に分け行動観察した。マウスの体重が減少し始めた場合は直ちに安楽死させることとした。

また、一部の行動科学的実験には、アルツハイマー型認知症モデルマウスを用いた。

このマウスは、App 遺伝子のアミロイド (A) 配列をヒト化に変え、家族性アルツハイマー型認知症変異の Arctic 変異を加えた 3 重変異のノックインマウス (C57BL/6-App<tm3(NL-G-F)>; AppKI(3)) とそのコントロールとして用いられる変異単独ノックインマウス (C57BL/6-App<tm1(NL)>; AppKI(1)) であり、国立研究開発法人理化学研究所バイオリソース研究センターより譲渡して頂き使用した。この AppKI(3) のホモマウスは生存性、繁殖性があり、A (1-42) の産生比率を高め、若齢 2ヶ月齢からアミロイド斑が形成され、神経炎症およびシナプスの脱落が認められることが報告されている。さらに、AppKI(3) ホモマウスは 6ヶ月齢から行動科学的実験の1つである Y 字迷路において行動異常が認められることも報告されている。一方、AppKI(1) ホモマウスは 6ヶ月齢からアミロイド斑の形成が認められるものの、Y 字迷路において 18ヶ月齢以降で行動異常が認められる。これらの KI マウスを野生型マウス (C57BL/6) マウスと比較した。

間欠的メカニカルストレスを利用した In vitro 過剰咬合モデル

2ヶ月齢または 12ヶ月齢の C57BL/6 雄マウスから歯根膜細胞を単離し、初代培養した。マウス (n=5) はイソフルランを用いて麻酔を施行し、下顎正中線交叉部を切開して左右に半切し、周辺組織から剥離した。その後、実体顕微鏡を用いて下顎第一大臼歯周囲の歯槽骨に付着している歯根膜を切開して抜歯し、臼歯を PBS にて洗浄、D-MEM 培養液 (和光, 日本, 大阪) に保存した。その後、2mg/mL コラゲナーゼ (和光) と 0.25% トリプシン (和光) を用いて酵素処理を行い、37℃ で 15 分間インキュベートし臼歯の表面から PDL 細胞を採取した。その後、さらにコラゲナーゼとトリプシンを含む D-MEM をチューブに追加し、さらに 2 時間インキュベート後回収した。その後、PDL 細胞を 400g で 5 分間遠心分離し、20% ウシ胎児血清、100U/mL ペニシリン、100 µg/mL ストレプトマイシンを含む D-MEM を用いて 5% 二酸化炭素/95% 空気の加湿ガス混合気中 37℃ で培養を行った。マウス PDL 細胞はサブコンフルエントまで培養後、50 cm² のシリコンチャンバー内で 5 × 10⁵ cells/cm² の密度で播種した。このシリコンチャンバーを伸展装置 (STB-140, Strex 社, 大阪) に装着し、間欠的な一軸伸展 (60 秒/リターン, 29 秒/レストタイム, 1.6mm 延伸長, 105% 延伸比) を 0, 1, 3, 5 日にて

与えた。

RNA 単離と定量性 RT-PCR 法

TRIzol 試薬 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) を用いて, 細胞からトータル RNA を抽出した。SuperScript II 逆転写酵素 (Thermo Fisher Scientific) を用いて, 3 μg の total RNA からプロトコールに従って相補的 DNA (cDNA) を合成した。定量性 RT-PCR 分析は, Thunderbird SYBR qPCR Mix 試薬 (東洋紡績株式会社, 大阪, 日本) を使用し CFX-96 Real-Time System およびソフトウェア (Bio-Rad 社, カリフォルニア, 米国) を用い, 各々の遺伝子に特異的なプライマーを用いて行った。

Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) 解析

マウス血清およびマウス PDL 細胞の培養上清 IL-1 の発現量を解析するために, 各々の採取チューブに全血 (n=5), あるいは培養細胞上清 (n=5) を採取し, 3,500rpm で 30 分間遠心分離後, -80 で保存した。血清および培養上清中の IL-1 濃度は, ELISA キット (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) を用いて, プロトコールの指示に従って測定した。

Western Blot 解析

サンプルは 20 mM Tris-HCl, pH=7.5, 200 mM NaCl, 1% Triton-X, 1 mM dithiothreitol, およびプロテアーゼ阻害剤 (Roche, Basel, Switzerland) を含む緩衝溶液で細胞を溶解した。サンプル中のタンパク質含有量は, プロトコールに従ってプロテインアッセイキットを用いて測定した (Thermo Fisher Scientific 社)。サンプルのタンパク質 (20 μg) を 5-20% ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル (富士フィルム, 大阪) で電気泳動した後, ポリフッ化ビニリデン膜 (メルクミリポア社, ダルムシュタット, ドイツ) に 100V で 1 時間, 4 で電気泳動した。この膜を, 1:500 に希釈し, 4 で一晩インキュベーションした。その後, 5% 脱脂粉乳-TBST で希釈 (1:2000) した西洋ワサビペルオキシダーゼ結合ヤギ抗ウサギまたは抗マウス IgG を用いて 1 時間インキュベートし LAS 4000 システム (GE, Arlington Heights, IL, USA) を用いて強化化学発光溶液で現像した。各タンパク質産物のシグナル強度を ImageJ ソフトウェア (バージョン 1.49, NIH, Bethesda, MD) を用いて定量的に測定し, β -actin のシグナル強度と比較して標準化した。

蛍光免疫染色法

マウスをイソフルランで麻酔し, 生理食塩水で心臓を灌流後, 4% パラホルムアルデヒド含有 0.1M リン酸緩衝生理食塩水にて灌流固定を行った。脳組織は 4 で 2 日間固定置換し, 凍結ミクロトームで冠状切片を 20 μm の厚さで切り出した。切片は, ウェスタンブロット分析に使用したのと同じのものを使用し, これら一次抗体とともに 4 において加湿チャンパー内で一晩インキュベートした。抗体は, Alexa Fluor 標識 IgG 二次抗体 (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Thermo Fisher Scientific 社製) と室温で 30 分間インキュベートすることで可視化した。核の染色は, 4, 6-ジアミノ-2-フェニルインドール色素 (同仁堂, 熊本, 日本) を用いて行った。主に海馬領域, 特に短期記憶や学習に関連する CA1, CA3, および歯状回領域に注目して観察した。

行動科学的実験解析

今回の実験では, 2 種類の行動科学的テストをビデオ録画と手動による目視下で評価を行った。社会性と長期的記憶の検査では, 8 方向性放射状迷路試験 (EARMT) を用いた (図 2B)。8 本のアームを持つ中央のプラットフォーム (SHINFACTORY, Fukuoka, Japan) を壁で囲み, 遮音・遮光された部屋に設置したものである。放射状迷路に慣れるために, 試験の 1 日前から装置内でマウスを自由に運動させた。慣れさせた後, 1 日 1 回の試験を 3 日間行った。マウスは迷路内を自由に移動させ, すべてのアームに入るまでの時間をビデオ撮影にて計測した。一度進入したことのあるアームに再び入った場合は, 記憶エラーとして評価した。各マウスを評価した後, 装置を 70% エタノールで徹底的に消毒した。また, 学習と記憶の種々の側面を調べるために, 行動テストとして新規物質探索試験 (ORT) を用いた。この行動科学的試験は 4 日間 (トレーニング 3 日, テスト 1 日) 行い, トレーニング中の 10 分間において, マウスは三角と丸の物体を自由に探索させた。それぞれの物体に触れた回数をカウントし, 各物体に触れた回数の比率を算出した。テスト期間は, 三角形のトレーニング用物体を新規のテスト用の四角形の物体に置き換え, 四角と丸の物体をマウスが触った回数の比率を, 学習と短期記憶の指標として評価した。これは, マウスが習性上, 新しい物体を好むため見慣れた物体よりも多くの時間を新規物体に触れることに費やすことを利用した検査である。各マウスを評価した後, 同様に装置と物体を 70% エタノールで徹底的に洗浄した。この検査法は比較的ストレスが少なく, 効率的なマウスの短期記憶のテストであり, 薬理的, 生物学的, あるいは神経心理学的変化を検出する方法である。

統計解析

データは, (n) 細胞数の平均値と標準誤差 (\pm SE) で表した。有意差は, 必要に応じペア

の一元配置分散分析および Scheffe の多重比較検定を用いて分析した。P < 0.05 の値以下の場合には有意であると考えた。

4. 研究成果

In vitro 過剰咬合モデルにおける 2 ヶ月齢、12 ヶ月齢マウス PDL 細胞の IL-1 発現に対するメカニカルストレスの発現変化

我々の研究も含め多くの報告では、咬合不調和は、インターロイキン、ケモカイン、ステロイドホルモンなどの様々な種類の炎症性因子を発現増加することが報告されている。これらの因子の一つである IL-1 は、AD の神経炎症性サイトカインと関連していることが報告されている。最初に、In vitro 過剰咬合モデルとして、2 ヶ月齢マウスと 12 ヶ月齢マウス PDL 細胞を用いて、間欠的なメカニカルストレス 0, 1, 3, 5 日にて培養上清中の IL-1 の発現変化を ELISA 法により調べた (図 3A)。メカニカルストレスは、2 ヶ月齢マウス PDL 細胞の IL-1 の発現量を、ストレス負荷後 3 日目で有意に増加させ、5 日後まで発現の上昇は続いた。一方、12 ヶ月齢マウス PDL 細胞の IL-1 の発現量は、ストレスが無い状態で、もともと 2 ヶ月齢マウスよりも非常に高く、メカニカルストレスの影響を受けなかった。

咬合不調和は、若年マウスの血清および海馬における IL-1 を一過性に増加させたが、高齢のマウスでは一定であった

次に、咬合不調和が若齢マウスと高齢マウスの IL-1 の発現に及ぼす影響を明らかにするために、2 ヶ月齢と 12 ヶ月齢のマウスを使用して、過剰咬合負荷後 0, 1, 4 週目の in vivo 過剰咬合モデルマウスにおいて誘発される IL-1 発現レベルを ELISA 法により調べた。2 ヶ月齢と 12 ヶ月齢のマウスでは、過剰咬合負荷の前後で体重に有意な差は認められなかった。過剰咬合は 2 ヶ月齢マウスの血清中の IL-1 の発現を負荷後 1 週間で有意に増加させ、4 週間後には発現は劇的に減少した。一方、12 ヶ月齢マウスの血清中の IL-1 の発現は、過剰咬合負荷が無い状態で既に、2 ヶ月齢マウスよりも高く、過剰咬合負荷の影響を受けなかった。また、過剰咬合負荷は、1 週間後の 2 ヶ月齢マウスの海馬において、IL-1 mRNA およびタンパク質の発現を有意に増加させたが、Tumor Necrosis Factor (TNF)- の発現には影響を与えなかった。一方、12 ヶ月齢のマウスの海馬における IL-1 および TNF- の発現には、過剰咬合の負荷は影響を与えなかった。

咬合不調和は、若齢 2 ヶ月齢マウスにのみ、Amyloid- や Tau などの認知機能抑制分子とその関連分子の発現を誘発した

咬合不調和に対する海馬領域での認知能関連分子の発現を明らかにするために、定量的 RT-PCR 法とウェスタンブロッティング法を用いて、アルツハイマー型認知症関連分子である A β と Tau, およびそれらを調節するタンパク質の発現量と時間経過を調べた。生後 2 ヶ月齢マウスのこれらの分子元来の基礎発現レベルは、12 ヶ月齢マウスの基礎レベル比べて有意に低かった (図 4A)。さらに、App, Tau, γ -secretase (BACE), GSK-3 の mRNA の発現は、2 ヶ月齢マウスでは負荷 1 週間後に増加し、負荷 4 週間後には徐々に減少していたが、12 ヶ月齢マウスでは負荷による影響はほとんどなかった。これらの認知能を抑制するタンパク質分子の発現パターンは、mRNA の発現結果に類似していた。さらに、これら認知能抑制物質遺伝子の発現は IL-1 の発現に引き続いて誘発された。また、これら認知能抑制分子の中でも、特にリン酸化タウ (Ser404) の発現は、生後 2 ヶ月齢マウスの海馬で負荷 1 週間後に一過性に増加したが、負荷 4 週間後には減少していた。

さらに、蛍光免疫染色法を用いて、咬合不正負荷後の認知能抑制分子の局在を調べた。まず、抗体の特異性と自家蛍光を確認したところ、ネガティブコントロールでは顕著な蛍光は認められなかった。2 ヶ月齢マウスの海馬全体では、過剰咬合負荷前に A β や Tau とリン酸化タウの染色で顕著な蛍光は検出されなかった。しかし、1 週間後には、特に海馬の CA3 領域で A β の発現が検出された。同時にリン酸化タウ (Ser404) の有意な発現が海馬の CA1 および CA3 領域で負荷 1 週間後に認められた。一方、12 ヶ月齢マウスは、無負荷の状態でも A β とリン酸化タウの発現が元々高く、2 ヶ月齢のマウスの海馬全体では過剰咬合負荷の影響は認められなかった。

咬合不調和は、若齢 2 ヶ月齢マウスでは認知機能抑制分子の排除に関するタンパクの発現が一時的に増加したが、高齢 12 ヶ月齢マウスではほとんど影響がなかった

A β の沈着や凝集は、脳内のミクログリアによる貪食やアストロサイトなどが分泌するいくつかの分解酵素によって制御されている。そこで、過剰咬合負荷後の海馬におけるこれらの A β を分解するタンパク質の発現を調べた。2 ヶ月齢マウスでは、海馬における Mme (ネプリライシン) と Kik7 の mRNA の発現が認められたが、12 ヶ月齢マウスではこれらの発現変化

は認められなかった。また、タウタンパク質取り込み輸送体 Lrp1 やタウタンパク質脱リン酸化酵素 Ppp2ca(プロテインホスファターゼ2)などのタウタンパク質の排除に関わる分子群の発現も、2ヶ月齢マウスでは過剰咬合負荷後に発現増加したが、12ヶ月齢マウスでは発現変化は認められなかった。さらに、2ヶ月齢マウスでは1週間後に過剰咬合負荷によって KLK7 タンパク質の発現が劇的に増加した。しかし、12ヶ月齢マウスでは発現変化は認められなかった。また、A と排除分子 KLK7 の海馬における局在に関して調べてみると、2ヶ月齢マウスの海馬 CA3 領域では、過剰咬合負荷1週間後の KLK7 の発現が A の発現に一部共局在していた。

2ヶ月齢マウスの過剰咬合負荷後、社会的および長期的認知能力が一時的に低下したが、12ヶ月のマウスでは低下しなかった

最後に、咬合不調和後の認知能を評価するために、EARMT および ORT を用いて、社会的認知能力および長期的認知能力に対する過剰咬合負荷の影響を調べた。EARMT では、若年2ヶ月齢マウスでは、試行を反復するとマウスが8つのアームに滞在する総時間とエラー数が徐々に減少したが、12ヶ月マウスではほとんど変化が見られなかった(図7A)。さらに、EARMT ではマウス8つのアームに滞在する総時間は、2ヶ月齢のマウスの方が12ヶ月齢のマウスよりも短かった。次に、2ヶ月齢のマウスに過剰咬合負荷を与えると、1週間で12ヶ月齢マウスのレベルまで有意に増加し、その後負荷前付近まで減少した。また、2ヶ月齢マウスのエラー数は、負荷後1週間で12ヶ月齢マウスのエラー数とほぼ同じレベルまで一過性に増加した。一方、12ヶ月齢マウスでは、8つのアームに滞在する総時間やエラー数に、過剰咬合負荷の前後で有意な差は見られなかった。

さらに ORT での2ヶ月齢マウスは、負荷をかける前の新しい物体を探索する頻度が、負荷をかけた1週間後に劇的に減少し、その後負荷前の探索頻度に向かってわずかに回復した。しかし、12ヶ月齢のマウスにおいて頻度は過剰咬合負荷の影響を受けなかった。

認知症モデルマウスにて若齢2ヶ月齢マウスにおいて過剰咬合負荷後認知機能の低下が見られた

APP タンパク質過剰発現による認知症モデルマウス(C57BL/6-App<tm3(NL-G-F)Tcs>;AppKI(3))およびそのコントロールマウス(C57BL/6-App<tm1(NL)Tcs>;AppKI(1))を用い、過剰咬合負荷が認知能に与える影響の評価を野生型マウスと同様の行動科学実験を用いて行った。AppKI(3)モデルマウスは6ヶ月齢から認知症発症するモデルマウスである。

EARMT を用いた8アーム総滞在時間は、AppKI(3)および AppKI(1)の若齢2ヶ月齢マウス両群とも、過剰咬合負荷1週間後に一過性の時間延長が認められた(図8A)。しかしながら、2ヶ月齢では AppKI(3)マウスの方が AppKI(1)マウスより滞在時間は長かった。また、AppKI(3)および AppKI(1)の両群の6ヶ月齢マウスでは、両群の2ヶ月齢マウスに比較して、元来負荷前の滞在時間が延長しており、過剰咬合による影響は認められなかった。また、AppKI(3)および AppKI(1)の2ヶ月齢マウス両群のエラー数も、負荷後1週間で一過性に増加した。一方、これら両群の6ヶ月齢マウスでは、滞在する総時間やエラー数に過剰咬合負荷の前後で有意な差は見られなかった。

さらに ORT を用いた場合、AppKI(3)および AppKI(1)の両群2ヶ月齢のマウスは、負荷をかける前の新規物体を探索する頻度が、負荷をかけた1週間後に減少し、その後負荷前の探索頻度に向かって回復した(図8B)。しかし、AppKI(3)および AppKI(1)の6ヶ月齢のマウスにおいて頻度は過剰咬合負荷の影響を受けなかった。

これら KI マウスを用いた過剰咬合による認知能への影響の結果は、野生型マウスを用結果と類似していた。

過剰咬合による咬合不調和は、若齢層では歯周組織、血清および海馬における IL-1 の発現を有意に増加させ、その結果、アルツハイマー型認知症関連分子 A やリン酸化タウなどの産生を伴う一過性の認知能力の低下が見られた。一方、高齢層では、咬合不調和による影響はなかった。APP タンパク質過剰発現によるアルツハイマー型認知症モデルマウスとの比較した結果においても類似した結果となり、認知抑制分子の発現は、若齢層では認知症の進行を防ぐためにその分解・排泄タンパク質の増加に寄与しているのかもしれない。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Munehisa Maeshiba, Hiroshi Kajiya, Takashi Tsutsumi, Keisuke Migita, Kazuko Goto-T, Yuri Kono, Takashi Tsuzuki, Jun Ohno	4. 巻 in press
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 Biochemical and Biophysical Research Communications	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） なし	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堤 貴司、鍛冶屋 浩、後藤加寿子、岡部 幸司
2. 発表標題 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発症に与える影響の解析
3. 学会等名 第63回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前芝宗尚、堤 貴司、都築 尊、高橋 裕
2. 発表標題 咬合不正による認知機能の低下作用
3. 学会等名 日本老年歯科医学会学術大会第30回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前芝宗尚、鍛冶屋浩、堤 貴司、後藤加寿子、大野 純
2. 発表標題 咬合不正による認知機能の低下作用
3. 学会等名 第61回歯科基礎医学会学術大会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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