

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390486

研究課題名（和文）口腔内の環境変化に適応する脳の可塑性を脳内分子を基盤として探索する

研究課題名（英文） The study of the brain plasticity adapting to the changes of intraoral environment based on the brain molecules

研究代表者

渡辺 誠 (WATANABE MAKOTO)

東北大学・大学院歯学研究科・客員教授

研究者番号：80091768

研究成果の概要（和文）：

本研究では、咀嚼の違いがラット脳線条体におけるドーパミン神経系に及ぼす影響を positron emission tomography (PET) 及びマイクロダイアリシス法(MD)を用いて解明することを目的とした。F344 雄性ラットに固形食または粉末食を与え、8週齢及び60週齢に達するまで飼育した。PETの結果、60週齢においてP群はS群に比べ<sup>11</sup>C-RACの集積が低くなる傾向があった。また、MDの結果、8週齢及び60週齢ともにP群がS群に比べドーパミン放出量が多くなる傾向があった。これらの結果より、咀嚼の違いはドーパミン神経系に対して、分子レベルの影響を及ぼす可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：

The aim of the present study was to investigate the effects of different mastication on the dopaminergic system in the rat striatum using positron emission tomography (PET) and brain microdialysis (MD). Male F344 rats were fed solid diets (group-S) or powder diets (group-P). These rats were bred reach to 8 and 60 weeks old under the above conditions. As the result of PET study, the accumulation of <sup>11</sup>C-RAC at 60 weeks old of group-S was lower than that of group-P. As the result of MD study, dopamine release at 8 and 60 weeks old of group-P was higher than that of group-S. These results suggest that the different mastication influenced on dopaminergic system at the molecular level.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2009年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2010年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	11,900,000	3,570,000	15,470,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：可塑性・脳内分子・PET

## 1. 研究開始当初の背景

脳機能は、脳に内在する分子基盤に立脚して営まれている。したがって、脳内のシナプス、神経細胞ならびにグリア細胞に発現している受容体、もしくはニューロン分布する神

経伝達物質の動態を明らかにすることができれば脳の可塑性をも明確に説明できると考えられる。本研究では、当初、歯の欠損が無く歯科的処置を必要としない健常被験者と、歯の欠損を有し可撤性義歯による処置を

必要とする被験者を対象とし、口腔内環境の変化が及ぼす脳内受容体への影響をポジトロン断層撮影(PET)による脳内受容体の機能画像から解析することにより、口腔内環境の変化が脳可塑性に及ぼす影響を検索することを目的とした。しかし、本研究に適合する被験者の選定を試みるも、昨今の社会情勢もあって積極的に協力が得られる者は少なかった。

一方、歯の欠損により、口腔感覚の低下や咀嚼障害がしばしば生じることが知られていることから、運動機能のみならず意思決定などの認知機能にも関与する大脳基底核の主要構造である線条体の機能変化を検索することが適当であると考えられた。そこで、まずラットの線条体におけるドーパミン D2 受容体の発現パターンを、このリガンドである $^{11}\text{C}$ ラクロプライドを用いて PET 撮影するとともに、シナプス前膜からの神経伝達物質放出量をマイクロダイアリシスを応用して測定することとした。これらにより、咀嚼及び加齢が高次脳機能や運動機能に及ぼす影響を脳内の分子レベルで解明することを試みることを考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、運動の制御、報酬系、認知機能にとって重要な働きをしている線条体、ドーパミン神経系に着目し、前述した二つの方法を用いることで、咀嚼及び加齢が高次脳機能に与える影響を分子レベルで解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

被験動物として F344 雄性ラットを用い 3 週齢より単独飼育を行い、4 週齢に達するまですべてのラットに固形食を与えた。4 週齢以降、固形食餌群 (S 群) と粉末食餌群 (P 群) に分け、引き続き単独飼育を行った。4 週齢の時点、また上記の状況下で 8 週齢及び 60 週齢に達するまで飼育したラットを以下の実験に供した。

PET: 麻酔下でドーパミン D2 受容体 ( $\text{D}_2\text{R}$ ) のイメージングプローブである  $^{11}\text{C}$ -raclopride ( $^{11}\text{C}$ -RAC) を尾静脈より投与した。投与直後より 60 分間の PET 撮影を行った。PET 撮影終了直後に  $^{11}\text{C}$ -RAC 集積の位置情報を得るため、CT 撮影を行った。

MD: 既知の方法によりガイドカニューレを線条体の直前まで挿入し固定した。ドーパミン放出量の測定には分析カラム及び HPLC-ECD システムを用い、2 点検量線法により濃度を求めた。

## 4. 研究成果

PET 撮影により得られた  $^{11}\text{C}$ -RAC の集積画像と CT 画像を重ね合わせることで、硬組

織に対する集積部位の位置情報を得ることが出来た (図 1)。

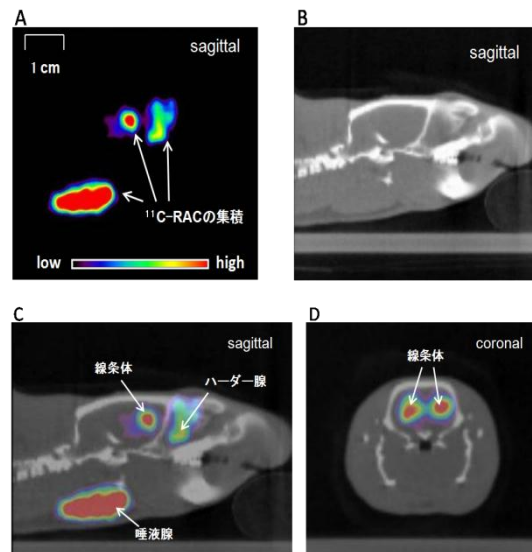


図 1: $^{11}\text{C}$ -RAC の集積画像及び CT 画像との重ね合わせ

図はそれぞれ、A: $^{11}\text{C}$ -RAC の集積画像、B:CT 画像、C:重ね合わせ画像 (矢状面)、D:重ね合わせ画像 (冠状面) を示している。

加齢に伴う  $\text{D}_2\text{R}$  の変化は、S 群、P 群ともに 4 週齢から 8 週齢にかけて増加し、その後 60 週齢にかけて減少した (図 2)。また、 $\text{D}_2\text{R}$  に対する咀嚼の影響は、60 週齢において P 群は S 群に比べ  $^{11}\text{C}$ -RAC の集積が低くなる傾向があった (図 2)。

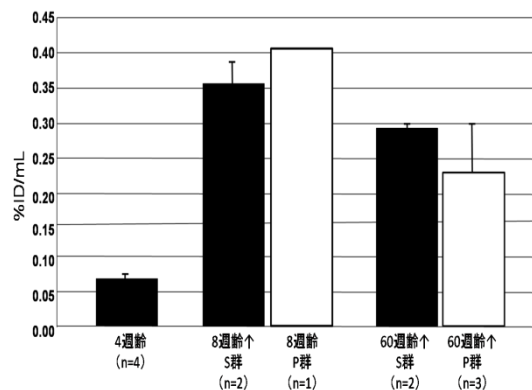


図 2:ラット線条体における  $^{11}\text{C}$ -RAC の集積各群における例数は 1~4 であり、平均値±標準偏差で示した。

S 群: 固形食群 (solid)

P 群: 粉末食群 (powder)

8 週齢 ↑ : 8~10 週齢

## 60 週齢 ↑ : 60~70 週齢

一方、MD 測定の結果、ドーパミン放出量は加齢に伴い S 群では減少し、P 群では増加する傾向があった (図 3)。またドーパミン放出量への咀嚼の影響は、8 週齢及び 60 週齢ともに P 群が S 群に比べドーパミン放出量が多くなる傾向があった (図 3)。

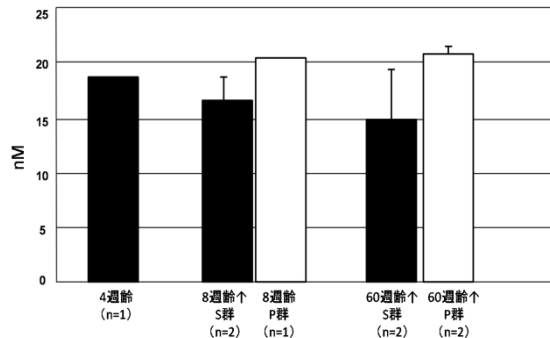


図 3: ラット脳線条体におけるドーパミンの 100 分間総放出量

ラット脳線条体の pre-synapse からのドーパミン放出量を HPLC-ECD を用いて定量し、二点検量線法で濃度を求めた。各群の例数は 1~2 であり、平均値±標準偏差で示した。

S 群: 固形食群 (solid)

P 群: 粉末食群 (powder)

8 週齢 ↑ : 8~10 週齢

以上の結果から、粉末食餌飼育で咀嚼量が減少したラットでは、線条体への口腔からの感覚情報入力が増加したことにより、D<sub>2</sub>R 量が減少した可能性が考えられる。また、P 群におけるドーパミン放出量の増加は、D<sub>2</sub>R の減少に対して恒常性の維持機構が働いたと考えられる。

さらに今後は、被験者の獲得と、解析の対象とする脳内受容体ならびに最適な被験課題の決定を目的として、行動学的検索手法を加味し、口腔内環境の変化が短期的な脳内受容体の活動に及ぼす影響の解析を目指す必要がある。

## 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)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. 渡邊誠, 坪井明人, 三好慶忠, 高藤道夫: "口腔疾患と認知症" 老年精神医学雑誌 21. 340-345 (2010), 査読有
2. 渡邊誠: "口腔機能と脳・精神機能の関連" 日本歯科医学会誌 28. 60-63 (2009), 査読無

3. 渡邊誠, 坪井明人: [食と脳]咀嚼と脳機能の賦活 脳血流の視点から. 別冊 the Quintessence 臨床家のための矯正 YEAR BOOK '09 症例から学ぶ矯正臨床のクリニカルヒント(伊藤学而, 中島榮一郎, 山本照子, 清水典佳, 大塚祐純編)(クインテッセンス出版). 87-90 (2009), 査読有
4. 渡邊誠, 坪井明人, 大井孝: "認知症の歯科治療" Dementia Japan 22. 269-278 (2008), 査読有

[学会発表] (計 3 件)

1. 高橋弘樹, 船木善仁, 坪井明人, 渡辺誠: 「ラット脳における dopamine 神経系に対する咀嚼の影響」 仙台市第 21 回マイクロダイアリス研究会 (2010 1211). 東京
2. 渡邊誠: "-ニーズに応える 21 世紀最新歯科医療-【基調講演】口腔機能と脳・精神機能の関連" 日本歯科医学会学術講演会(第 2 回). (20080906). 仙台市
3. 渡邊誠: "-ニーズに応える 21 世紀最新歯科医療-【基調講演】口腔機能と脳・精神機能の関連" 日本歯科医学会学術講演会(第 1 回). (20080802). 大分市

[図書] (計 2 件)

1. 渡邊誠, 植松宏, 他 9 名: "介護の味方これからはじめる認知症高齢者の口腔ケア" 永末書店. 100 (2009)
2. Takahashi H, Funaki Y, Tsuboi A, Watanabe M, Yamaguchi S. (査読有) The Influence of Mastication on the Dopaminergic System in the Rat Brain. Interface Oral Health Science 2011, 156-158. 2012, Springer

[産業財産権] (計 0 件)

[その他] (計 0 件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

渡邊 誠 (WATANABE MAKOTO)

東北大学・大学院歯学研究科・客員教授  
研究者番号: 80091768

### (2) 研究分担者

坪井 明人 (TSUBOI AKITO)

東北大学・病院・准教授  
研究者番号: 00241646

山口 哲史 (YAMAGUCHI SATOSHI)

東北大学・病院・助教

研究者番号：50400263

菊池 雅彦 (KIKUCHI MASAHIKO)

東北大学・病院・教授

研究者番号：60195211

伊藤 進太郎 (ITO SHINTARO)

東北大学・大学院歯学研究科・非常勤講師

研究者番号：00361105

福田 寛 (FUKUDA HIROSHI)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：30125645

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：