

平成 22 年 6 月 14 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008 ～ 2009
 課題番号：20791445
 研究課題名（和文） 口腔環境の変化が海馬 CA1・CA3 領域の細胞死に与える影響と活性酸素の関与
 研究課題名（英文） Participation of influence and active oxygen that change in oral environment gives to cell death in hippocampus CA1・CA3 area
 研究代表者
 青木 宏道（HIROMICHI AOKI）
 神奈川歯科大学・顎口腔機能修復科学講座クラウンブリッジ補綴学分野・助教
 研究者番号：50350533

研究成果の概要（和文）：軟性咀嚼群の MC-PROXYL のシグナル減衰は control に対して有意差が認められた。また、軟性咀嚼群と Mix 群の間にも有意差が認められた。コントロール群と比較して軟性咀嚼群、臼歯抜歯群では 8 OH d G 陽性細胞が多い傾向が認められた。

研究成果の概要（英文）：As for the signal attenuation of MC-PROXYL of soft chewing group, a significant difference was admitted for control. Moreover, a significant difference was admitted between soft chewing group and the Mix group. The tendency with a lot of 8OHdG positive cells was admitted in soft chewing group and the molar extraction group compared with the control group.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：活性酸素・アンモン角・細胞死・口腔環境の変化

1. 研究開始当初の背景

神経科学領域ではこれまでニューロン自身に分裂能がないために神経組織は再生しないというのが長い間の通説であったが、最近の報告では、中枢神経系において好ましい生活環境を与えることで実際に海馬歯状回におけるニューロン新生が起こっていること

が発見され、大きなブレイクスルーを起こしている (Kempermann et al. Nature 1997)。一方で、海馬のアンモン角 (CA1, CA3) 領域では様々な因子による影響で細胞死が引き起こされることが報告されている (Zhao H et al. Neuroscience Letters 2007)。今までの研究では、口腔環境の変化が海馬歯状回での

神経新生に与える影響を調べてきたが、神経新生が起りやすい状況ばかりでなく、アンモン角での神経細胞死を減らす口腔環境を見つことが海馬全体での神経細胞数を増やし、そのことが記憶形成の過程に関わるものと考えている。

2. 研究の目的

(1) 軟性咀嚼や咬合支持の喪失といった口腔環境変化が、海馬のアンモン角 (CA1, CA3) 領域における神経細胞死にどのような影響を与えるのかを検証する。

(2) 細胞障害で知られる活性酸素が海馬のアンモン角領域における神経細胞死にどの程度影響を与えるのかを検証する。アルツハイマー病ではアミロイドβによって活性酸素が産生され、神経細胞死が引き起こされることが知られているため、海馬のアンモン角領域での神経細胞死にも影響している可能性があると考えられる (Choi SJ et al. *Molecules and cells* 2007)。

3. 研究の方法

(1) ①3週齢のラットをコントロール群(硬食群)、軟性咀嚼群、Mix群(3週から10週まで軟性、10週から硬食に飼料を変更)の3群に分け12週齢まで飼育した後、尾静脈からMC-PROXYLを投与した。投与後、脳を摘出し電子スピン共鳴法(ESR法)により脳内のMC-PROXYL減衰速度を測定した。②また、コントロール群と臼歯抜歯群の老化促進マウス(SAMP8)を用いて同様の実験を行った。

(2) ラット脳内での酸化ストレスによる細胞障害を検証するため、コントロール群(硬食群)と軟性咀嚼群に分け、12週齢にてラット脳内のDNA酸化損傷マーカー8OHdG(8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン)を用い

て免疫染色を行った。

4. 研究成果

(1) ①統計処理の結果より軟性咀嚼群の摘出脳のMC-PROXYLのシグナル減衰はcontrolに対して有意差が認められた。また、軟性咀嚼群とMix群の間にも有意差が認められた。

②コントロール群と臼歯抜歯群の老化促進マウス(SAMP8)を用いて同様の実験を行った結果では、抜歯後1ヶ月後・3ヶ月後では有意差は認められなかったが、5ヶ月後では有意差が認められた。口腔環境の変化により、脳内に活性酸素がより多く産生され、その活性酸素が原因となって脳内の細胞が障害されている可能性が示唆された。

(2) コントロール群と比較して軟性咀嚼群、臼歯抜歯群では8OHdG陽性の細胞が多い傾向が認められた。試料数が少なかったため有意差を認めることはできなかったが、試料数を増やすことで、有意差を確認できるのではないかと考えられる。

今後は口腔環境の変化によるストレスが脳内の活性酸素を増やし、酸化ストレスによる細胞障害が海馬のアンモン角における細胞死をもたらしているという仮説をさらに検証することで、海馬における記憶とその障害のメカニズムの解明をしていきたい。

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)

1.H.Aoki, K.Kimoto, N.Hori, N.Hoshi, T.Yamamoto, M.Onozuka

Molarless condition suppresses proliferation but not differentiation rates into neurons in the rat dentate gyrus, *Neuroscience Letters*, 469 2010 44-48

[学会発表] (計2件)

青木宏道、堀紀雄、川畑政綱、木本克彦、咀嚼

嚙機能不全による海馬神経新生への影響、日本補綴歯科学会第 118 回学術大会 2009.6.5-8 京都

2.H.Aoki N.Hori, K.Kimoto
Neurogenesis in the rat hippocampus by
dysfunctional mastication, 6th AAP
Congress of the Asian Academy of
Prosthodontics Seoul Korea

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青木 宏道 (AOKI HIROMICHI)
神奈川歯科大学・顎口腔機能修復科学講座ク
ラウンブリッジ補綴学分野・助教
研究者番号：50350533