

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10035

研究課題名(和文) 歯の喪失が認知機能低下を引き起こすメカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism by which tooth loss causes cognitive decline

研究代表者

大上 博史(Oue, Hiroshi)

広島大学・医系科学研究科(歯)・助教

研究者番号：70711307

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)：本研究は歯の喪失がADなどの認知症と同様の脳血管障害を引き起こすメカニズムを分子生物学的に解明することを目的とした。マウス臼歯の抜歯を行うことで実験的な歯の喪失を生じさせ、口腔機能を低下させた実験群を設定した。観察期間後、バーンズ迷路など学習・記憶能など測定する行動実験を中心に行った。その後、脳組織を採取しウェスタンブロット解析や免疫組織化学染色を行った。その結果、実験的な歯の喪失により、学習記憶能が低下し、脳血管機能に重要な血液脳関門(BBB)のタイトジャンクションに影響を与えることが明らかとなった。歯の喪失によるBBBへの影響を報告はこれまでになく、新たな知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯の喪失と認知機能が関連することは従来疫学研究で示されているが、そのメカニズムは不明である。アルツハイマー病(AD)など認知症患者の多くは脳血管障害を伴うことが明らかとなってきたことから、歯の喪失が認知機能低下を引き起こすメカニズムを脳血管機能に着目して明らかにできるのではと着想した。実験的な歯の喪失により、学習記憶能が低下し、脳血管機能に重要な血液脳関門(BBB)のタイトジャンクションに影響を与えることが明らかとなった。歯の喪失によるBBBへの影響を報告はこれまでになく、新たな知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate the molecular biological mechanism by which tooth loss causes cerebrovascular disorders similar to AD and other dementias. We created an experimental group in which experimental tooth loss was induced by extraction of mouse molars, and oral functions were impaired. After the observation period, behavioral experiments such as the Barnes maze were conducted to measure learning and memory abilities. Brain tissue was then collected and subjected to Western blot analysis and immunohistochemical staining. The results revealed that experimental tooth loss reduced learning and memory performance and affected the tight junctions of the blood-brain barrier (BBB), which is important for cerebrovascular function. This is the first report of the effects of tooth loss on the BBB and is a new finding.

研究分野：歯学

キーワード：歯の喪失

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯の喪失がアルツハイマー病(AD)発症のリスクを2.89倍高めるという報告(WHO, 1992)など、咀嚼機能が認知機能に影響を与えることは疫学研究により示唆されている。申請者らはADモデルマウスを用いた動物実験により、歯の喪失が海馬神経細胞の脱落を引き起こすことを示した(Oue et al., 2013)。さらに、歯の喪失はBDNF発現低下および認知機能低下を引き起こすことを明らかにした(Takeda et al., 2016)。しかしながら、咀嚼機能が脳機能にどのようなメカニズムで影響しているか未だ不明な点が多く残されている。

我が国の高齢者の認知症有病率は15%と報告されており、さらに増え続けることが予測されている。認知症は日常生活に多くの支障をきたすことが社会問題となっており、介護者にも多くの負担がかかるため認知症の治療や予防対策は喫緊の課題として挙げられる。歯科においては、歯の欠損があるが適切な補綴治療を受けていない人では将来認知症と診断される割合が高いことが疫学研究により示されている(Yamamoto et al., 2012)。近年、その関連を実験的に明らかにしようと様々な研究が取り組まれており、種々の咀嚼不全モデルを用いて、口腔と認知機能に着目した研究が多くなされている一方で、未だにそのメカニズムに関しては不明な点が多く残っている(Lin, 2018)。これらを解明するには研究者が情報交換を行い、この分野の研究を推進し活発に議論を行う必要がある。今後、認知症の危険因子である口腔機能低下や障害が脳にどのようなメカニズムで変化をもたらすか解明することに加え、口腔機能の維持や歯科治療が認知症の予防や改善につながる可能性を示すことは極めて大きな社会的意義を持つと考える。

2. 研究の目的

本研究ではマウスを用いた実験により歯の喪失が脳血管機能へ及ぼす影響を検討することにより、歯の喪失がADなどの認知症と同様の脳血管障害を引き起こすメカニズムを分子生物学的に解明する。

3. 研究の方法

歯の喪失を実験的に生じさせたマウスを用いて脳血管機能および認知機能に及ぼす影響を明らかにする

・実験動物

C57BL6/Jc1 マウス
(8週齢, 合計60匹)

・実験群の設定

対照群: 処置なし

②臼歯喪失群: 上顎臼歯を抜歯

・行動学的解析

先行研究にならひ6ヵ月および12ヵ月を観察期間と設定し、それぞれの観察期間後にオープンフィールド試験、モリスの水迷路試験およびステップスルー型受動的回避試験を用いて、行動学的に解析した。

・脳血管内皮細胞の機能解析

マウス脳を取り出して、半球は大脳皮質や海馬領域の神経細胞をNeuN染色にて観察する。さらに、内皮細胞マーカー(CD31)とタイトジャンクションマーカー(Occcludin, Claudin-5, ZO-1)を用いた2重染色を行い、coverage率を算出することで血液脳関門のバリア機能を免疫組織化学的に解析する。もう半球は、生化学的解析として、タイトジャンクションマーカーおよびWntシグナル経路の変化をウェスタンブロットやリアルタイムRT-PCRにて解析する。

4. 研究成果

行動学的解析では、6ヵ月では両群に有意差を認めなかったものの、12ヵ月観察期間では、モリスの水迷路により、対照群と比較して臼歯喪失群でプラットフォームへの逃避潜時が延長するなど、学習記憶能の低下が観察された(図1)。

採取した脳組織からタイトジャンクション関連マ

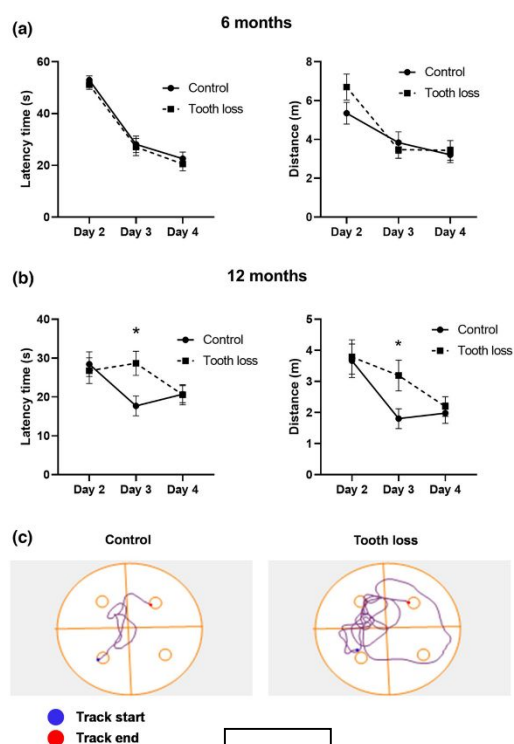


図 1

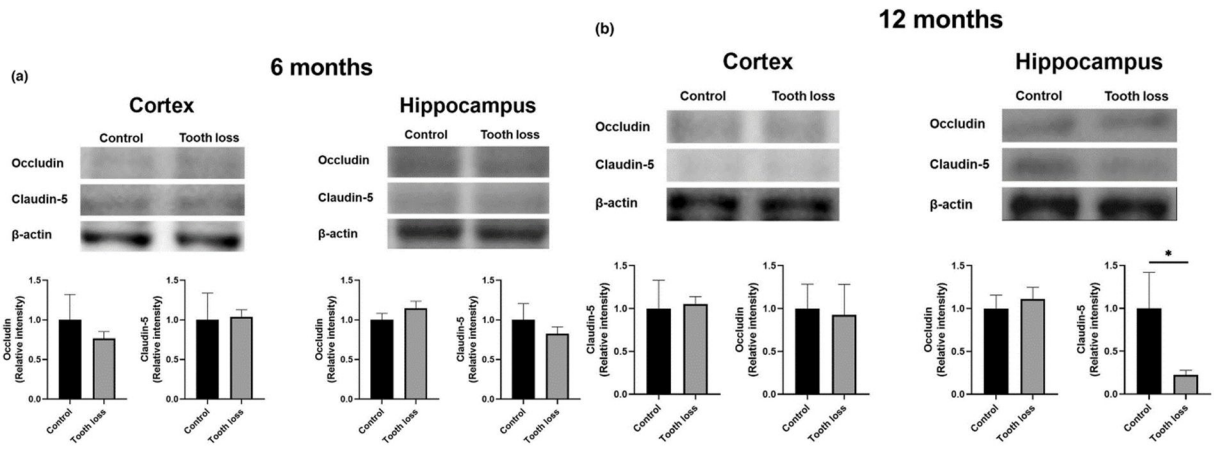


図 2

カーについてウェスタンブロット解析を行ったところ、Claudin-5 の発現が臼歯喪失群で低下していた (図 2)。また、CD31 および Claudin-5 で二重染色を行った結果、対照群と比較して臼歯喪失群で Claudin-5 の発現が減少しており、血液脳関門への影響が示唆された。さらに、臼歯喪失群では海馬 CA1 領域における GFAP の活性化が観察された (図 3)。

大脳皮質では歯の喪失による Claudin-5 の減少は観察されなかった。海馬はストレスなどによる影響を機能的あるいは解剖学的に近接していることが原因と考えられる。つまり、三叉神経中脳路核はアルルハイマー病病理の起始点と考えられる青斑核に隣接していることが、歯の喪失による影響が海馬のみに現れていると推察される。このことから歯の喪失が海馬の神経細胞に変化を与え、神経変性疾患の進行に何らかの影響を及ぼしていることが考えられる。実験的な歯の喪失により、学習記憶能が低下し、脳血管機能に重要な血液脳関門 (BBB) のタイトジャンクションに影響を与えることが明らかとなった。歯の喪失による BBB への影響を報告はこれまでになく、新たな知見が得られた。

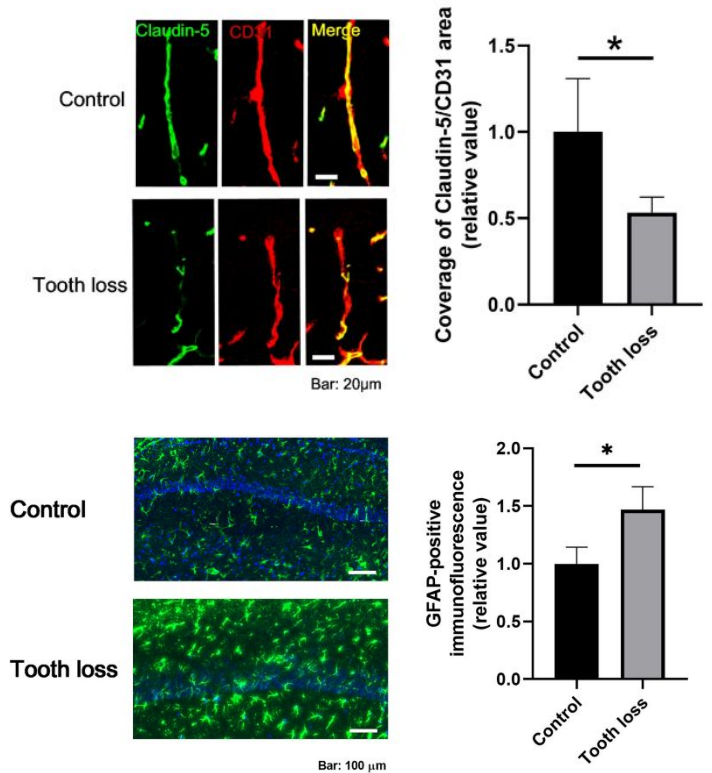


図 3

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 1件）

1. 著者名 Oue Hiroshi, Hatakeyama Rie, Ishida Eri, Yokoi Miyuki, Tsuga Kazuhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Experimental tooth loss affects spatial learning function and blood-brain barrier of mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Diseases	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） 10.1111/odi.14379	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大上博史, 横井美有希, 石田えり, 津賀一弘
2. 発表標題 マウスの歯の喪失が脳血管に与える影響
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 第130回記念学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大上 博史, 横井 美有希, 石田 えり, 西端 秀典, 志渡澤 正治, 津賀 一弘
2. 発表標題 マウスの歯の喪失が脳血管障害に与える影響
3. 学会等名 日本補綴歯科学会 中国・四国支部学術大会
4. 発表年 2020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	竹田 洋輔 (Takeda Yosuke) (80812560)	北海道医療大学・歯学部・助教 (30110)	

6. 研究組織（つづき）

	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	横井 美有希 (Yokoi Miyuki) (90826869)	広島大学・病院(歯)・助教 (15401)	

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