

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：31602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670820

研究課題名(和文)アルツハイマー病と歯の喪失との関連メカニズムの分子基盤

研究課題名(英文)The molecular basis of the relationship between Alzheimer's disease and tooth loss

研究代表者

赤川 安正 (AKAGAWA, YASUMASA)

奥羽大学・歯学部・教授

研究者番号：00127599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：歯の喪失はアルツハイマー病のリスク因子と考えられてきたが、歯の喪失がアルツハイマー病の分子病態に及ぼす影響は未だ十分に解明されているとは言い難い。そこで、本研究課題ではアルツハイマー病モデルマウスを用いて、歯の喪失がアルツハイマー病の分子病態に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。14ヵ月齢のADモデルマウスの上顎臼歯部を抜歯する群と抜歯しない群に分け、4ヵ月後、脳内の病態および学習・記憶能を比較した。その結果、脳内アミロイドや海馬錐体細胞数、学習記憶能に差はなかった。本研究の結果、アルツハイマー病が進行した状態での歯の喪失はアルツハイマー病態を悪化させるほどの影響を与えなかった。

研究成果の概要(英文)：We tested the effect of tooth loss on learning and memory and on the molecular pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) in an aged AD model mice. We divided 14-month-old AD model mice into upper molar extracted group (experimental) and molar intact group (control). At 18 months old, we analysed the changes of amyloid-beta (A β), pyramidal cells in the brain and the learning and memory ability. The amount of A β and the number of pyramidal cells in the hippocampus were not significantly different between the experimental and control group. Similarly, the difference of learning and memory ability could not be distinguished between the groups. Neither molecular pathogenesis of AD nor associated learning and memory were aggravated by tooth loss in these mice. The limited results of this study which used the aged mice may help the dental profession to plan and explain treatments to patients with AD, which must be designed while taking into account the severity of the AD symptoms.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：アルツハイマー病 歯の喪失

1. 研究開始当初の背景

歯の喪失はアルツハイマー病の発症に2.89倍のリスクがあるとされるが、この関連の詳細はほとんど明らかにされていない。一方、アルツハイマー病の発症には「アミロイドカスケード仮説」「タウ仮説」「アセチルコリン仮説」などがある。我々はアミロイドの沈着が起こりえない過齢のアルツハイマー病モデルマウスの上顎臼歯を抜歯し神経細胞の脱落が惹起されることを先行研究で明らかにした。しかしながら、歯の喪失がどのような経路を介して神経細胞の脱落や学習・記憶能の低下を引き起こしたのかは不明であり、またアルツハイマー病が発症した後、すなわち脳内にアミロイドが沈着した後に歯の喪失を惹起させた場合の影響も明らかにされていない。

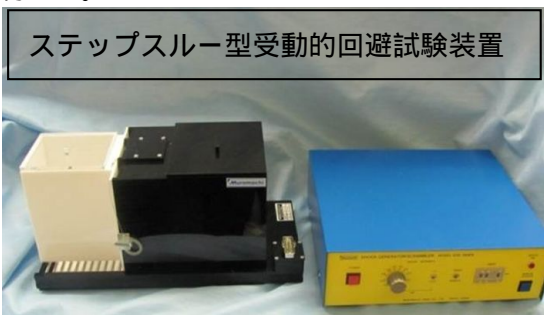
2. 研究の目的

歯の喪失とアルツハイマー病との関連をアルツハイマー病の病態を指標として分析し、歯の喪失がアルツハイマー病の発症や増悪につながる分子基盤を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では「アルツハイマー病発症前における「歯の喪失」が学習・記憶・認知機能およびTau蛋白の動態に及ぼす影響を解明すること、アルツハイマー病発症後の歯の喪失が学習・記憶・認知機能に及ぼす影響を解明することとした。

研究1として、アルツハイマー病発症前のTau過剰発現マウス(P301L)を上顎臼歯を抜歯する「臼歯喪失群」、抜歯をしない「臼歯非喪失群」の2群に分け、受動的回避行動実験により学習・記憶・認知機能を評価するとともに、Tau蛋白やアミロイド蛋白の変化および海馬神経細胞死を両群で比較し、臼歯の喪失がアルツハイマー病の分子病態に及ぼす影響を検討した。動物はTau過剰発現マウス(P301L)(雌性,生後6ヵ月齢)20匹(タクニック社より購入)を用いた。条件は上顎臼歯を抜歯する「臼歯喪失群」、抜歯をしない「臼歯非喪失群」の2群に設定し、観察期間は抜歯後4ヵ月とした。学習・記憶・認知機能の評価を行うため、抜歯後、ステップスルー型受動的回避装置を用いた行動実験を行った。



行動実験は獲得試行(1:マウスを明室に移動,

2:30秒間順化させた後、暗室のドアを開放、3:マウスが暗室に入るとドアを閉鎖、0.3mA,3秒間の電気刺激を与えた。4:マウスを飼育箱へ移動)および保持試行(1:マウスを明室に移動、2:30秒間順化させた後、暗室のドアを開放、3:マウスの四肢が完全に暗室に進入するまでの時間を測定(反応潜時)、4:マウスが暗室に入るとドアを閉鎖、0.3mA,3秒間の電気刺激を与えた。5:マウスを飼育箱へ移動)の2つの試行を行った。抜歯12ヵ月後に動物を屠殺し、脳を摘出した。その後、1Tau蛋白のリン酸化 2アミロイド蛋白の沈着 3シナプス関連蛋白の変化 4神経細胞死の4つについて、ELISA法、Western blotting法および免疫組織学染色を用いて生化学的および脂質生化学的に解析した。研究2としてアルツハイマー病モデルマウスを用いて、脳内にアミロイドが沈着した後、すなわちアルツハイマー病が発症した後に歯の喪失を惹起し、脳内の分子病態および学習・記憶能を評価することとした。14ヵ月齢のアルツハイマー病モデルマウスを上顎臼歯を抜歯する群と抜歯しない群に振り分けた。4ヵ月後、脳内のアミロイド沈着量、海馬神経細胞数および学習・記憶能の評価を行った。

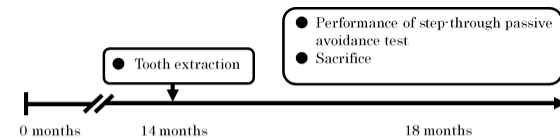


Fig.1. Experiment protocol

At 14 months, tooth extraction was performed in the experimental group. Teeth were left intact in the control group. At 18 months, the acquisition trial was performed. The day after the acquisition trial, the retention trial was performed to evaluate learning and memory ability. After step-through passive avoidance test, the animal was sacrificed for ELISA and immunohistological analysis.

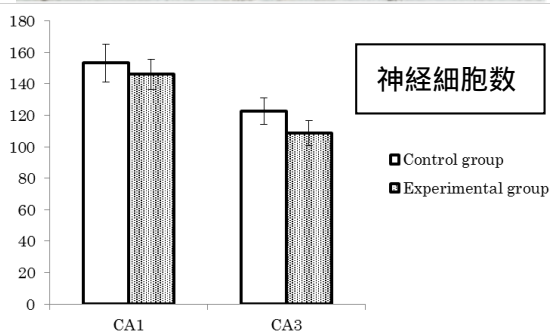
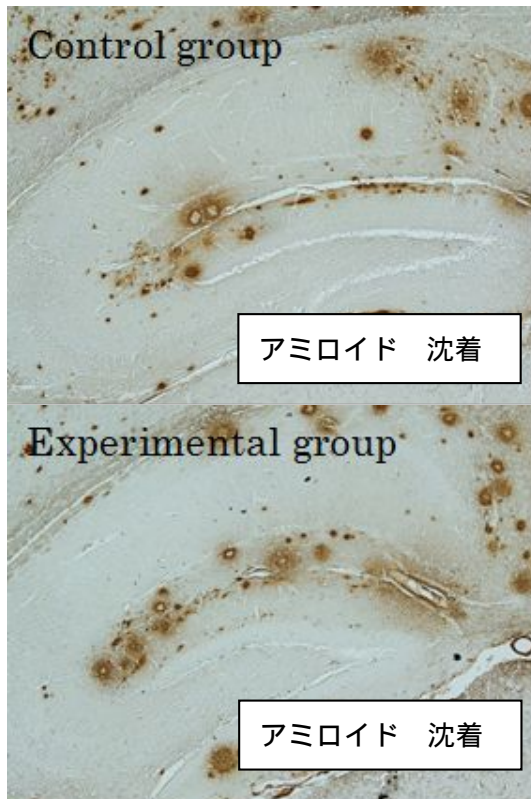
4. 研究成果

研究1に対してTau過剰発現マウスを用いる予定であったが、各マウスのTau発現量が安定せず歯の喪失による影響はほとんど解析不可能であった。

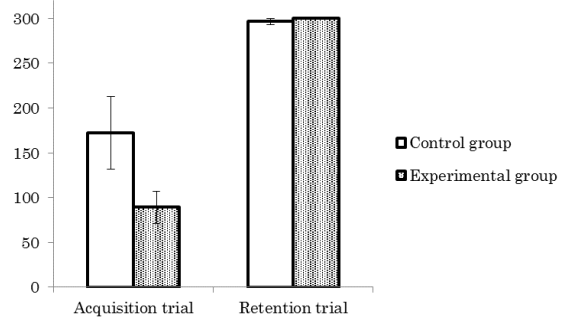
研究2では、抜歯群と非抜歯群の間で学習・記憶能の変化やアミロイドの沈着量に有意な差は認められなかった。同様に、海馬神経細胞数に関してもCA1およびCA3いずれの部位において両群に差は認められなかった。本研究で用いたアルツハイマー病モデルマウスは14ヵ月齢の時点では脳内に多くのアミロイドを発現していることから、この時点ですでにアルツハイマー病を発症していると設定した。本研究の結果から、アルツハイマー病に特異的なアミロイド以外のTau蛋白に注目して研究を行ったが、歯の喪失による影響は解析不能であった。一方で、アルツハイマー病発症後の歯の喪失は病態を増悪させることはなかった。言い換えると、歯の喪失はアルツハイマー病発症後の病態進行に影響を及ぼす程の影響を与えなかった

と考えられる。我々は先行研究で、アルツハイマー病発症前の歯の喪失は海馬神経細胞を減少させ、学習・記憶能を低下させることを報告した。総括すると、歯の喪失がアルツハイマー病に与える影響は未だ不明な点が多く残されているが、アルツハイマー病発症前に歯の喪失を惹起させないこと、すなわち、咬合・咀嚼の保全・維持が重要であること、また、アルツハイマー病発症後の歯の喪失は病態をさらに悪化させるとは言い難いことが示唆される。本研究の成果は、アルツハイマー病患者の歯科診療における治療計画立案に寄与するものと考ええる。

下図：海馬におけるアミロイドの沈着量に差はなかった。海馬神経細胞数においても両群間に有意差は認められなかった。

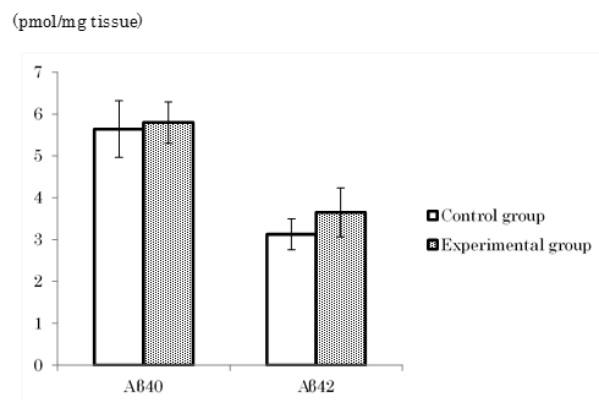


ステップスルー型受動的回避試験の結果



脳内アミロイド量の結果

両群間に有意差は認められなかった。



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)

Oue H, Miyamoto Y, Koretake K, Okada S, Doi K, Jung CG, Michikawa M, Akagawa Y. Tooth loss might not alter molecular pathogenesis in an aged transgenic Alzheimer's disease model mouse. Gerodontology, (査読有), 2014 Sep 22. doi: 10.1111/ger.12153.

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
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

赤川 安正 (AKAGAWA Yasumasa)
奥羽大学・歯学部・教授
研究者番号：00127599

(2) 研究分担者

道川 誠 (MICHIKAWA Makoto)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：40270912

(3) 研究分担者

是竹 克紀 (KORETAKE Katsunori)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号：50346508