

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861641

研究課題名(和文) 歯の喪失による学習・記憶能低下の分子生物学的解明

研究課題名(英文) Biologic elucidation of memory deficits by tooth loss

研究代表者

大上 博史(Oue, Hiroshi)

広島大学・医歯薬保健学研究院(歯)・助教

研究者番号：70711307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：雄性マウスを非抜歯・固形飼料群，抜歯・固形飼料群，非抜歯・粉末飼料群，抜歯・粉末飼料群に振り分けた。脳の組織学的解析，mRNA発現および行動実験を行った。その結果抜歯した群で学習・記憶能の低下が見られた。同様に，抜歯した群の組織学的解析およびmRNA量の有意な変動を認めた。本研究の結果，歯および咀嚼の維持が認知機能低下を防止することを分子生物学的に明らかにした。

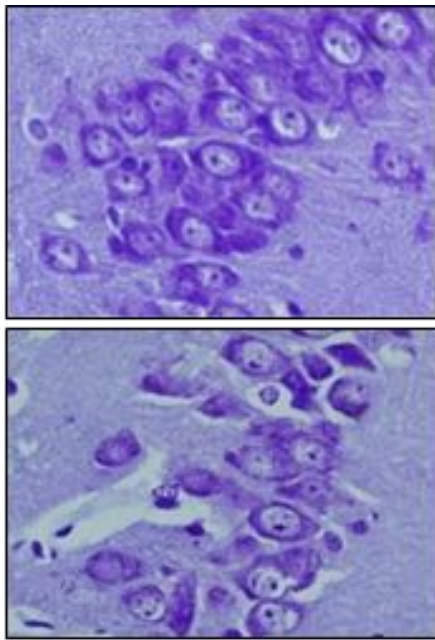
研究成果の概要(英文)：Twenty eight-weeks-old C57BL/6J mice were divided into molar extracted group and molar intact group. We fed the mice either solid or powder. To analyze the memory ability, the step-through passive avoidance test was conducted. BDNF-related mRNA in the hippocampus was analyzed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Molar loss group showed memory impairment, and the effect of molar loss on mRNA level were observed. The effect of powder diet on memory ability and mRNA level were not observed. These results suggested that the maintenance of teeth and mastication might be important for prevention of cognitive impairment.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：歯の喪失

1. 研究開始当初の背景

申請者は、AD の発症メカニズムとして最も有力な「アミロイドカスケード仮説」に注目し、老人斑を構成する主成分である A β の沈着が起こり得ない6ヵ月齢のADモデルマウスの抜歯を行い、歯の喪失がアルツハイマー病の発症に及ぼす影響を検討した。その結果、歯の喪失は A β 沈着を増悪させることはなかったが、海馬神経細胞の脱落が惹起されることが明らかとなった (Oue et al., 2013)。



上段：非抜歯群の錐体細胞
下段：抜歯群の錐体細胞
抜歯群の錐体細胞が減少している。

このことは、歯の喪失がアミロイドカスケード仮説ではないメカニズムでADの病態を加速させる可能性を示唆している。この事実に基づき、歯の喪失がどのような経路を辿り、脳内の神経細胞の減少や認知機能低下につながっているのかさらに追求しなければならない。さらに、歯の喪失による咀嚼率の変化が脳内の神経細胞や認知機能に及ぼす影響を明らかにすることにより、歯科補綴による咀嚼機能向上が重要である確固たるエビデンスを示すことができると考えた。

2. 研究の目的

歯の喪失および咀嚼機能の低下が神経関連蛋白および学習記憶能に及ぼす影響を検討

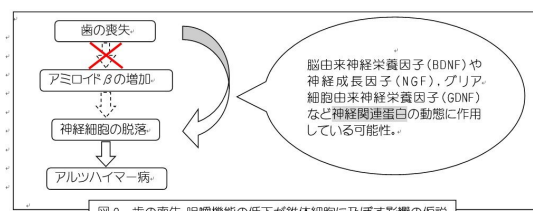
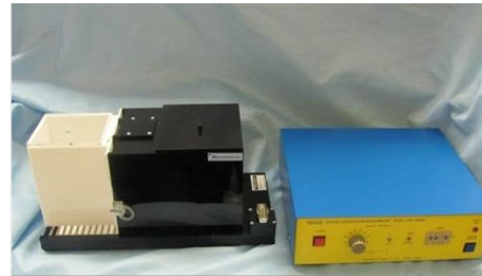


図2 歯の喪失、咀嚼機能の低下が錐体細胞に及ぼす影響の仮説。

することにより、歯の喪失および咀嚼機能の低下に因る学習記憶障害のメカニズムを分子生物学的に明らかにする。

3. 研究の方法

マウスを固形・非抜歯群、固形・抜歯群、粉末・非抜歯群、粉末・抜歯群に振り分けた。抜歯群は上顎臼歯を抜歯した。固形食に比較して粉末食は咀嚼する必要がなく、咀嚼機能の低下を想定したモデルである。経時的に血液を採取し、栄養状態を評価する。マウス海馬を採取し神経関連 mRNA の発現を

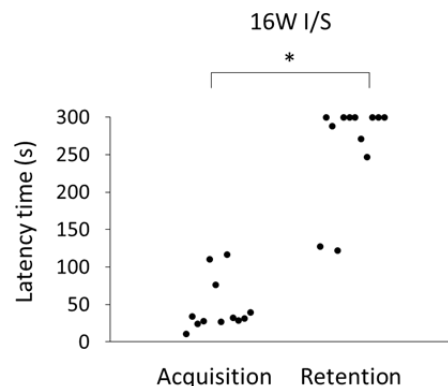


ステップスルー型受動的回避試験装置
学習・記憶能の評価に使用

検討。さらに、ステップスルー型受動的回避試験により学習・記憶能を評価する。ステップスルー型受動的回避試験は電気刺激という嫌悪刺激を回避する学習能力を検討することができる。この試験は、獲得試行と保持試行から成る。獲得試行では、マウスの修正を利用し、明室から暗室に移動するまでの反応潜時時間を計測する。その際、暗室に移動したら、嫌悪刺激である電気刺激を与える。その24時間後、同様に明室にマウスを投入し、暗室に入るまでの反応潜時時間を計測する。記憶を保持していれば暗室に入らず、記憶を保持していなければ暗室に入ることとなる。

4. 研究成果

抜歯した群において、学習・記憶能が有意な低下を示した。

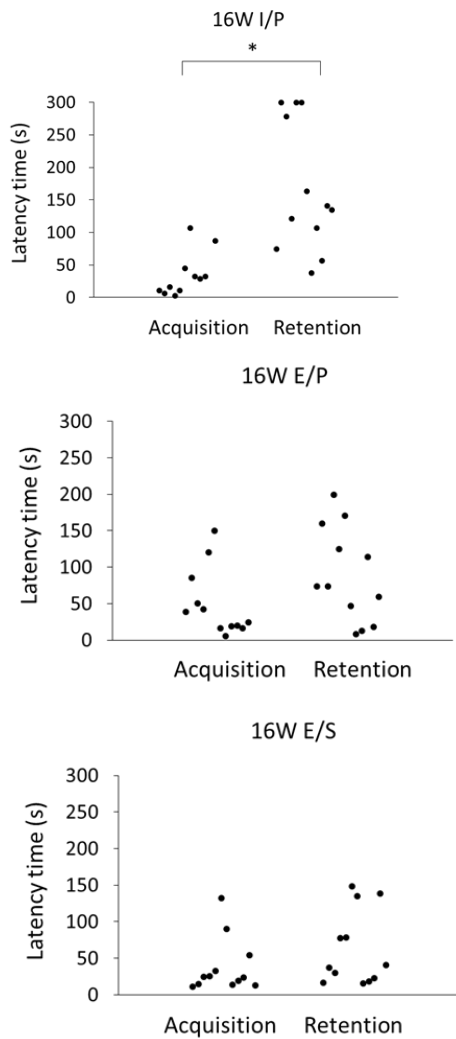


16W I/S

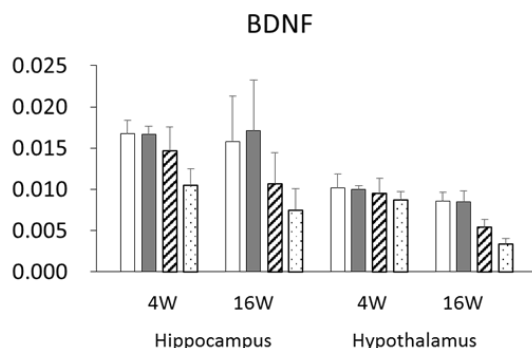
*

Latency time (s)

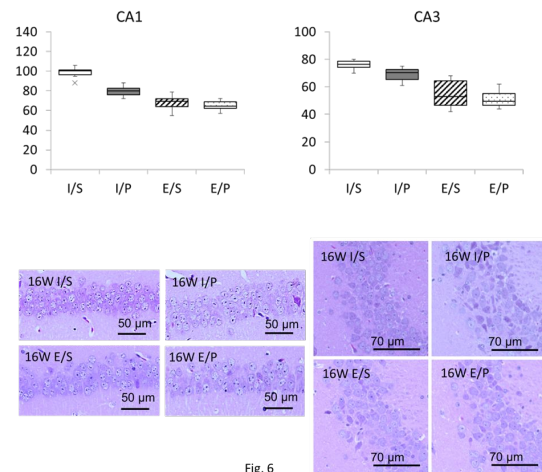
Acquisition Retention



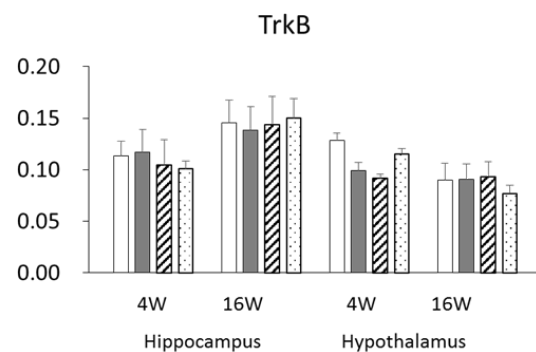
粉末群はそれ自身が学習・記憶能低下の有意な因子とはならなかった。脳の組織学的解析および mRNA の発現においても同様の結果であった。これまで、歯の喪失や軟性食は実験動物の健全な発育を阻害することが報告されている。しかし、多くの実験は歯の喪失のみ、あるいは軟性食のみの影響を検討しており、本研究では、歯の喪失と食餌性状の違いを組み合わせで検討した。このモデルは、臨床を想定して行った。すなわち、歯を喪失すると多くの場合、これまでのように硬いものを咀嚼することは困難と



なる。必然的にソフトフードを摂取する傾向となる。これまでの動物実験の結果をみると、歯の喪失だけでなく、軟性食においても学習・記憶能の喪失が見られているが、本研究では軟性食の影響はわずかであった。これは、本研究で用いたマウスやすでに成熟したノーマルマウスであることが原因の一つである可能性がある。すなわち、若年期のマウスに粉末食を与えて咀嚼不全を引き起こすと、口腔からの求心性の刺激が減弱し脳のシナプスの形成に悪影響を与えていると示唆される。成熟したマウスだとすでに脳のシナプ



ス形成も成熟しており、軟性食といった口腔からの刺激の減弱のみでは大きな影響を与えなかったと考えられる。また、トランスジェニックマウスとノーマルマウスの老化の過程は異なるので、トランスジェニックマウスを用いたマウスとの単純な比較も困難である。すべての群において、体重変化が認め



られなかったが、これも同様の理由であると考えられる。

軟性食を与えた若齢マウスでは脳由来神経栄養因子が減るという報告から本研究では脳由来神経栄養因子に着目した。抜歯した群では、mRNA の発現が有意に低下していたから、歯の喪失は脳由来神経栄養因子の発現に関与している可能性が示唆された。本研究の結果、歯の喪失および咀嚼機能の低下が学習・記憶能の低下を引き起こす分子生物学的メカニズムの一端を明らかとなった。本研究の結果は咬合維持、歯の保存が重要で

あるとする極めて重要なエビデンスとなる。
また、将来の認知症予防につながる可能性を
提示できるなど、国民の健康長寿に大きく貢
献し、極めて意義深いと考えられる。

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0件)

〔学会発表〕(計1件)

竹田洋輔, 大上博史, 是竹克紀, 岡田信輔,
河野聖, 呉本晃一, 山中威典, 守谷直史, 赤
川安正, 津賀一弘 臼歯喪失および食餌性状
の違いがマウスの学習・記憶能に及ぼす影響
平成27年度公益社団法人日本補綴歯科学
会中国・四国支部学術大会 2015年9月
5～6日 くにびきメッセ(松江市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0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0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

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

大上 博史 (OUE HIROSHI)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・

助教

研究者番号: 70711307