

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

論文提出者	片野雅久
論文審査委員	(主 査) 朝日大学歯学部教授 飯沼 光生 (副 査) 朝日大学歯学部教授 江尻 貞一 (副 査) 朝日大学歯学部教授 永山 元彦
論文題目	歯の早期喪失が老化促進モデルマウス(SAMP8)海馬の微細構造に及ぼす影響
<p><u>論文審査の要旨</u></p> <p>認知症は、記憶の喪失、認知機能の障害による QOL の低下を特徴とする、加齢性神経疾患の 1 つである。現在、世界中で 4,700 万人が認知症を患っており、2030 年までにはその数は 7,500 万人に増加すると言われている。このため、認知症の病因を理解することは、新しい治療戦略の開発を促進すると考えられる。</p> <p>ATP 産生など細胞の機能を維持するために必要な細胞小器官であるミトコンドリアの機能障害は、活性酸素を異常産生し、酸化ストレスにより ATP 産生量を減少させる。この障害は神経変性疾患の一般的な特徴である。また、高齢動物に多く観察されるリポフスチンは加齢マーカーと考えられる。酸化ストレスを誘発するカイニン酸を老化促進モデルマウス SAMP8 マウスに投与した実験では、正常老化を示す SAMR1 と比較して海馬 CA3 領域神経細胞にリポフスチンの沈着が多数認められ、酸化ストレスが老化に関連していることが報告されている。</p> <p>有髄神経の伝導に関わるミエリン鞘の構造変性は、神経伝導の低下に関連し、海馬依存性認知障害を惹起すると考えられる。さらに、シナプスは神経伝達に不可欠で、長期増強の誘導に関連するシナプス後肥厚部 (PSD) の長さは、シナプス可塑性と神経活動の評価に有効である。</p> <p>そこで本研究では、透過型電子顕微鏡を用いて、歯の早期喪失により老化促進モデルマウス (SAMP8) における海馬 CA3 領域の神経細胞、ミエリン鞘、PSD の微細構造への影響を検討している。</p> <p>実験には、1 か月齢雄性 SAMP8 マウスをコントロール群と早期喪失群 (各群 n=7) に分け実施された。早期喪失群は、三種混合麻酔下にて上顎左右臼歯部の抜去を行い、その後通常の方法で飼育されている。コントロール群は、抜歯以外実験群と同様の処置を施している。</p> <p>その結果、平均食物摂取量、体重量は早期喪失群とコントロール群では有意差は認められず、血中コルチコステロン濃度は早期喪失群においてコントロール群と比較して有意に上昇した。神経細胞の超微細構造では、早期喪失群においてミトコンドリア内部の ATP 合成の場であるクリステが喪失しているものが多く観察され、早期喪失群細胞質中におけるリポフスチンの体積密度・数はコントロール群と比較して有意に上昇し、ミトコンドリア</p>	

アの体積密度はコントロール群と早期喪失群において有意な差は認められないという結果を得た。さらに、早期喪失群はコントロール群と比較して海馬 CA3 領域におけるミエリン鞘は菲薄化し、PSD の長さも有意な低値を示すという結果を得ている。

以上の結果から、歯の早期喪失が海馬神経細胞、ミエリン鞘、シナプスの超微細構造を変性させ、加齢を伴う海馬依存性認知障害に関連すると結論し、審査委員は、本論文を博士（歯学）の学位を授与するに値すると判定した。

