

学位論文内容の要旨

論文提出者	吉川 英里
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 永山 元彦 (副査) 朝日大学歯学部教授 藺村 貴弘
論文題目	歯の早期喪失が老化促進モデルマウス (SAM) P8 の 海馬の萎縮に及ぼす影響
論文内容の要旨	<p>【目的】</p> <p>わが国は、高齢者の人口増加に伴い、認知症患者数が増加し、認知症予防が大きな課題となっている。認知機能低下には、海馬の萎縮が関係していると考えられており、萎縮した海馬では、神経細胞数の減少、神経細胞樹状突起や軸索の短縮、オリゴデンドロサイトの変性、アストロサイトの増殖、ミクログリアの活性化などが認められ、これらの変化が海馬の萎縮を引き起こすといわれている。これまで多くの研究で、認知機能の低下や海馬の組織学的変化に歯の喪失が関与すると指摘されているが、海馬の萎縮に歯の喪失が関与することは検討されていない。</p> <p>そこで今回、老化促進モデルマウス (SAM) P8 を用いて、歯の早期喪失が海馬の萎縮に影響を及ぼすかどうかを明らかにすることを目的とし、海馬体積、さらに萎縮に影響を及ぼすといわれている海馬領域の神経細胞数、神経細胞樹状突起の形態、オリゴデンドロサイトの変化について検討した。あわせて、海馬の変化と認知機能との関係についても検討を行った。</p> <p>【材料および方法】</p> <p>実験には1か月齢雄 SAMP8 マウスを用いた。マウスは、三種混合麻酔下で上顎左右臼歯の抜去を行った群を早期喪失群、歯の抜去以外同様の処置を行った群をコントロール群とし、8か月齢まで飼育し、海馬体積、神経細胞数、樹状突起の形態変化、オリゴデンドロサイトの変化について解析を行った。</p> <ul style="list-style-type: none">・海馬体積は、ニッスル染色を行い、海馬の表面積を計測し、海馬体積を算出した (各群 n=7)。・神経細胞数は、ニッスル染色を行い、海馬 CA1, CA3, DG 領域における神経細胞数を計測した (各群 n=6)。・樹状突起の形態変化は、ゴルジ染色を行い、海馬 CA1, CA3, DG 領域における分岐数、総突起長、総スパイン数について計測した (各群 n=6)。・オリゴデンドロサイトの変化は、オリゴデンドロサイトの特異タンパク質であるミエリン塩基タンパク質 (MBP) および 2,3-サイクリックヌクレオチド 3 ホスホジエステラーゼ (CNPase) に対する抗体を用いて免疫染色を行い、海馬 CA1, CA3, DG 領域における陽性細胞面積を計測した (各群 n=6)。・空間認知能の評価は、Morris 水迷路学習テストを用いた (各群 n=7)。

統計処理は、t 検定または Two-way repeated measure ANOVA を用いた。なお、本実験は朝日大学歯学部動物実験専門委員会の承認を得ている(承認番号：20-018)。

【結果】

- ・早期喪失群における海馬体積は、コントロール群と比較して有意に減少した ($p < 0.01$)。
- ・早期喪失群における海馬 CA1 ($p < 0.01$), CA3 ($p < 0.01$), DG ($p < 0.01$) 領域の神経細胞数は、コントロール群と比較して有意に減少した。
- ・早期喪失群における海馬 CA1 ($p < 0.01$), CA3 ($p < 0.01$), DG ($p < 0.01$) 領域の神経細胞樹状突起の分岐数, 総突起長, 総スパイン数は、コントロール群と比較して有意に減少した。
- ・早期喪失群における海馬 CA1 ($p < 0.01$), CA3 ($p < 0.01$), DG ($p < 0.01$) 領域の MBP および CNPase 陽性細胞面積は、コントロール群と比較して有意に減少した。
- ・早期喪失群におけるプラットホームへの到達時間は、コントロール群に比較して延長し、交互作用が認められた ($p < 0.05$)。

【考察】

神経細胞数の減少や樹状突起の短縮が海馬の萎縮に関与すると報告されており、早期喪失群では海馬の神経細胞数の減少、神経細胞樹状突起の短縮が認められた。また、樹状突起上のスパイン数は情報入力量と相関し、持続的な情報入力量の減少が神経細胞の変性や脱落につながる事が明らかにされている。歯の早期喪失によってスパインが減少し、神経細胞の変性や脱落を惹起したと考えられる。次いで、オリゴデンドロサイトの変性は、軸索の損傷や神経栄養因子の産生減少によって、神経細胞死や樹状突起・軸索の短縮・喪失に関与するといわれており、本実験で確認された早期喪失群のオリゴデンドロサイトの免疫染色性の低下は、オリゴデンドロサイトの変性や髄鞘の菲薄化、脱落を示唆し、軸索の変性や脱落による白質の体積減少につながり、海馬の萎縮を惹起したものと考えられる。歯の早期喪失は、神経細胞数の減少や樹状突起の短縮、スパインの減少、オリゴデンドロサイトの免疫染色性の低下を引き起こし、海馬の萎縮と空間認知能の低下を惹起することが示唆された。

歯の喪失によって脳血流量の減少や歯根膜感覚の消失による海馬への情報入力量を減少させるといわれており、脳血流の減少や情報入力量の減少は神経細胞変性を引き起こすと考えられている。さらに歯の早期喪失はコルチコステロンを上昇させ、海馬に組織学的変化をもたらすことが多くの研究で明らかとなっている。今回の海馬の萎縮は、歯の早期喪失による脳血流量の減少や情報入力量の減少、コルチコステロンの増加によって引き起こされたと考えられる。

【結論】

歯の早期喪失は、海馬の萎縮を引き起こし、空間認知能を低下させることが示唆された。