

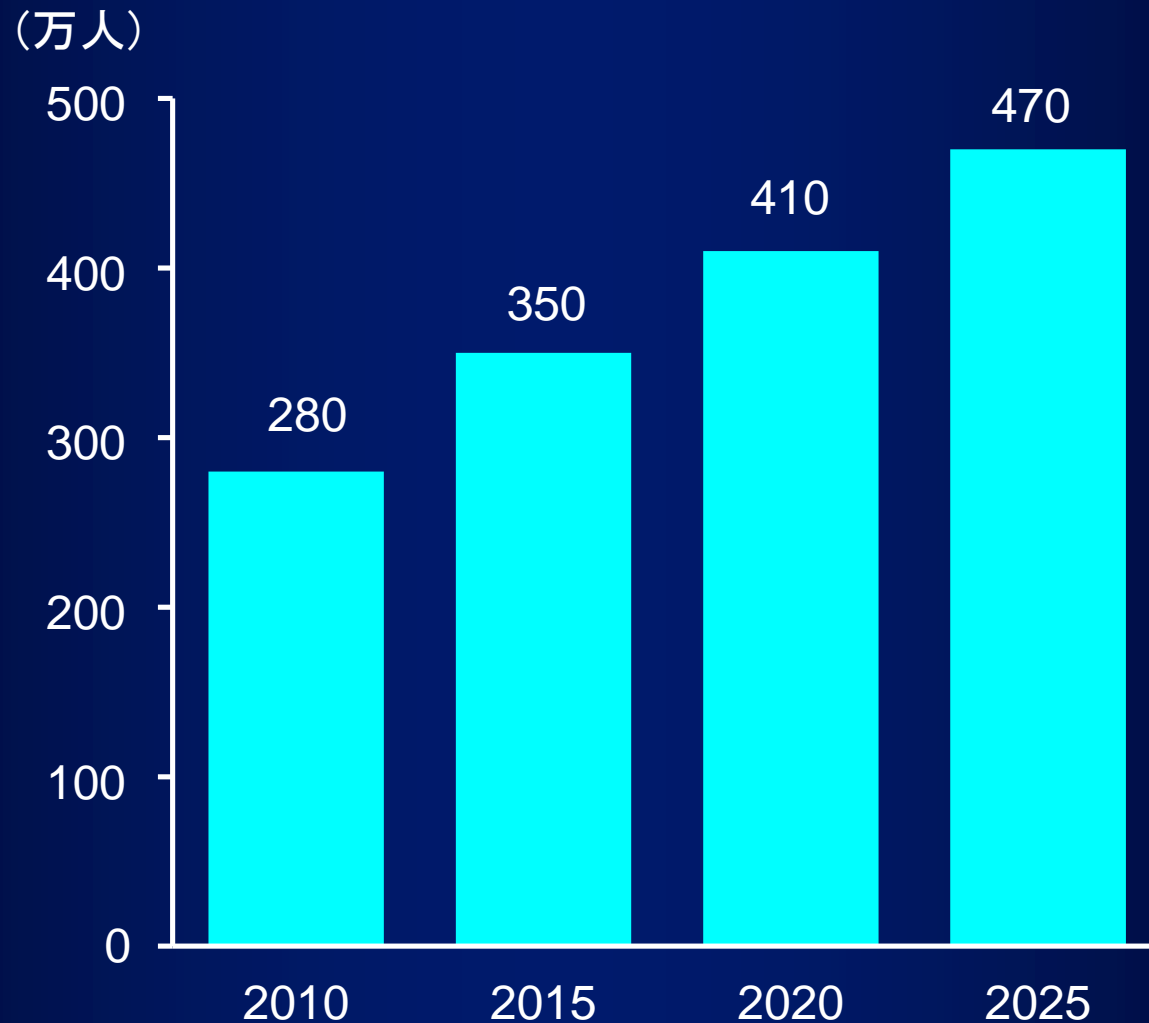
# 歯の喪失はアルツハイマー病を 増悪させる

広島大学  
奥羽大学  
名古屋市立大学

IADR General Session in 2013  
Arthur Frechette Award Competition Finalist

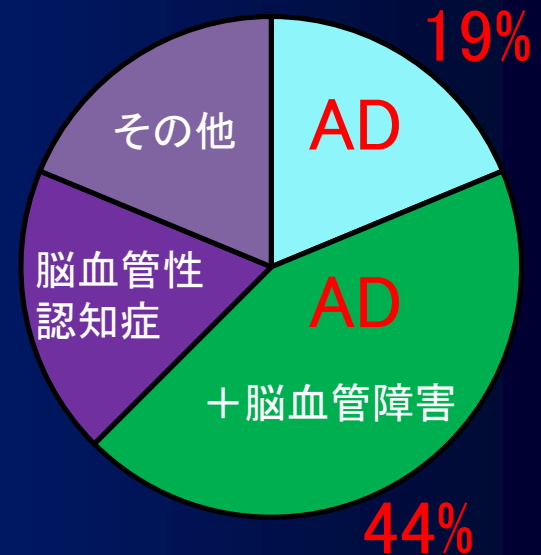
# 我が国の認知症患者の推移予測

(厚生労働省, 2012)



# アルツハイマー病 (AD)

進行性の神経変性疾患であり、高齢者の認知症の中で60%を超えて、最も頻度が高い(Meguro et al, 2002).



## ● 臨床症状

記憶障害や失語, 失行, 失認, 実行機能の障害

(DSM-IVによるアルツハイマー病の診断基準 1994)

## ● 神経病理学的特徴

1. 老人斑
2. 神経原線維変化
3. 神経細胞脱落  
(Selkoe et al., 1991)

- 疫学調査から、歯の喪失はアルツハイマー病のリスクが2.8倍高くなる  
(Kondo et al. 1994, 重富ら 1998)
- 今までの研究は、通常のマウスを使い、臼歯を喪失させて学習・記憶障害をみているのみでアルツハイマー病との関連はみていない
- アルツハイマー病モデルマウスを使い、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評価した研究はない

# 目的

歯の喪失（臼歯の咬み合わせの喪失）  
がアルツハイマー病を発症するマウス  
の学習・記憶能と神経病理学的変化に  
及ぼす影響を明らかにすること

# 方法

## ● 実験動物



APPトランスジェニックマウス (J20)

人工的にアルツハイマー病を発症し、  
学習・記憶能が低下する

このマウスを使って、臼歯を抜歯する

**実験群** : 抜歯により「臼歯の咬み合わせをなくした」マウス

**対照群** : 「臼歯の咬み合わせが維持される」マウス

# 研究デザイン

- 行動実験で学習させる
- その後,  
抜歯処置 (実験群)  
未処置 (対照群)

- 行動実験で4ヵ月後の  
学習・記憶能をみる
- 屠殺

0ヵ月

6ヵ月

10ヵ月

- 行動実験(ステップスルー型受動的回避試験)による学習・記憶能の評価
- 脳の海馬領域の神経病理学的評価

# マウスの習性

どちらに入る？



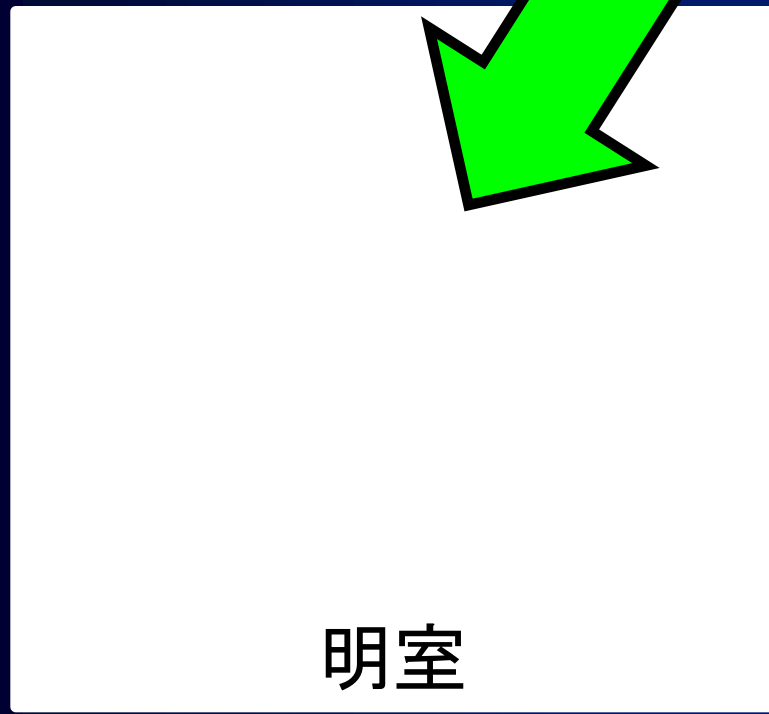
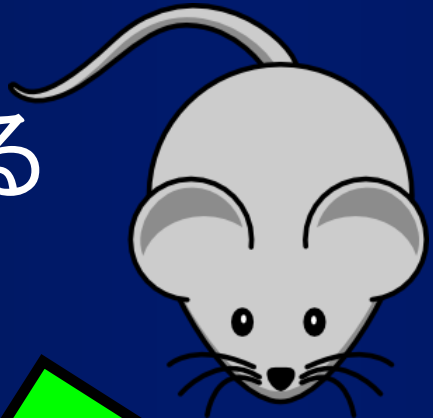
明室

暗室



# 行動実験(ステップスルー型受動的回避試験)

強制的に入れる



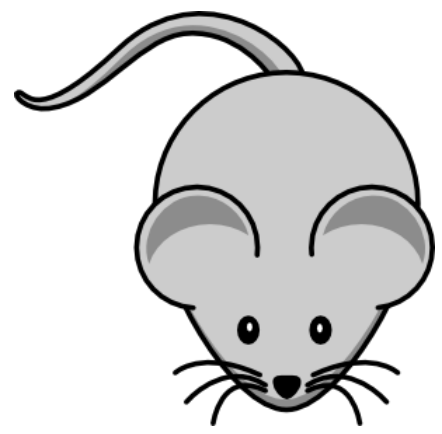
明室



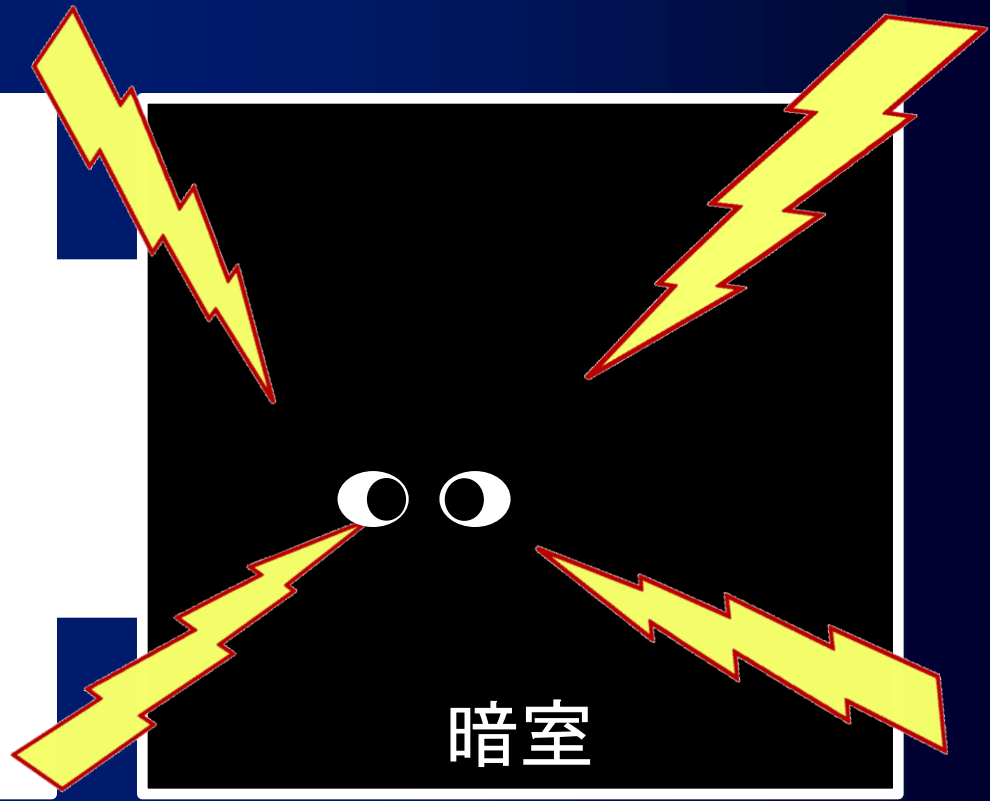
暗室

# 行動実験(ステップスルー型受動的回避試験)

「電気ショックを受けた」  
学習をさせる



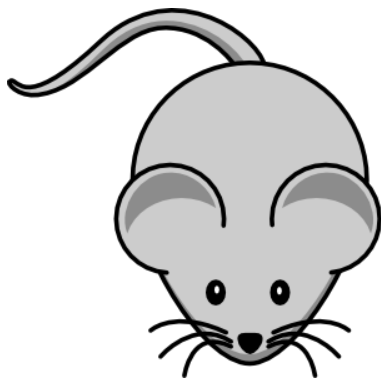
明室



暗室

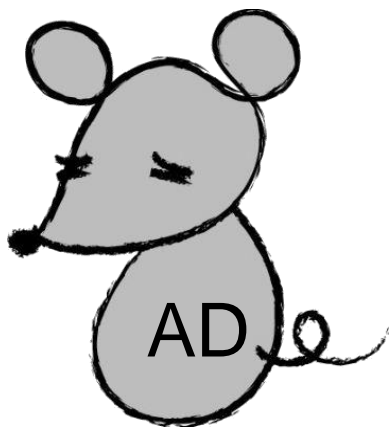
# 学習・記憶能の評価

行かない！



明室

暗室



明室

?

暗室

# 4カ月後のステップスルー型受動的回避試験 学習の獲得(獲得試行)

ステップスルー型受動的回避試験装置の構成

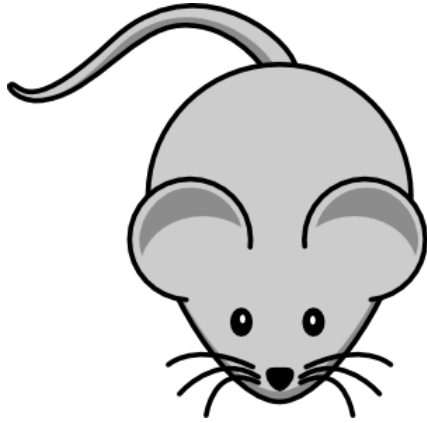


明室

暗室

ショックジェネレーター

# 300秒が制限時間



明室

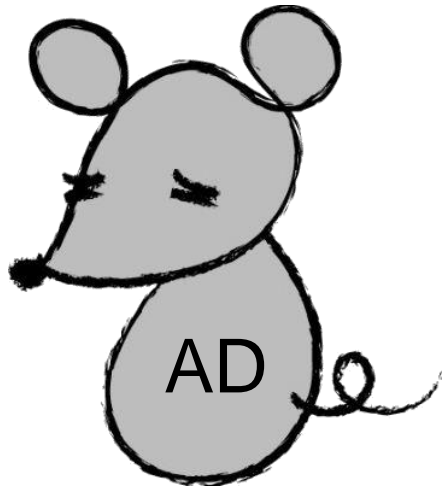


暗室

暗室に入らない

学習・記憶能が維持されている＝機能維持群

# 300秒が制限時間



明室



暗室

暗室に入る

学習・記憶能が低下している＝機能低下群

# 結果

「臼歯の咬み合わせ」を維持した対照群

7



0

機能維持群 機能低下群

「臼歯の咬み合わせ」をなくした実験群

4



6



機能維持群 機能低下群

なぜ、対照群と実験群のマウスの行動に  
差がみられたのか？



- アルツハイマー病の原因とされる  
アミロイドβ蛋白 ( $A\beta$ )
- 記憶を担う脳の海馬領域の  
錐体細胞



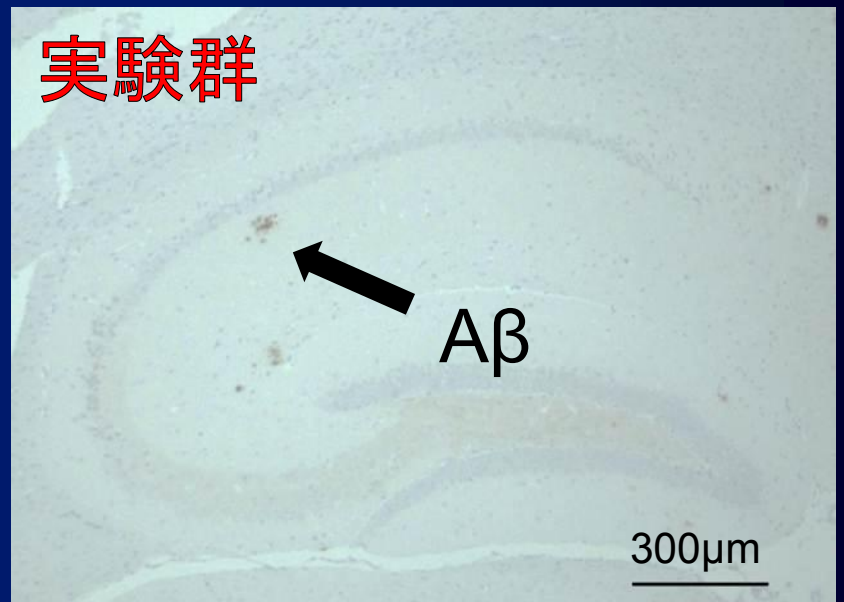
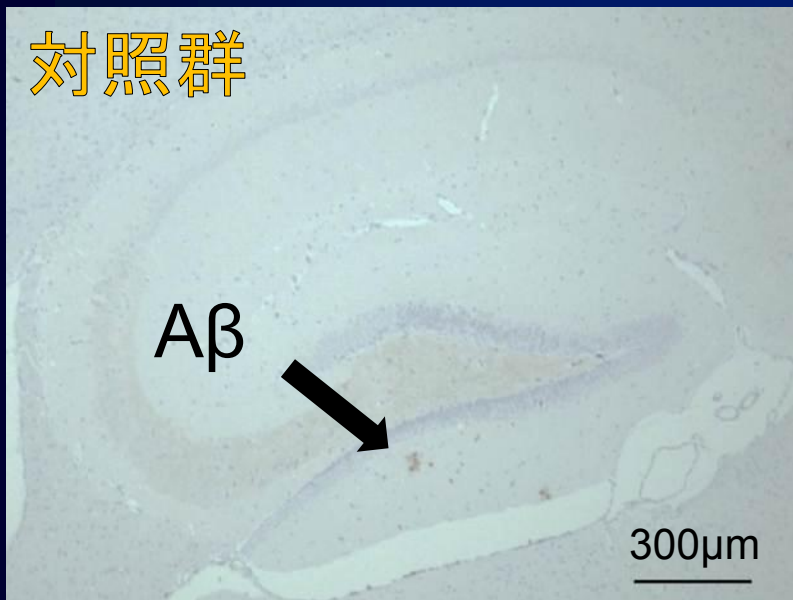
我々の仮説：

歯の喪失により $A\beta$ が増加し、海馬錐体細胞の  
変化を引き起こしたのではないか

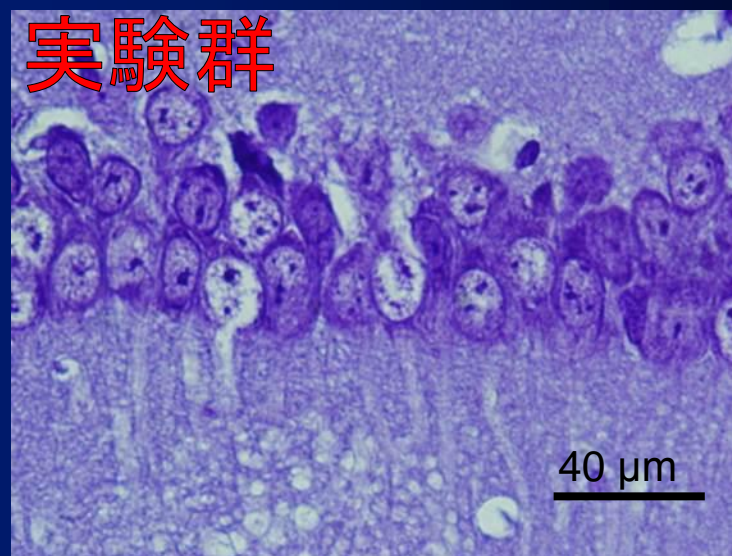
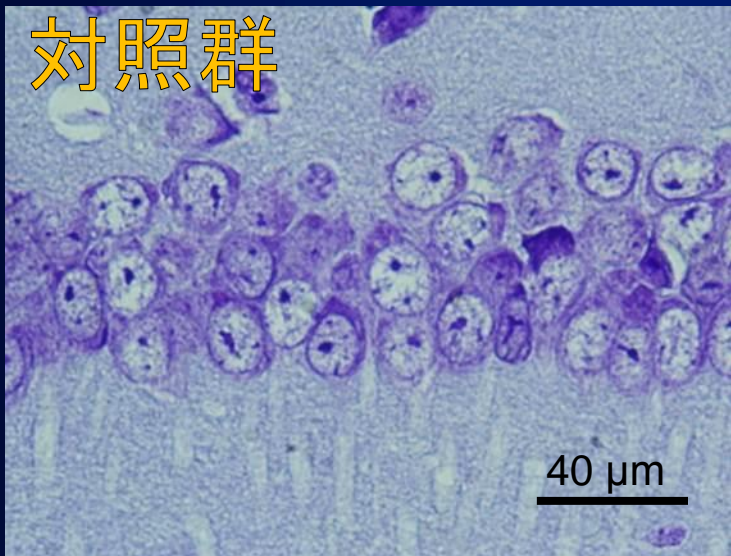


# A $\beta$ の測定

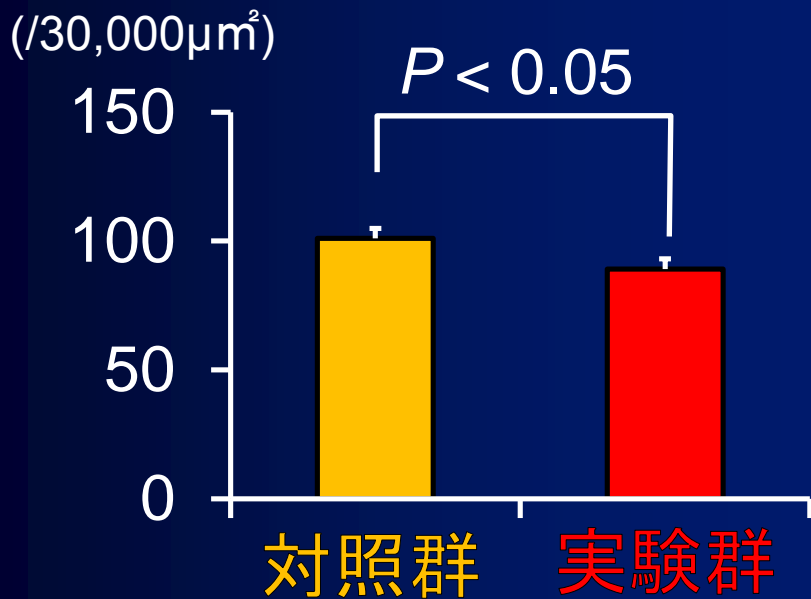
	A $\beta$ 40 (pmol/g tissue)	A $\beta$ 42 (pmol/g tissue)	A $\beta$ 沈着面積 ( $\mu\text{m}^2$ )
対照群	19.5 $\pm$ 3.8	10.5 $\pm$ 1.4	308.0 $\pm$ 89.4
実験群	15.9 $\pm$ 2.0	8.3 $\pm$ 0.4	295.7 $\pm$ 48.4



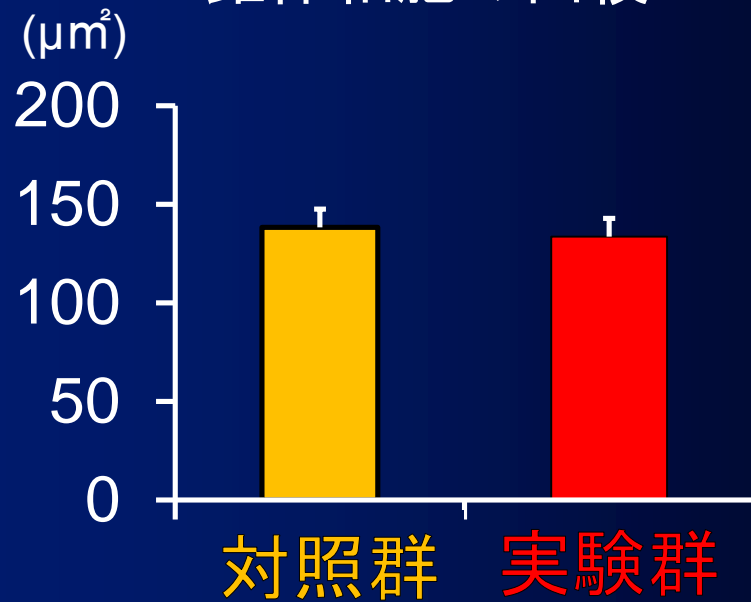
# 錐体細胞 (CA1領域)



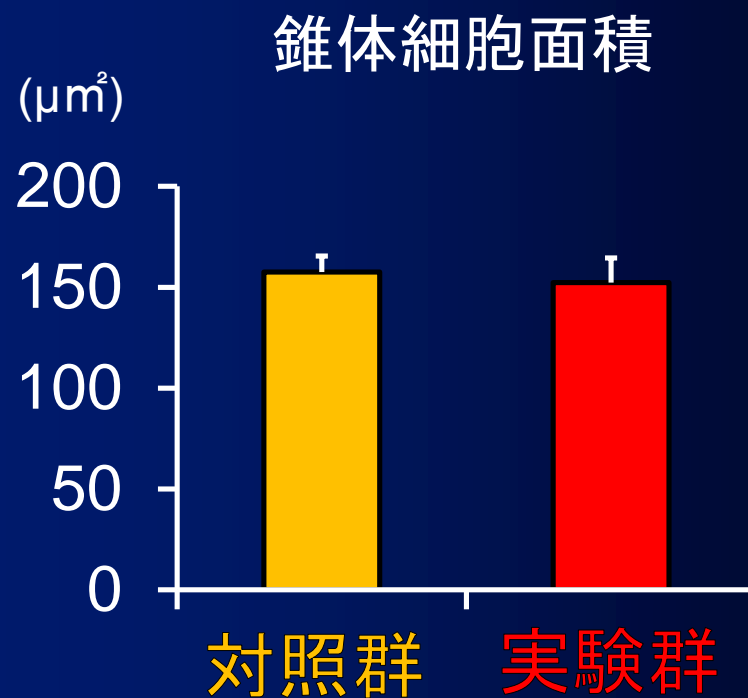
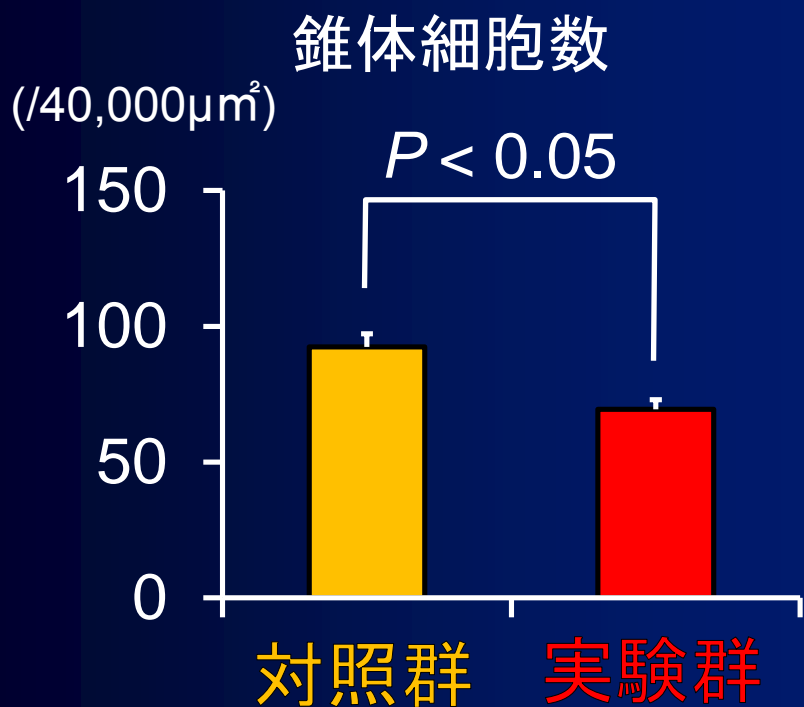
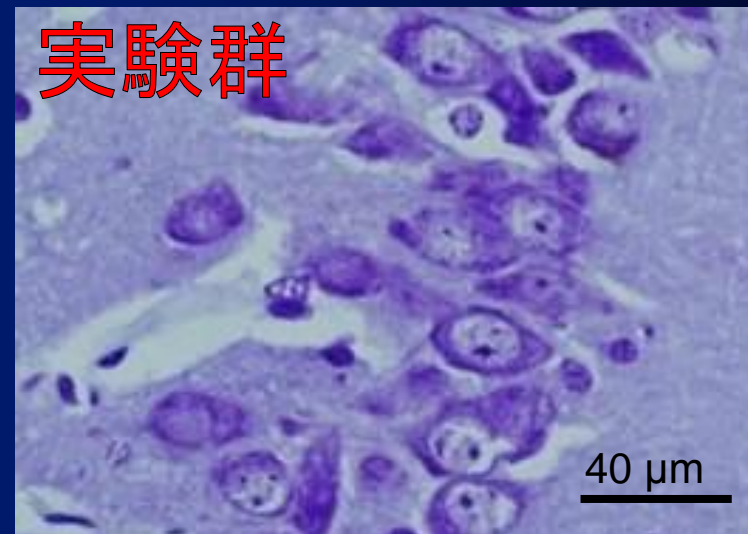
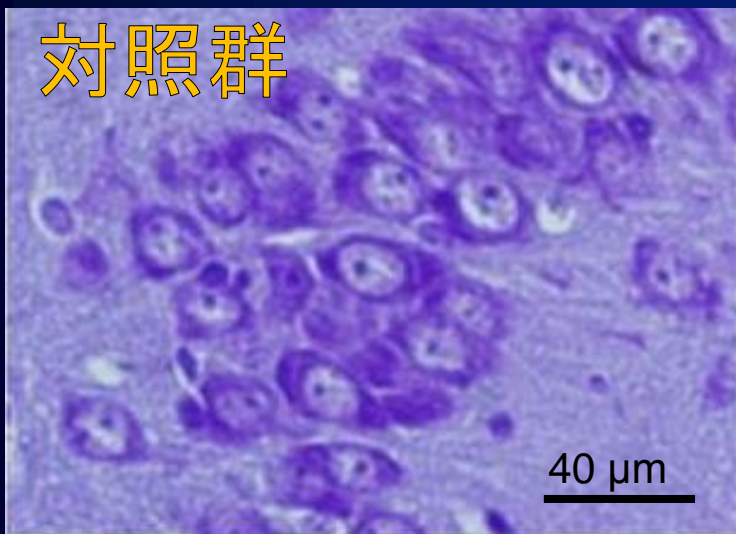
錐体細胞数



錐体細胞の面積



# 錐体細胞 (CA3領域)

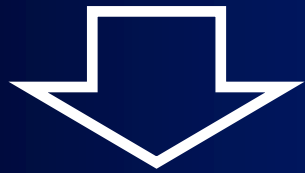


## ここまでのまとめ

- 「臼歯の咬み合わせをなくした」マウスは、学習・記憶能が低下した。
- 「臼歯の咬み合わせをなくした」マウスは、A $\beta$ が増加しなかった。
- 「臼歯の咬み合わせをなくした」マウスは、錐体細胞が減少した。

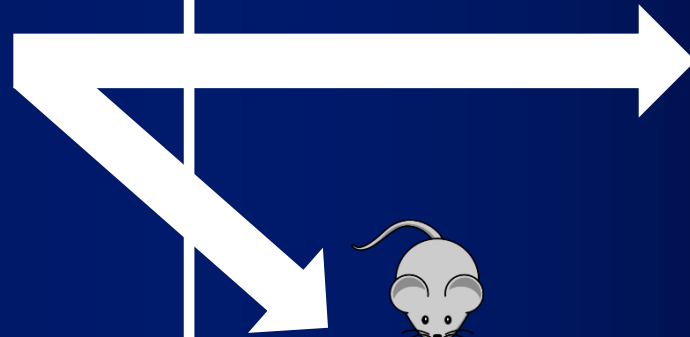
臼歯の喪失はA $\beta$ の増加とは関係なく、学習・記憶能を低下させた。

なぜ、実験群の中で、  
機能維持群と  
機能低下群に分かれた？



機能維持群と  
機能低下群のA $\beta$ 沈着，  
錐体細胞を比較した。

実験群

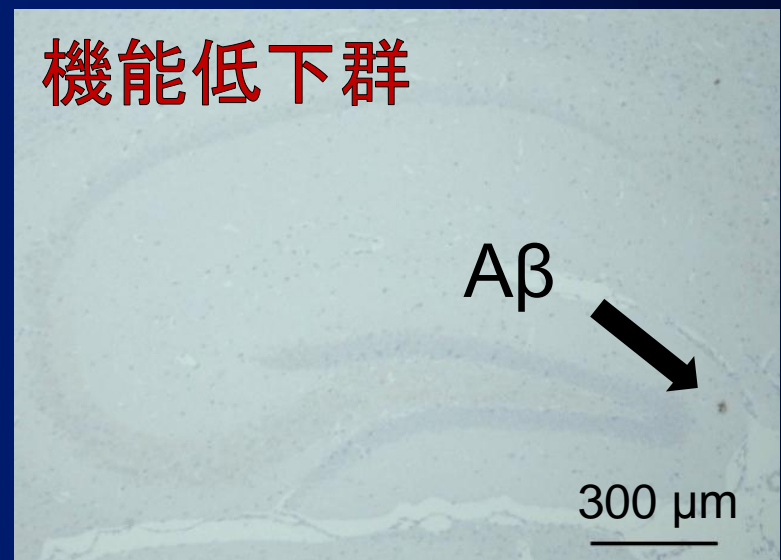
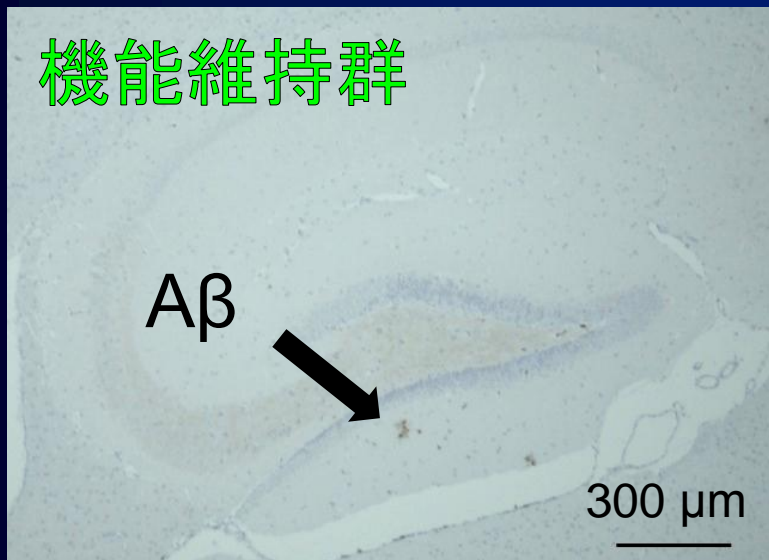


機能維持群

機能低下群

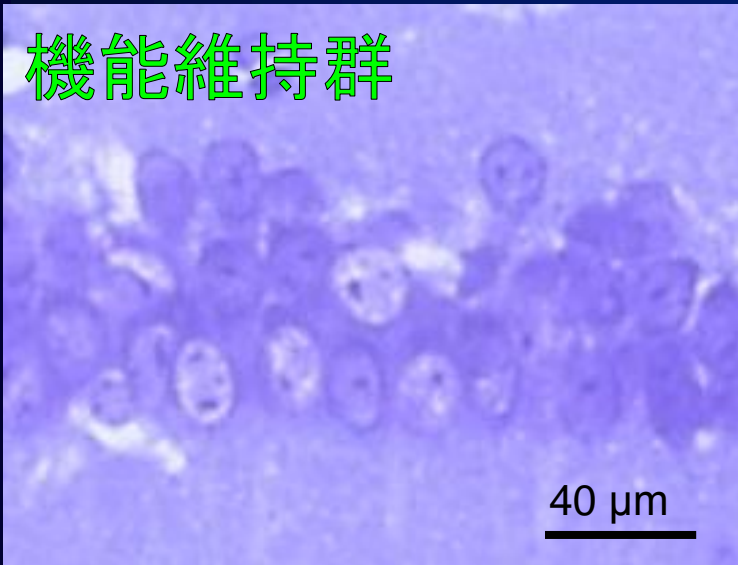
# A $\beta$ の測定

	A $\beta$ 40 (pmol/g tissue)	A $\beta$ 42 (pmol/g tissue)	A $\beta$ 沈着面積 ( $\mu\text{m}^2$ )
機能維持群	13.7 $\pm$ 2.2	7.8 $\pm$ 0.7	249.3 $\pm$ 13.6
機能低下群	17.4 $\pm$ 3.0	8.6 $\pm$ 0.4	272.0 $\pm$ 58.1

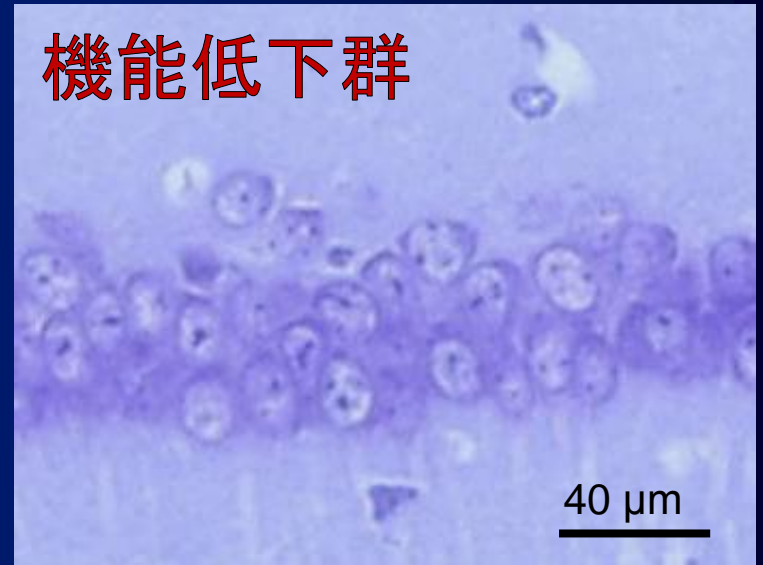


# 錐体細胞 (CA1領域)

機能維持群

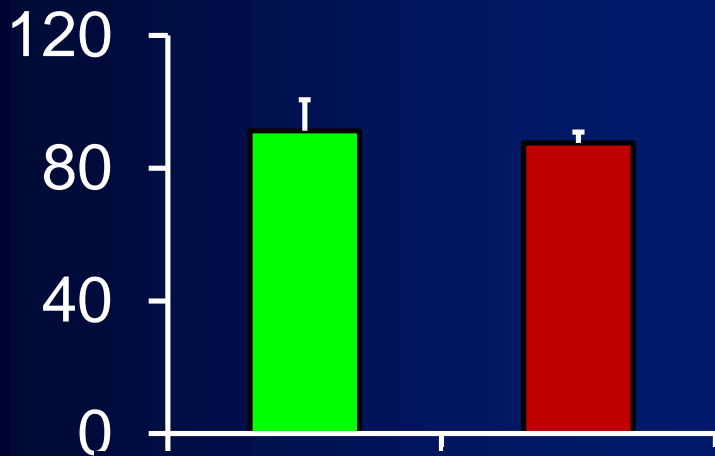


機能低下群



錐体細胞数

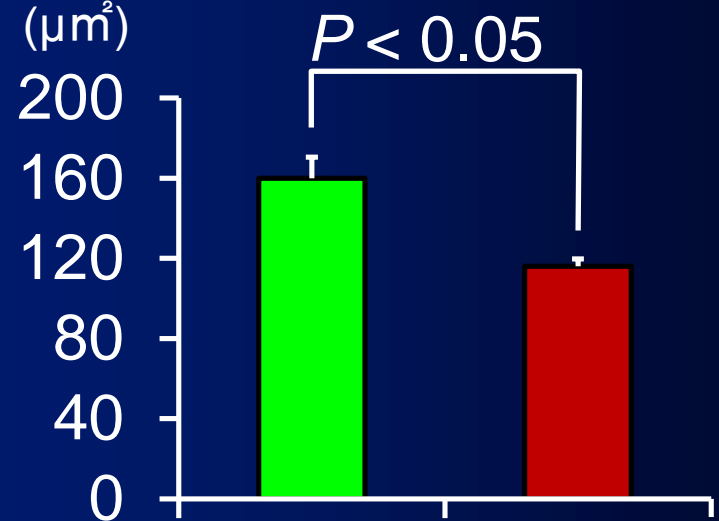
(/30,000μm<sup>2</sup>)



機能維持群 機能低下群

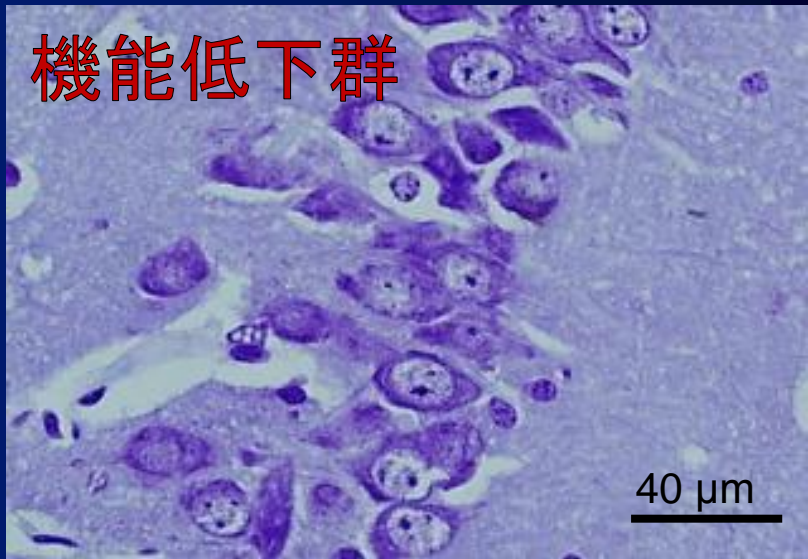
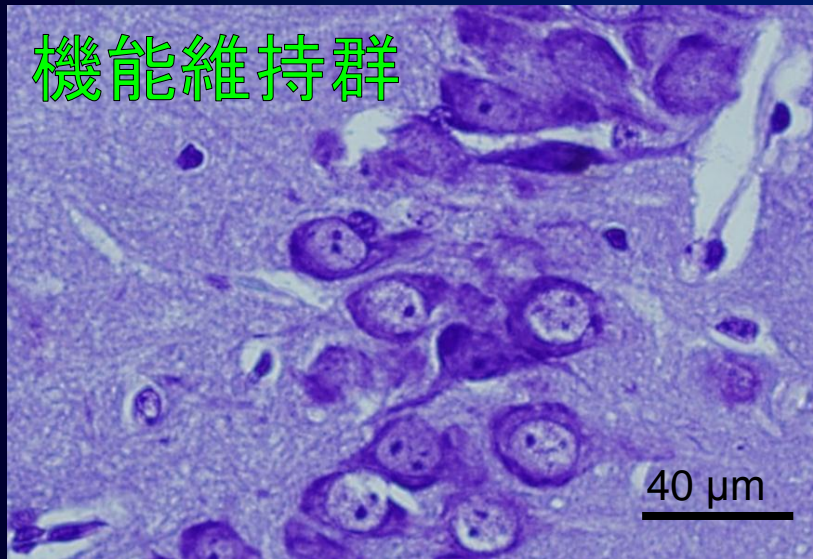
錐体細胞面積

(μm<sup>2</sup>)



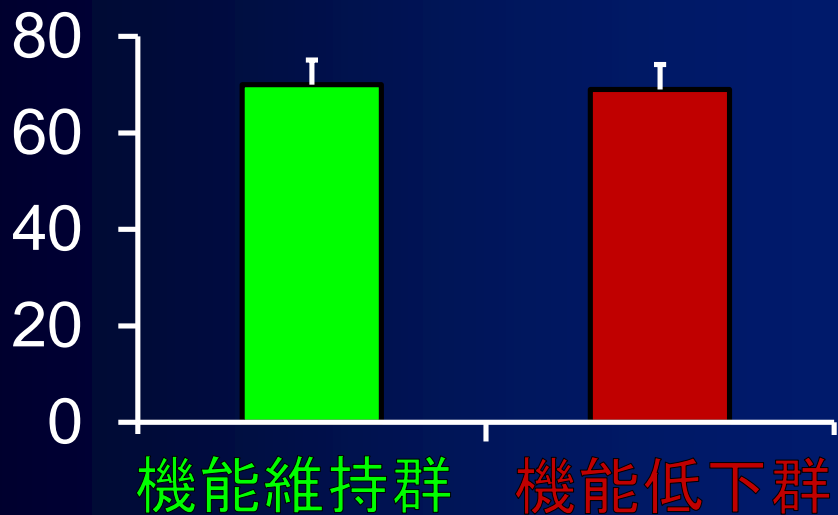
機能維持群 機能低下群

# 錐体細胞 (CA3領域)



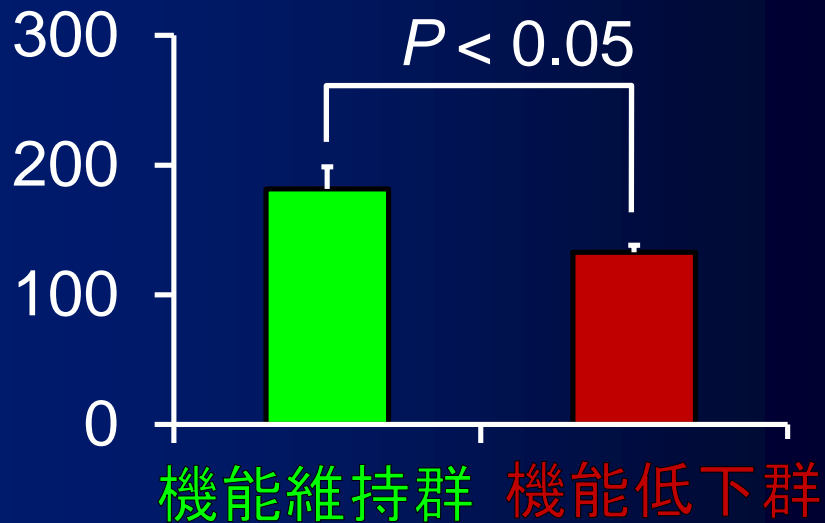
### 錐体細胞数

(/40,000μ<sup>2</sup>)



### 錐体細胞面積

(μ<sup>2</sup>)





## ここまでのまとめ

- 機能維持群と機能低下群でA $\beta$ 量の沈着量には有意の差はなかった。
- 錐体細胞面積では、機能低下群で有意に減少していた。

臼歯の喪失により錐体細胞数は減少し、さらに錐体細胞面積の減少により学習・記憶障害が引き起こされた。

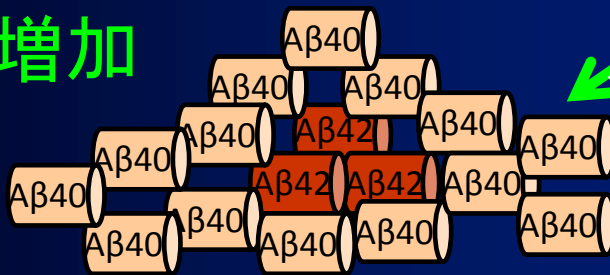
# 本研究から言えること

臼歯の喪失・咬み合わせの喪失は  
アルツハイマー病を増悪させる

アミロイドカスケード仮説

環境要因  
歯の喪失

A $\beta$ の増加



アミロイドカスケードではない  
異なる経路?

神経細胞脱落

AD発症や進行