

## 論 文 要 旨

区 分	㊦・乙	氏名	前芝 宗尚 ㊦
-----	-----	----	---------

題名:咬合不調和によるアルツハイマー型認知症関連分子の発現と認知能への影響

(The effects of occlusal disharmony on the expression of Alzheimer disease related molecules and cognitive ability)

## 研 究 目 的

咬合不調和は、末梢器官におけるサイトカインやステロイドホルモンの分泌や交感神経の活性化だけでなく、中枢神経系における神経伝達物質の放出にも影響を与えることが報告されている。しかしながら、咬合不調和が認知能を低下させるかどうかは明らかにされていない。そこで、我々は咬合性不調和の1つである過剰咬合が脳内のアルツハイマー型認知症関連分子の発現を介して認知能を低下させるという仮説を立てた。本研究では、咬合不調和と脳内のサイトカイン発現、認知能を制御する分子の発現、及び学習・記憶認知能の影響との関係性を明らかにすることを目的とした。

## 材 料 お よ び 方 法

若齢 2 ヶ月齢マウスと高齢 12 ヶ月齢マウスを用いて過剰咬合モデルマウスを作成後、マウスを無処置(コントロール)群、過剰咬合負荷後 1 週間群、4 週間群に分け、認知能を行動学的認知能試験にて評価した。同時に、海馬におけるアルツハイマー型認知症関連分子の発現変化と局在性の違いに関して調べた。また、一部の行動科学的実験にはアルツハイマー型認知症モデルマウス用いて比較検討を行った。

## 結 果

過剰咬合負荷は、2 ヶ月齢マウスでは負荷 1 週間後に血清および海馬における IL-1 $\beta$  の発現を劇的に増加させたが、12 ヶ月齢マウスでは負荷による影響はほとんどなかった。また、アミロイド  $\beta$  (1-42) とリン酸化タウの発現量は 2 ヶ月齢マウスの海馬領域で過剰咬合負荷 1 週間後に有意に上昇したが、12 ヶ月齢マウスでは変化は見られなかった。2 ヶ月齢マウスの社会的認知能および長期的認知能は、過剰咬合負荷 1 週間後に 12 ヶ月齢マウスのレベルに近い一過性の認知能低下を誘発した。その後の認知能抑制物質を排除する分子の発現の増加と並行して、元来の発現レベルに近い状態にまで回復した。また、アルツハイマー型認知症モデルマウス用いた行動科学的試験においては、野生型マウスと類似した結果となった。

## 結 論

過剰咬合を用いた咬合不調和によって、神経炎症誘発関連因子 IL-1 $\beta$  の発現が血清や海馬において上昇し、同時にアミロイド  $\beta$  やリン酸化タウなどの認知能抑制分子の蓄積が誘発されることにより認知能の低下が起こる可能性示唆された。さらに、その後発現が増加する認知能抑制物質のクリアランスタンパク質の発現が増加することで、若齢 2 ヶ月齢マウスでは一過性に認知能が低下した後、回復する傾向にあった。一方、高齢 12 ヶ月齢マウスでは咬合不調和による影響がほとんどない可能性が示唆された。また、アルツハイマー型認知症モデルマウスを用いた行動学的試験においても類似した結果となった。