

論文要旨等報告書

氏名	黒住 明正
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 甲 第 3 8 4 5 号
学位授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	臼歯抜歯後の咬合支持の回復が空間認知の再生及び海馬錐体神経細胞密度に与える影響
論文審査委員	教授 杉本 朋貞 教授 皆木 省吾 教授 松尾 龍二

学位論文内容の要旨

【目的】

本邦においては高齢化率の上昇に伴い、認知症患者の増加が新たな社会問題が深刻化している。アルツハイマー型認知症の疫学的リスクファクターとして、歯牙の喪失が一因として報告されている。しかし、臼歯喪失後の咬合支持の回復が、空間記憶能や中枢神経系に与える影響について未だ詳細な検討が加えられていない。また、動物が事象を記憶する場合には、その事象の情報を入力、記憶の保持、記憶の再生という一連の過程を経ると考えられているが、迷路装置を用いた行動学的研究の多くは、情報の入力から保持の部分を対象として検討が行われてきた。記憶の保持から再生の部分については、記憶に関する一連の過程の中で重要な意義を持つが、これまでにこの部分を対象とした研究は限られている。

したがって本研究は、実験動物の咬合支持の回復が空間記憶能にどのような影響を及ぼすかについて 8 方向放射状迷路を用いて検討し、記憶の保持から再生について行動学的に観察することを本研究の目的とした。

【方法】

7 週齢の Wistar 系雄性ラット 60 匹は、ペントバルビタール腹腔内麻酔下 (30mg/kg) にて上顎臼歯抜歯手術を施行した臼歯抜歯群 20 匹、上顎臼歯抜歯後 11 週齢時に実験用義歯を装着した義歯装着群 20 匹、そして、麻酔のみ施行した対照群 20 匹に無作為に 3 分した。これらの動物に 8 方向放射状迷路 (Radial arm maze, ニューロサイエンス社, 東京) を用いて空間記憶能を評価することを目的として 2 つの迷路プロトコルを施行した。情報の入力から記憶の保持を評価することを目的とした記憶獲得プロトコルでは、50 週齢から 20 日間 1 日 1 回の迷路試行を行った。引き続き、記憶獲得プロトコルによって脳内に保持されている記憶の再生を評価することを目的とした記憶再生プロトコルでは、記憶獲得プロトコル終了直後から 5 日毎に 8 回、そして、8 回目の試行から 20 日後に 1 回の計 9 回の迷路試行を行った。全迷路試行は CCD カメラによって記録し、1 度侵入したアームへのラット四肢の再侵入をエラーと定義し、記録されたデータから各試行におけるエラー数を計測した。

最終試行の後、ラットに 4% パラホルムアルデヒド含有リン酸緩衝液 (pH7.4) を用いた灌流固定を行った。取り出した脳組織はパラフィン包埋し、4 μ m の前頭断切片として Nissl 染色を施した。左側背側海馬の CA1, CA3 領域を観察部位として、単位面積あたりに存在する錐体細胞数を計測した。

実験期間を通じたラットの体重変動, 8 方向放射状迷路における記憶獲得プロトコールと記憶再生プロトコールにおける 3 群間のエラー数, 記憶再生プロトコールにおける 60 日目から 80 日目における 3 群間のエラー増加数, ならびに CA1・3 領域の錐体細胞数の統計学的有意差の検定には統計ソフト (Sigmastat Version2.00 for Windows, ヒューリンクス社, 東京) を用い, 1 元配置分散分析後に Tukey 法によって行った。有意水準は 5%とした

【結果と考察】

記憶獲得プロトコールでは, 3 群におけるエラー数はいずれも試行回数の増加に伴い経時的に減少した。エラー数は対照群と比較して臼歯抜歯群では試行開始から同プロトコール終了直前の 19 日目まで, 義歯装着群では, 13 日目まで有意に高値を示した。また, 臼歯抜歯群のエラー数は義歯装着群よりも 13 日目まで多かった。しかし, 試行回数が増えるに従い, 各群間の差は少なくなり, 最終の 20 日目には 3 群間でエラー数に有意差を認めなかった。記憶再生プロトコールでは 3 群のエラー数はいずれも増加傾向を示した。対照群と比較すると, 義歯装着群のエラー数は 30 日目において, 臼歯抜歯群のエラー数は 25 日目においてすでに有意に高値を示した。35 日目以降は, 対照群と比較して臼歯抜歯群のエラー数は有意な高値を示した。また, 60 日目から 80 日目のエラー数の増加量は, 試行間隔が 20 日になった時点で, 臼歯抜歯群では他 2 群と比較して有意な高値を示した。CA1 領域における海馬錐体細胞数は, 対照群に比べて臼歯抜歯群では 73.5%, 義歯装着群では 86.1%であり, 3 群間に有意差を認めた。CA3 領域における錐体細胞数は, 臼歯抜歯群と義歯装着群では対照群と比較して有意に少なく, 臼歯抜歯群では対照群の 82.6%, 義歯装着群では 85.2%であった。

以上の結果より, 空間記憶の保持と再生は, 臼歯の喪失によって低下したが, 実験用義歯による咬合支持の回復によって, その低下が抑制されたと考えられる。また, 海馬錐体細胞数は, 対照群と比較して義歯装着群・臼歯抜歯群では有意に少なく, CA1 領域では臼歯抜歯群の方が義歯装着群に比べて有意に少なかったことから, 臼歯喪失後の咬合支持の回復は, 咀嚼の回復のみならず空間記憶能などの高次脳機能に影響を与える可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本邦においては、急速な高齢化率の上昇に伴い認知症高齢者の増加という重要な問題が生じており、その早急な対応・対策の必要性が叫ばれている。その認知症と口腔内の関連性を明らかにする臨床研究はこれまで数々報告されてきたが、基礎的研究分野における報告は数少ない。

本研究は、歯牙喪失後の実験動物の咬合支持の回復が空間記憶に及ぼす影響と、大脳海馬の錐体神経細胞の分布密度の変化を分析したものである。その結果、抜歯による長期間の咬合支持の喪失は、記憶獲得能力と記憶再生能力の両者に障害を惹起することが明らかとなった。また、臼歯抜歯の結果、海馬 (CA1, CA3) の錐体細胞の分布密度の低下がみられた。一方、咬合支持の回復のため、抜歯後に義歯を装着することにより、記憶獲得能力と記憶再生能力の障害の程度が軽減された。さらに義歯の装着により、海馬 CA1 の錐体細胞密度の減少は有意に抑制された。

以上の結果は、臼歯喪失後の空間記憶を含む高次脳の器質的・機能的変化が義歯装着による咬合支持の回復によって抑制されることを示唆しており、補綴治療による咬合支持の回復が患者に及ぼす影響を検討する上で重要な知見を与えるものである。よって本論文は博士 (歯学) の学位授与に値すると判定した。