

氏 名	坂本 隼一
学 位	博士
専門分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第4739号
学位授与の日付	平成25年3月25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(文部省令)第4条第1項該当)
学位論文題目	長期間咬合支持を喪失させたラットにおける咬合支持の回復が 空間認知能および海馬神経細胞密度に及ぼす影響
学位論文審査委員	松尾 龍二 教授 杉本 朋貞 教授 皆木 省吾 教授

学位論文内容の要旨

【緒言】

アルツハイマー病は認知症の最も重要な原因疾患であり、歯牙の喪失がアルツハイマー型認知症の疫学的リスクファクターの一つであることは広く知られてきた。さらに、歯牙の喪失や咀嚼機能の低下が認知機能に影響を及ぼすことが報告されており、咀嚼機能と高次脳機能との関連性について多岐にわたる研究が進められている。

また、欠損補綴治療による咀嚼機能ならびに咬合支持の回復が高次脳機能に与える影響についての研究も進められている。我々は過去に、上顎臼歯を抜歯し咬合支持を喪失させたラットに実験用義歯を用いて速やかに咬合支持を回復させると、神経細胞および空間認知能の減退を抑制することを示した。

しかしながら、咬合崩壊が長期間に及んだ高齢患者に対する欠損補綴治療が、高次脳機能に与える影響についての検討は行われていない。この点を解明することは補綴歯科治療の有用性を示すうえで非常に重要であると考えられる。

本研究は、若齢期に抜歯して長期間咬合支持を喪失させた老齢ラットに対して実験用義歯を用いた咬合支持の回復が、空間認知能および海馬神経細胞に及ぼす影響を、8方向放射状迷路を用いて検討することを目的とした。

【材料ならびに方法】

Wistar 系雄性ラット 30 匹を対照群、臼歯抜歯群、義歯装着群の 3 群に振り分けた。臼歯抜歯群及び義歯装着群は、7 週齢時に全ての上顎臼歯を抜歯した。その後、義歯装着群には咬合支持の回復のため 41 週齢時に口腔内の印象採得を行い、間接法で作製した実験用義歯を 42 週齢時に装着した。咬合高径は前歯の被蓋関係が対照群のそれと同様になるように義歯床の厚みを調整し、下顎臼歯が均一に接触するように調整した。空間認知能の評価には 8 方向放射状迷路を用いた。50 週齢時から 14 日間、各群 1 日 1 施行の迷路実験を行った。本研究では迷路実験の 1 試行は各アームの先端に置かれた 8 つのペレットをすべて取り終えるまでとし、1 度侵入したアームにラットの四肢が再度侵入したことをエラーと定義して、各試行におけるエラー数を計測した。迷路実験終了時に心臓から採血後、4%パラホルムアルデヒドを用いて通法に従って灌流固定し、脳組織を摘出した。摘出した脳組織はパラフィン包埋し前頭断切片として Nissl 染色を施し、海馬 CA1, CA3, 歯状回(DG)領域の神経細胞密度を計測した。血清コルチコステロン濃度は YK240 Corticosterone EIA キットを用いて測定した。また、実験期間を通じたラットの体重変動の計測を行った。統計学的分析には、一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis を用いた多重比較を行った。有意水準は 5%とした。

【結果と考察】

臼歯抜歯群及び義歯装着群は対照群と比較して同程度の体重変動を示した。抜歯および実験用義歯を用いた咬合支持の回復による摂食行動ならびに栄養状態への影響はなかったと考えられた。

各群間の血清コルチコステロン濃度に有意差は認められず、臼歯抜歯および実験用義歯による咬合支持の回復が慢性ストレスとして空間認知能および海馬神経細胞に影響を及ぼさなかったと考えられた。

臼歯抜歯群では対照群と比較して1~12日目までエラー数が有意に多く、空間認知能が劣っており、各領域の神経細胞密度も有意に減少していた。この結果は、咬合支持の喪失に伴う咀嚼感覚刺激の減少が海馬への神経伝達回路の不活性化を惹起し、加齢に伴う海馬組織の退行性変化および空間認知能の減退を助長したと推察された。

義歯装着群では臼歯抜歯群と比較して1~9日目までエラー数が有意に少なく、空間認知能が優れており、CA3とDG領域の神経細胞密度も有意に高値を示した。この結果は、咬合支持の回復によるラット咀嚼筋活動の活性化や、下顎残存歯の歯根膜にある機械的圧受容器など様々な感覚受容器から中枢神経系への咀嚼感覚刺激が活性化され、神経伝達回路や脳活動の賦活化を惹起し、海馬神経細胞および空間認知能に影響を及ぼした可能性が示唆された。

本研究の結果は臼歯抜歯後すみやかに咬合支持を回復させた場合と同様の傾向を示した。この様に、咬合支持の回復が海馬神経細胞の退行性変化および空間認知能の減退を抑制することを鑑みると、咬合支持を喪失した場合には、早期に回復した方が高次脳機能を維持できるものと考えられた。

【結論】

長期間咬合支持を喪失させたラットにおける咬合支持の回復は、海馬神経細胞の退行性変化を抑制し、空間認知能の減退を抑制する可能性が示唆された。

学位論文審査結果の要旨

歯牙の喪失による咀嚼機能の低下，欠損補綴治療による咀嚼機能ならびに咬合支持の回復が高次脳機能に与える影響について多岐にわたる研究が進められている。しかしながら，咬合崩壊が長期間に及んだ高齢患者に対する欠損補綴治療が高次脳機能に与える影響についての検討は行われていない。本研究は，若齢期に抜歯を行い長期間咬合支持を喪失させた老齢ラットに対して，実験用義歯を用いた咬合支持の回復が空間認知能および海馬神経細胞に及ぼす影響について検討したものである。

結果として，臼歯抜歯により長期間咬合支持を喪失させた臼歯抜歯群は対照群と比較して空間認知能が劣っており，海馬の神経細胞密度は有意に低い値を示した。さらに，臼歯抜歯により長期間咬合支持を喪失させた後，実験用義歯を装着して咬合支持を回復させた義歯装着群は臼歯抜歯群と比較して空間認知能が優れており，CA3 と DG 領域の神経細胞密度は有意に高い値を示した。

上記の結果から，長期間咬合支持を喪失させたラットにおける咬合支持の回復は，加齢に伴う空間認知能および海馬神経細胞密度の低下を抑制する可能性が示唆された。このことは，補綴歯科診療におけ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，審査委員会は本論文に博士(歯学)の学位論文としての価値を認める。