

| 指 導 教 授 氏 名 | 指 導 役 割 |
|-------------|---------|
| (自 署)       | 研究指導    |
| (自 署)       |         |
| (自 署)       |         |

## 学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |    |      |    |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|------|----|-------|
| 教育研究分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 咬合・有床義歯補綴学 | 身分 | 大学院生 | 氏名 | 加藤 知香 |
| 論 文 題 名 咬合支持を欠如したラットにおける記憶保持の低下と脳内アドレナリン量の変化                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |    |      |    |       |
| 論文内容の要旨（2000字程度）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |    |      |    |       |
| <p>1. 緒言</p> <p>残存歯数が少ないほど認知機能が低下し、歯の喪失と日常生活活動との関連性が報告されている。また動物実験では、咀嚼機能の低下と咬合支持の喪失が学習障害を引き起こすことが報告され、上顎臼歯を抜歯したラットでは海馬の錐体細胞数が減少すると報告されている。このような結果は、抜歯により歯根膜から脳への伝達が減少するためと考えられている。しかし、三叉神経から記憶に関与する海馬への直接的な神経伝達経路は依然として不明である。三叉神経中脳路核に近接する青斑核は脳全体に広範な支配を及ぼすため、脳機能の調節に関与していると考えられている。しかし、咬合支持の喪失に伴う海馬および大脳皮質のノルアドレナリン (NA) 含有量の変化については、詳細な研究は行われていない。</p> <p>この研究は、抜歯後の三叉神経中脳路核と青斑核の細胞数の変化、海馬および大脳皮質のNA量の変化を測定し、咬合支持の喪失が認知機能の低下に与える影響を解明することを目的とした。</p> |            |    |      |    |       |
| 2. 材料と方法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |    |      |    |       |
| 1) 実験動物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |    |      |    |       |
| 7週齢のWistar系雄性ラットをランダムに7匹ずつ2群に分けた。抜歯群では、麻酔下ですべての上顎臼歯を抜歯した。対照群には麻酔のみの偽手術を行った。この実験は岡山大学動物実験委員会 (OKU-2019630) の承認を受けて行った。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |    |      |    |       |
| 2) 記憶学習能力の評価                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |    |      |    |       |
| 受動的回避実験は、抜歯後11週間から開始した。受動的実験装置は、ギロチンドアで区切られた明室と暗室で構成した。獲得試行では動物が明室から暗室に入るとギロチンドアを閉め電気刺激を与えた。嫌悪刺激の長期記憶を調べるために、9日間連続して再生試行を実施した。待機時間は、ギロチンドアが開いてからラットが四足すべて暗室に入るまでの時間として定義し、600秒をカットオフ時間とした。再生試行中に電気刺激は与えなかった。                                                                                                                                                                                                                                            |            |    |      |    |       |
| 3) 組織採取                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |    |      |    |       |
| ラットを安楽死させ、大脳と脳幹を採取した。大脳は矢状的に2分割し右大脳は厚さ10 $\mu$ mの、脳幹は厚さ40 $\mu$ mの凍結切片とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |    |      |    |       |

## 論文内容の要旨（2000字程度）

### 4）組織学的分析

脳幹では、青斑核および三叉神経中脳路核の細胞数を測定するために、切片を1枚ごとに抗チロシン水酸化酵素抗体を用いた免疫染色とニッスル染色を施した。三叉中神経脳路核と青斑核が互いに近い位置（Bregma：-10.04 mm）を観察対象部位とした。海馬の観察領域（Bregma：-3.30mm）の切片にはニッスル染色を施した。CA1とCA3では錐体細胞を、歯状回（DG）では顆粒細胞の細胞密度を算出した。

### 5）ELISAによるNA量の測定

左大脳から海馬と大脳皮質を採取し、ELISAキットを用いてNA量を測定した。

### 6）統計分析

データの分布はMann-Whitney Uテストを用いて待機時間、細胞密度およびNA量の群間比較を行った。統計的有意性は $p<0.05$ に設定した。

## 3．結果

### 1）受動的回避実験を用いた記憶学習能力の評価

再生試行では、待機時間は対照群では6日目まで600秒を維持した。一方、抜歯群では経日的に待機時間が減少し、5日目、6日目では抜歯群の待機時間が対照群に比べて有意に短くなった。

### 2）海馬領域の神経細胞数

抜歯群の神経細胞数は、CA1、CA3およびDGのすべての領域において対照群に比べて有意に少なかった。

### 3）青斑核および三叉神経中脳路核の神経細胞数

抜歯群の青斑核および三叉神経中脳路核における神経細胞数は、対照群よりも有意に少なかった。

### 4）海馬と大脳皮質のNA量

抜歯群の海馬と大脳皮質におけるNA量は、対照群よりも有意に低かった。

## 4．考察と結論

最近の研究では、加齢に伴い三叉神経中脳路核でアミロイド $\beta$ が発現し、抜歯によって三叉神経中脳路核の細胞死する際にアミロイド $\beta$ が細胞外に放出されると、隣接する青斑核が損傷されることが報告されている。青斑核には、中枢神経系の中で最も多くのNA作動性含有ニューロンが含まれている。青斑核ニューロンは、大脳、視床、海馬、小脳、脊髄など、中枢神経系の主要な脳領域のほとんどにNA線維を投射する。NAは、扁桃体や海馬で他の神経伝達物質やホルモンと相互作用して、長期記憶の形成を促進など、NAは認知機能を維持するために重要である。

本研究では、抜歯に伴う認知機能の確認と海馬の神経細胞数の変化について観察した結果、抜歯群の学習・認知機能は対照群に比べて低下し、海馬の神経細胞数も減少していた。抜歯による海馬細胞密度の減少と認知機能の低下についての本研究の結果は、これまでの研究結果と同様である。さらに本研究では三叉神経中脳路核と青斑核の関係に着目し、青斑核と三叉神経中脳路核の細胞数、海馬と大脳皮質のNA量を調べた。その結果、三叉神経中脳路核と青斑核の細胞数が抜歯群では減少していた。また、認知機能の維持に重要な影響を与えるNAの量は、抜歯群の海馬と大脳皮質では対照群に比べて有意に減少していた。

以上の結果から、抜歯に伴う咬合支持の欠如によって歯根膜からの刺激が減少して三叉神経中脳路核の細胞数が減少し、近接する青斑核の細胞数も減少することで、大脳皮質や海馬へ投射するNA量の供給が低下して認知機能が低下する可能性が示唆された。