

氏名	宮崎 貴子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第5131号
学位授与の日付	平成27年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合学研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	咬合支持の有無が記憶学習能と酸化ストレスに及ぼす影響
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

【目的】

我が国は2007年に超高齢社会を迎え、認知症患者の増加という社会問題が深刻化している。歯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や、咀嚼機能の減少あるいは咬合支持の喪失が記憶学習能の低下を引き起こすことが報告されてきた。酸化ストレスとは、生体内で生成する活性酸素種の酸化損傷能力と抗酸化システムの抗酸化力とのバランスが酸化に傾いた状態のことであり、その結果、酵素・DNA・脂質・タンパク質の機能障害や細胞膜障害が引き起こされる。アルツハイマー型認知症の危険因子の一つに酸化ストレスが挙げられるようになり、酸化ストレスによって学習ならびに記憶能力などの認知機能障害を惹起することが示唆されている。しかし、咬合支持の有無が記憶学習能及び酸化ストレスに与える影響については十分な検討が行われているとはいえない。

本研究では、上顎臼歯抜歯によって咬合支持を喪失したラットと実験用義歯によって咬合支持を回復させたラットを用いて、咬合支持の有無が記憶学習能と酸化ストレスに及ぼす影響について検討することを目的とした。

【材料ならびに方法】

7週齢のWistar系雄性ラット21匹を用い、全身麻酔下において上顎の全ての臼歯を抜歯した臼歯抜歯群7匹、上顎臼歯抜歯後10週齢時に実験用義歯を装着した義歯装着群7匹、対照群7匹の3群に無作為に振り分けた。記憶学習能の評価には受動的回避実験装置を用いた。獲得試行は18週齢時から開始し、電気刺激(0.8mA, 3秒間)を3日間与え、その後の再生試行では電気刺激を与えない点以外は獲得試行と同じ施行を5日間行った。再生試行の最大待機時間は600秒とし、各試行は1日1回とした。最終日の試行終了後に麻酔下で動物を屠殺し血液と海馬を採取した。酸化ストレスの影響として8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)、カルボニル化タンパク質、チオバルビツール酸反応物質(TBARS)を、抗酸化作用としてSuperoxide dismutase (SOD)をELISA法によって計測した。また、実験期間を通じたラットの体重変動を記録し実験動物の慢性ストレス測定のため血漿コルチコステロン濃度を計測した。統計学的分析としては、分散分析ののちTukey法による多重比較を行った($p < 0.05$)。また、酸化ストレスの影響と抗酸化作用の測定結果の相関関係を検

討した。

【結果と考察】

実験期間を通じていずれの実験群も同様の体重変動を示した。よって、抜歯及び実験義歯を用いた咬合支持の回復には摂食行動ならびに栄養状態への影響はなかったと推察された。

各群間の血漿コルチコステロン濃度に有意な差は認められず、3群間に慢性ストレスの差はなかったと考えられた。

受動的回避実験の獲得試行では、いずれの実験群も経時的に長時間明箱に留まるようになったが、2日目の臼歯抜歯群では対照群と比較して有意に短時間で暗箱に入った。4日目には、いずれの実験群も300秒以上明箱に留まるようになった。再生試行では、対照群は記憶を保持したが、臼歯抜歯群では7日目以降、義歯装着群では、8日目に対照群と比較して有意に短時間で暗箱に入った。

8-OHdGとカルボニル化タンパク質は、臼歯抜歯群と義歯装着群では対照群と比較して有意に高値を示した。TBARSは臼歯抜歯群では対照群と比較して有意に高値であった。SODは臼歯抜歯群では対照群と比較して有意に低値であった。また、SODとTBARSには強い負の相関を認めた($r=-0.743$)。

これらの結果より、DNAとタンパク質の酸化は、臼歯抜歯によって亢進したと考えられた。一方、脂質過酸化反応と抗酸化作用は、両者の変化に相関を認め、臼歯抜歯によって抗酸化作用が低下して脂質過酸化反応が亢進し、咬合支持の回復によって脂質過酸化反応と抗酸化作用が回復したことから受動的回避実験の結果に影響を与えたことが推察された。

【結論】

咬合支持を喪失したラットでは抗酸化作用が低下し脂質過酸化反応が亢進した酸化ストレス状態となり記憶学習能障害が発現し、咬合支持を回復させたラットでは脂質過酸化反応と抗酸化作用が回復し、記憶学習能障害が抑制されたと推察される。したがって、咬合支持の有無による酸化ストレスの変動は、記憶学習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

我が国は2007年に超高齢社会を迎え、認知症患者の増加という社会問題が深刻化している。歯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や、咀嚼機能の減少あるいは咬合支持の喪失が記憶学習能の低下を引き起こすことが報告されてきた。酸化ストレスとは、生体内で生成する活性酸素種の酸化損傷能力と抗酸化システムの抗酸化力とのバランスが酸化に傾いた状態のことであり、その結果、酵素・DNA・脂質・タンパク質の機能障害や細胞膜障害が引き起こされる。アルツハイマー型認知症の危険因子の一つに酸化ストレスが挙げられるようになり、酸化ストレスによって学習ならびに記憶能力などの認知機能障害を惹起することが示唆されている。しかし、咬合支持の有無が記憶学習能及び酸化ストレスに与える影響については十分な検討が行われているとはいえない。

本研究は、上顎臼歯抜歯によって咬合支持を喪失したラットと実験用義歯によって咬合支持を回復させたラットを用いて、咬合支持の有無が記憶学習能と酸化ストレスに及ぼす影響について検討することを目的とし行ったものである。

研究結果として以下の成果が得られた。

1) 電気ショックに対する回避実験の結果から、獲得試行では臼歯抜歯群は対照群と比較して記憶獲得に長時間を要し、再生試行では記憶保持の低下を早期から認めた。また義歯装着群は臼歯抜歯群より記憶学習能の低下が遅れて発現し、臼歯抜歯群と比較して有意に長期間記憶を保持していることが示された。

2) 酸化ストレスマーカーを用いた酸化ストレスの影響と抗酸化作用の測定結果から、8-OH dG (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) とカルボニル化タンパク質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高値を示した。TBARS (チオバルビツール酸反応物質) は臼歯抜歯群では対照群に比較して有意に高値を示した。SOD (superoxide dismutase) は臼歯抜歯群では対照群と比較して有意に低値を示した。

3) SODとTBARSの間には有意の強い負の相関を認めた。

上記の結果から、咬合支持の有無による酸化ストレスの変動は記憶学習能に影響を与える可能性が示唆された。本論文は残存歯の保存と補綴歯科治療の重要性を示唆するものであり、超高齢社会における健康の維持・増進に関して有用であると考えられる。

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。