



## 歯の喪失とアルツハイマー病との関連について

研究者所属・職名 : 医歯学域歯学系・教授

ふりがな ごとう てつや

氏名 : 後藤 哲哉

主な採択課題 :

- [基盤研究\(C\) 「歯の喪失による神経変性がアルツハイマー病を発症させる分子メカニズムの解明」 \(2020-2023\)](#)
- [挑戦的研究\(萌芽\) 「三叉神経節の神経-免疫系をターゲットとした顎顔面痛覚異常の病態解明と治療法の開発」 \(2017-2018\)](#)

分野 : 病態神経科学、口腔組織学

キーワード : 歯の喪失、アルツハイマー病、三叉神経中脳路核、青斑核、認知機能

### 課題

#### ●なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

高齢化社会において認知症は重要な医学的問題の一つであるが、発症メカニズムの多くは未だ解明されていない。認知症の中でもアルツハイマー病(AD)の占める割合は最も多い。AD発症のリスクファクターとして、加齢、高血圧、糖尿病などが知られているが、これまでのコホート研究によると口腔関連では「喪失歯数」と「歯周病」が報告されている。我々は、高齢で歯を喪失した場合、口腔感覚に関与する三叉神経にどのような神経変性が生じ、どのようにAD発症に関与するのか、ADモデルマウスを使って解明することを研究の目的とした。

#### ●研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

この研究テーマは取り組んでまだ4年ほどしか経過しておらず、最初は研究費、研究材料等を確保することから始まった。挑戦的研究(萌芽)の展開研究として始め、ADモデルマウスは鹿児島大学大学院医歯学総合研究科の医系の研究室と共同研究することで確保できた。また、国内で先行研究を行っていた名古屋市立大学や、海外では旧来より交流があった香港大学との共同研究もできるようになり、予想より早く研究結果を得ることができた。研究成果はすでに多数の国内外のシンポジウムで発表している。現在、新たな科研費が採択され、研究をさらに発展させている。

認知症の危険因子 : 年齢、遺伝的要因、頭部外傷、高血圧、糖尿病、睡眠障害など

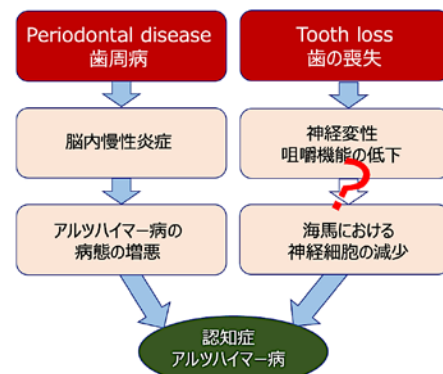


図1 認知症の危険因子と認知症との関連

## 歯の喪失とアルツハイマー病との関連について

## 研究成果

## ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

ADモデルマウスを使って三叉神経系の神経細胞の老化について、アミロイドβ(Aβ)の発現を調べたところ、加齢に伴い、特に三叉神経中脳路核(Vmes)の神経細胞にAβは強く発現することが明らかとなった。Vmesの神経細胞は、歯の歯根膜と咀嚼筋の筋紡錘から咬合圧を感知する部位である。マウスの臼歯を抜いたところ、歯根膜からの入力を受けるVmesの神経細胞が細胞死を生じ、細胞内のAβが放出されている所見が得られた。

一方、Vmesに隣接して、ADの初期病変発症部位であることが知られている青斑核が存在している。歯の喪失後、細胞毒性を持ったタイプのAβの放出により、Vmesに隣接した青斑核の神経細胞が脱落している所見が確認された。Vmesに隣接する部位の青斑核の神経細胞は海馬に投射していることが確認されたので、海馬を調べると、歯の喪失後は神経細胞数の減少が明らかとなった。これらにより、歯の喪失後は「三叉神経中脳路核-青斑核-海馬」の神経変性のカスケードが存在することが明らかとなった。また、抜歯後のADマウスは、認知症様行動に移行するまでの期間が1/4ほどに短くなることが行動実験で示された。

「歯周病」が高齢者の歯を失う主たる原因であることを考えると、「歯周病」「喪失歯数」(歯の喪失)のAD発症との関係は図2のように表すことができる。以上の結果により、高齢における歯の喪失はAD発症のトリガーとなる可能性が示唆された。

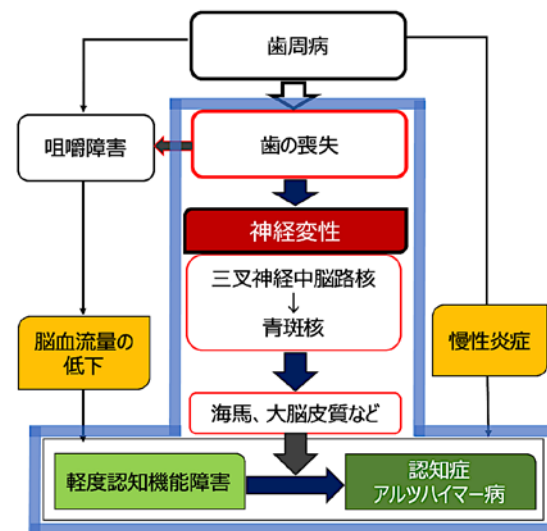


図2 アルツハイマー病の発症に関する歯周病、歯の喪失の影響(青枠内が今回の研究成果)

## 今後の展望

## ●今後の展望・期待される効果

現在、ADモデルマウスについては三叉神経中脳路核におけるAβがオートファジーに関わっている所見が得られたので、神経細胞内での老化におけるAβの役割を解析している。また、臨床応用を見据えて、ヒトの脳組織を使った解析や、画像診断を含む臨床所見との比較研究を行うための共同研究を進めており、より臨床に役立てられるよう基礎・臨床を含めた研究組織を整備している。これらを進めることにより、歯を適切に維持することで、認知症を予防し、国民の健康長寿に貢献することが期待される。また、今回のテーマと全く逆の、歯の咬合の感覚により脳を活性化するメカニズムの解明につなげたいと考えている。

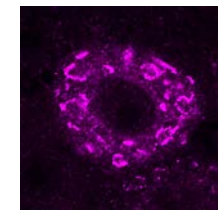


図3 三叉神経中脳路核神経細胞に見られたAβ陽性オートファゴゾーム様構造