



氏 名 山 崎 薫 子 (昭和51年4月29日生)
 本 籍 地 岩 手 県
 学 位 の 種 類 博 士 (歯 学)
 学 位 授 与 番 号 岩 医 大 院 歯 博 第 211 号
 学 位 授 与 の 日 付 平 成 17 年 3 月 25 日
 学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当 者 (博 士 課 程 修 了 者)
 学 位 論 文 題 目 TrkB mRNA 発 現 から み た ラ ッ ト 臼 歯 喪 失 歯 数 の 多 寡 と 高 次 脳 機 能 の 関 連

論文内容の要旨

I. 研究目的

ラット臼歯喪失が空間学習記憶能に障害を来すことが明らかにされつつあるが、そのメカニズムについてはまだ不明な点が多い。近年、神経栄養因子の一つである BDNF やその特異的高親和性受容体である TrkB が、空間学習記憶過程におけるシナプス情報伝達に関与することが明らかにされている。

本研究は、ラットにおいて臼歯喪失歯数の違いが高次脳機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的に、臼歯喪失後の空間学習記憶能の変化、海馬錐体神経細胞数および海馬錐体神経細胞数中の TrkB mRNA を発現する細胞数の変動について検討した。

II. 研究方法

7週齢 Wistar 系雄性ラットを用いた。実験群は、非抜歯群 (A 群)、上顎両側第一臼歯抜歯群 (B 群)、同第一、二臼歯抜歯群 (C 群)、同第一、二、三臼歯抜歯群 (D 群) の計 4 群を設定した。8 方向放射状迷路を用い、抜歯後 1, 4, 7 週に 1 日 1 試行、5 日間の行動学的観察を行った。正選択数、エラー数および試行時間の 3 項目を評価項目とし、学習記憶の獲得度を観察した。1, 4, 7 週の迷路実験終了後に 4%パラホルムアルデヒドで灌流固定を行い、海馬の CA 1, CA 3 CA 4 の領域を含む厚さ 7 μ m 前頭断連続切片を作製した。組織学的観察として Nissl 染色を行い、海馬錐体神経細胞数を計測した。7 週で作製した切片は、分子生物学的観察として in situ hybridization 法を用い、海馬の各領域における TrkB mRNA 陽性細胞数を計測した。

統計解析は分散分析を行い、多重比較検定には Fisher's PLSD を用いた。有意水準は危険率 5% とした。

III. 研究成績

1. 行動学的観察結果

体重変化は、搬入から屠殺に至るまで喪失歯数に影響を受けなかった。

抜歯後 1, 4 週では正選択数、エラー数、試行時間ともに各群の差は明らかでなかったが、7 週になると各群の差が明確となり、喪失歯数が増す程正選択数は減少、エラー数は増加、試行時間は延長し、空間学習記憶能は低下した。

2. 組織学的観察結果

海馬錐体神経細胞数は、いずれの観察領域においても主効果およびその交互作用効果に有意性を認め、喪失歯数が増す程、また、抜歯後の観察週に従って減少した。また、CA 1 と CA 3 では 7 週で A 群に対して B, C, D 群は有意に減少したが、CA 4 では 4 週でも群間に差を認めた。

3. 分子生物学的観察結果

A 群は CA 1 で海馬錐体神経細胞数と TrkB mRNA 陽性細胞数はほぼ同数であり、CA 3, CA 4 では TrkB mRNA 陰性細胞がかなりの割合で観察されたが、TrkB mRNA 陰性細胞も少ないながら存在した。また、B, C および D 群では海馬のどの観察領域においても海馬錐体神経細胞数は減少したが、この減少は、ほとんど

TrkB mRNA 陽性細胞数の減少によるものであった。

IV. 考察及び結論

空間学習記憶能の低下は、ラット臼歯喪失歯数の多寡に依存することが示唆された。また、抜歯後、喪失歯数の増加に比例して、海馬錐体神経細胞数は減少することが明らかとなり、その減少は、ほとんど TrkB mRNA 陽性細胞数の減少によるものであることが推察された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 鈴木 哲也 (歯科補綴学第一講座)

副査 教授 北田 泰之 (口腔生理学講座)

副査 教授 名和 橙黄雄 (口腔解剖学第二講座)

歯の喪失が空間学習記憶能を障害し海馬錐体神経細胞数を減少させ脳内神経伝達物質にも相関を認めたことを明らかにしてきたが、歯の喪失歯数による脳内変化およびその機構については未だ十分に明らかでない。

本研究ではラットを用い、人為的に歯の喪失状態を与え、抜歯後の空間学習記憶能の変化、海馬錐体神経細胞数および海馬錐体神経細胞数中の TrkB mRNA を発現する細胞数の変動を検討したものである。TrkB mRNA 陽性細胞数は、in situ hybridization 法を用いて検出した。その結果、歯の喪失後7週で喪失歯数が増加するほどに空間学習記憶能は低下し、海馬錐体神経細胞数は減少し、TrkB mRNA 陽性細胞数も減少した。また、海馬錐体神経細胞数のほとんどが TrkB mRNA 細胞であることが判明し、TrkB mRNA 陽性細胞の空間学習記憶過程に及ぼす影響は大きいことが推察された。

歯の喪失と高次脳機能との関係を8方向放射状迷路を用いた空間学習記憶能、海馬錐体神経細胞数、TrkB mRNA 陽性細胞数から解析した本研究は、咬合研究の方法論として新規性が高く、咬合異常を理解する上で有用性の高い論文であると考えられる。よって学位論文に値すると評価した。

試験・試問の結果の要旨

抜歯と学習記憶、咬合と脳内変化、歯科補綴学との関連について試問を行った結果、満足すべき解答が得られた。また、今後の研究に対する姿勢も明確であることから、学位授与に値する十分な学識と研究指導能力を有するものと認めた。