

# 認知症と口腔機能

## Dementia and Oral Function

1巻2号 (令和7年5月30日)

Volume 1, Issue 2 (30 May, 2025)

### 目 次

### Contents

#### 《レクチャー》

歯周病関連細菌とアルツハイマー病 ..... 松下 健二 29

#### Lecture:

Periodontitis-related bacteria and Alzheimer's disease

Kenji Matsushita ..... 29

#### 《二次出版》

咀嚼機能と認知機能をつなぐ未知の神経連絡の探究

－ Frontiers in Cellular Neuroscience に掲載された英語論文の日本語による二次出版－

..... 姜 英男, 豊田 博紀, 斎藤 充 35

#### Secondary publication:

Search for unknown neural link between the masticatory and cognitive brain systems

Youngnam Kang, Hiroki Toyoda and Mitsuru Saito ..... 35

#### 《症例報告》

補綴治療介入を行った Lewy 小体病に伴う軽度認知障害患者の長期経過観察

..... 木本 克彦, 真鍋 雄太, 井上 允, 榎元 優,  
本間 優太, 野村 太郎, 川西 篤繁 47

#### Case report:

Long-term follow-up of patient with MCI due to Lewy body who intervened in prosthetic treatment

Katsuhiko Kimoto, Yuta Manabe, Makoto Inoue, Yu Eimoto, Yuta Honma,  
Taro Nomura and Norishige Kawanishi ..... 47

Published

by

Japan Research Society for Dementia and Oral Function under CC-BY-NC license.

Editor-in-Chief: Youngnam Kang

Associate Editor-in-Chief: Kenji Fueki

Address: Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine,

Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences

2-5-1, Shikata-cho, Kita-ku, Okayama, Okayama 700-8525, Japan



## レクチャー

# 歯周病関連細菌とアルツハイマー病

松下健二

Periodontitis-related bacteria and Alzheimer's disease

Kenji Matsushita

## 抄録

アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD) は世界中で数百万人が罹患している進行性の神経変性疾患であるが、その病因はいまだに不明な点が多く、その発症や進行を制御できる方法は確立されていない。認知症の危険因子を特定し、それらに対する有効な対策を講ずることができれば、認知症を予防し、健康寿命の延伸に寄与する可能性がある。アミロイド $\beta$ タンパク質 (A $\beta$ ) の沈着とタウタンパク質のリン酸化亢進などがADの原因として考えられているが、それらが脳内に侵入した微生物によって誘発されるとする説がある。近年、口腔内細菌に起因する感染症とADの関連性が指摘され、特に歯周病や歯周病関連菌の一種である*Porphyromonas gingivalis* とADの関連性が注目されている。*P. gingivalis* とその病原因子であるLPSやgingipainは血液脳関門 (BBB) を突破して脳内へ移行する。その後、A $\beta$ の産生やタウタンパク質のリン酸化を亢進し、神経細胞死を誘発する。加えて、それらはA $\beta$ と協働してミクログリアを活性化し炎症反応を惹起して、ADの病態を悪化させる可能性がある。口腔細菌や歯周病とADの因果関係を解明することは、いまだ不治の病であるこの疾患の治療法の開発に役立つと考えられる。

## キーワード

*Porphyromonas gingivalis*, gingipain, 菌血症, アミロイド $\beta$ , 脳炎症

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects millions of people worldwide, but its etiology remains largely unknown, and methods to control its onset and progression have not been established. If risk factors for dementia can be identified and effective countermeasures are taken against them, they may contribute to the prevention of dementia and extension of healthy life expectancy. Deposition of amyloid- $\beta$  protein (A $\beta$ ) and hyperphosphorylation of tau protein are thought to be causes of AD, and there is a theory that those phenomena are induced by microorganisms invading the brain. In recent years, the association between infections caused by oral bacteria and AD has been pointed out, and the association between AD and *Porphyromonas gingivalis*, a type of periodontal disease-associated bacteria, has attracted attention. *P. gingivalis* and its virulence factors LPS and gingipain penetrate the blood-brain barrier (BBB) and enter the brain. They then enhance A $\beta$  production and tau protein phosphorylation, leading to neuronal cell death. In addition, they may cooperate with A $\beta$  to activate microglia and induce inflammatory reactions, which may exacerbate the pathogenesis of AD. Elucidation of the causal relationship between oral bacteria and AD may help in the development of treatments for this still incurable disease.

## Key words:

*Porphyromonas gingivalis*, Gingipain, Bacteremia/amyloid- $\beta$ , Brain inflammation

大垣女子短期大学歯科衛生学科

Department of Oral Hygiene, Ogaki Women's Collage

受領：2023年6月29日／受理：2024年8月20日／公開：2025年5月30日

Received on June 29, 2023/Accepted on August 20, 2024/Published on May 30, 2025

## I. はじめに

アルツハイマー病(AD)は進行性の神経変性を特徴とする疾患であり、認知症患者の60～80%を占めている。ADの発症には、栄養状態やメタボリックシンドロームなどさまざまな生活習慣に関連した危険因子が関与していると考えられている<sup>1,3)</sup>。歯周病は、口腔清掃習慣や食習慣に関連する生活習慣病の一種であり、糖尿病や虚血性心疾患などの生活習慣病との関連も示されている。近年、歯周病と認知機能・認知症との関係が明らかになりつつある。また、歯周病関連菌を含む口腔内細菌と認知機能・認知症との間に強い相関関係があることも明らかになっている<sup>4)</sup>。本稿では、歯周病および歯周病関連細菌がADの発症・病態にどのように関与しているかについて述べる。

### 1. 口腔微生物とアルツハイマー病

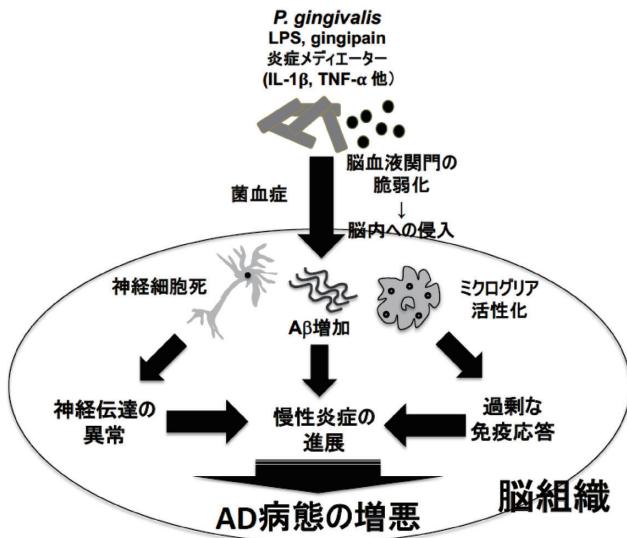
AD患者は、健常者に比べ口腔疾患を多く発症している<sup>5,6)</sup>。AD患者は、口腔機能の低下(舌および口唇の動きの低下、咀嚼・嚥下機能の低下)がみられるとともに、自分で口腔ケアを行うことが困難になっているケースがあるため、歯周病や齲歯のリスクが高まる。加えて、AD患者では健常者と比べて唾液の分泌量が低下している<sup>7)</sup>。このような口腔機能の低下は、齲歯や歯周病の原因となる口腔細菌の増加を招くきっかけとなる。

口腔を含む消化管粘膜には多種多様な細菌が棲み着き、微生物叢を形成している。これらの微生物はビタミンの供給や免疫系の発達・調節に不可欠な働きを担っている。一方、微生物叢の変化はさまざまな精神・神経疾患(不安、うつ病、自閉症、多発性硬化症、パーキンソン病、ADなど)の病態に関わることが示唆されている<sup>8)</sup>。AD患者では、健常者に比べて糞便中の微生物の多様性が低下している<sup>9,10)</sup>。Sajiらは、非認知症患者と認知症患者の腸内細菌叢を解析した結果、非認知症患者に比べて認知症患者でBacteroidetes門の細菌が減少していることを明らかにした<sup>11)</sup>。さらに、AD患者の腸内細菌叢を無菌マウスに移植することで、同マウスの認知機能が著しく低下することが報告されている<sup>12)</sup>。口腔内には700種類以上の細菌が生息し細菌叢を形成しているが、この中のいくつの細菌やその他の微生物とADとの関連が指摘されている。歯周ポケット内に形成されるdysbiotic microbiomeは全身性の炎症反応を誘発し、それがADにおける疾病関連因子の生成に影響を及ぼす可能性がある。歯周病関連

細菌である*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*などの歯周病菌が、ADのような遠隔臓器の発症に関与することが示唆されている<sup>13)</sup>。AD患者の脳組織から*Treponema*属の細菌が分離されること、またそれがAβの生成に寄与している可能性が示されている<sup>14)</sup>。また、*Treponema*はAD患者495名の血液および脳サンプルの91%から検出されたが、非ADの185人の被験者からは検出されなかった。さらに、AD患者の剖検脳組織から*T. denticola*のゲノムが高頻度に検出されることから、*T. denticola*がADの危険因子である可能性が指摘されている<sup>15)</sup>。また、AD患者では、健常者に比べて口腔内の*F. nucleatum*数が有意に多い<sup>16,17)</sup>。マウスの実験では、*F. nucleatum*感染による歯周炎がADの病理学的特徴を悪化させることが示されている<sup>18)</sup>。さらに、AD患者では、健常者と比較して*A. actinomycetemcomitans*に対する抗体が高いことが観察されている<sup>19,20)</sup>。グラム陰性桿菌の細胞壁外膜成分であるリポ多糖(LPS)が、AD患者の大脳皮質に集積している<sup>21)</sup>。また、単純ヘルペスウイルスがAD患者の脳組織から検出されており、アミロイドβタンパク質(Aβ)の蓄積やTauタンパク質のリン酸化を亢進することで、ADの病態形成に関わる可能性が指摘されている<sup>22)</sup>。さらに、口腔内に常在する真菌がAD患者の脳で検出されている<sup>23)</sup>。これらの微生物が脳内へ侵入することによりミクログリアの活性化され神経炎症が惹起されることで、ADの病態が増悪すると考えられる<sup>24)</sup>。一方、AD患者の脳で増加するAβは脳内に侵入した細菌を封じ込め、脳を保護するように働いているとする仮説も提唱されている<sup>25)</sup>。

### 2. 歯周病、*P. gingivalis*とアルツハイマー病

近年、歯周病の有無と認知機能やADとの相関関係が多数報告されている<sup>4,26-28)</sup>。歯周病の病態と認知症との関連性を示した論文データのメタ解析の結果、認知症と歯周病のさまざまな臨床パラメータ(歯周ポケットの深さ(PPD)、プロービング時の出血(BOP)、歯肉出血指数(GBI)、臨床的アタッチメントレベル(CAL)、プラーク指数(PI))との間には有意な相関関係があることが示されている<sup>27)</sup>。27,963名の地域住民を対象にした10年間の後ろ向きコホート調査を実施した結果、歯周病を有する被験者は有しない被験者に比べてAD発症リスクが1.7倍高いことが示された<sup>4)</sup>。また、歯周病患者は健康な人に比べて認知機能

図1 *P. gingivalis* 感染によるアルツハイマー病病態の増悪仮説

歯周組織で産生される炎症メディエーターおよび*P. gingivalis*は、血行性に脳内に到達する。ついで、それらにより脳血管が傷害され血液脳閂門の透過性が亢進することで、それらの脳実質へ侵入が促進される。そして、それらの因子がミクログリアを活性化し、Aβの産生・沈着増加、神經細胞障害を誘導することで、ADの病態を増悪する可能性がある。

の低下スピードが早いことが報告されている<sup>28)</sup>。歯周炎患者では、IL-1β, IL-6, TNF-αなどの炎症性サイトカインが末梢血中に上昇しており、これらの炎症性メディエーターがADにおける脳炎症を悪化させる可能性が考えられている。C57BL/6Jマウスの上顎左側第二大臼歯の歯頸部を長期結紮し慢性歯周炎を惹起することで、認知機能の低下とともに海馬および大脳皮質における神經細胞の喪失やミクログリアの活性化が観察されている<sup>29)</sup>。

### 3. *P. gingivalis* とアルツハイマー病

近年、*P. gingivalis* とADとの関連が注目されており、同菌はADで死亡した患者の剖検脳組織から高頻度に検出されるが、正常なヒトの脳組織からは検出されなかった<sup>30)</sup>。加えて、同細菌が産生するトリプシン様システインプロテアーゼであるgingipainがAD患者の脳内で高頻度に検出されることが報告されており、このプロテアーゼがADの病態形成に関与する可能性をマウスモデルで検証している<sup>31)</sup>。我々は、加齢によりADを発症するマウス（変異APP-Tgマウス）の口腔内に*P. gingivalis*を投与して実験的に歯周炎を発症させた後、*P. gingivalis*投与群と非投与群の認知機能を評価した。その結果、*P. gingivalis*投与群の認知機

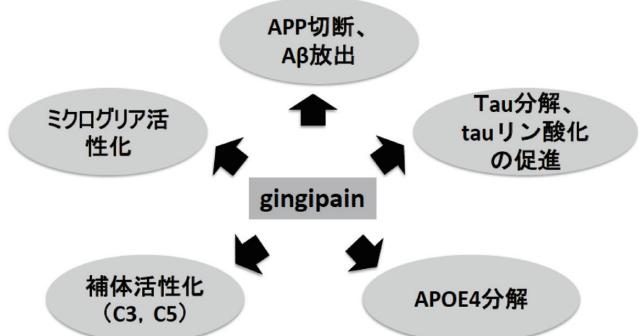


図2 AD病態に関与する可能性がある gingipain の活性

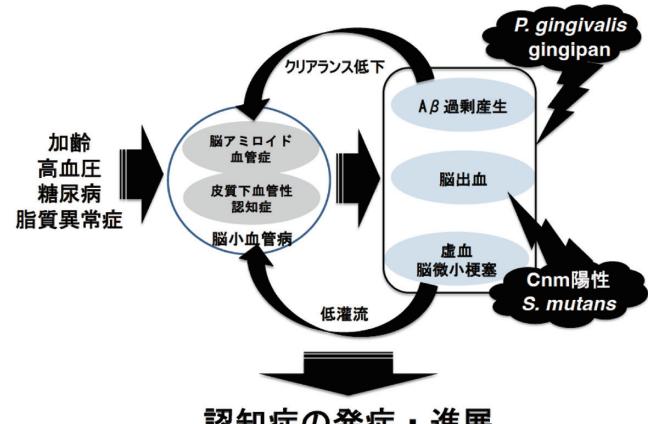
gingipainは、APPを切断し神經細胞からのAβ放出を促進する。また、tauを分解することで、神經原纖維変化に関与する。APOE4を分解することで、シナプスや免疫機能影響を及ぼす。補体活性化することで、神經細胞を傷害するとともに、神經炎症を増悪する。PAR2の活性化を介してミクログリアを活性化し、神經炎症を増悪する。

能は、非投与群に比べて有意に低下していた。また、非投与群と比較して、*P. gingivalis*投与群では海馬におけるAβ沈着の増加、脳内TNF-αおよびIL-1βの増加、および脳内LPS濃度の上昇を認めた。*P. gingivalis* LPSは神經細胞におけるAβの産生を誘導した。さらに、LPSとAβの共存はミクログリアにおけるTNF-αおよびIL-1βの産生を促進した<sup>32)</sup>。以上の結果は、*P. gingivalis*の感染とその結果として生じる炎症がADの病態を悪化させることを示唆している。ADの増悪機序として以下のことが推察される（図1）。口腔内の*P. gingivalis*とその毒素LPSは血流や腸管を介して脳に移行する。健康な脳血管であれば、それらは血液脳閂門（BBB）を通過しないと考えられる。しかし、血液中の炎症性メディエーターの増加や脳血管の老化、細菌の毒素がBBBに直接作用することで、血管の炎症や血栓を誘発し、その結果脳血流が低下する。さらに、BBBの透過性が亢進することで細菌やLPSが脳内に侵入する。脳実質に侵入した*P. gingivalis*とLPSは、Aβの産生を亢進させるとともに、Aβと協働してミクログリアを活性化する。その結果、脳内の自然免疫反応が誘発され、最終的に神經細胞が傷害される。このような脳炎症と神經細胞の変性がADの病態を悪化させる可能性がある。一方、gingipainが、AD病態を増悪する機序として以下のことが考えられている（図2）<sup>33)</sup>。GingipainはAPPを切断する活性を有し、また神經細胞からのAβ放出を促進する。また、tauを分解することで、神經原纖維変化（NFT）に関与する。

LPS と協働して GSK-3 $\beta$ などのキナーゼを活性化し, tau のリン酸化を促進する。また, APOE4 を分解することで, シナプスの維持や免疫制御の低下を引き起こす可能性がある。さらに, 補体系の活性化が AD の病態に関わるが<sup>24)</sup>, gingipain は C3 や C5 を強力に活性化して<sup>34)</sup>, 神経細胞の障害や神経炎症の増悪に関わる可能性がある。加えて, gingipain は PAR2 の活性化を介して, ミクログリアを直接活性化する<sup>35)</sup>。以上のことより, gingipain は *P. gingivalis* が関与する AD 病態形成の重要な因子と考えられている。米国の創薬企業は AD 患者に対する gingipain 阻害剤 Atuzaginstat の効果を検証する第 II/III 相臨床試験を米国および欧州で実施し, 2021 年 11 月にその成果が公開された。米国と欧州の計 643 人の軽度および中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に, Atuzaginstat を 48 週間経口投与した結果, 被験者全体で比較検討した場合, 投与群とプラセボ群との間に認知機能の明確な改善効果は認められなかった。一方, 口腔内に *P. gingivalis* の感染が見られた患者や *P. gingivalis* 抗体価が高い患者に絞って解析したところ, Atuzaginstat 投与群はプラセボ群に比べて, 口腔内の *P. gingivalis* が減少するとともに, 認知機能低下の速度が 30 ~ 50% 減弱していた。本結果は, *P. gingivalis* がアルツハイマー病の増悪因子であることが臨床的に確認され, アルツハイマー病の治療のための新しいターゲットなり得ることを示している<sup>36)</sup>。一方, また, *P. gingivalis* が産生するホスホグリセロールジヒドロセラミドがヒト神経細胞におけるタウ蛋白のリン酸化を亢進することが示されている<sup>37)</sup>。また, *P. gingivalis* によって引き起こされる AD 様病態形成において, 同菌の莢膜多糖が自然免疫と炎症の活性化に中心的な役割を果たしていることが報告されている<sup>38)</sup>。この様に, *P. gingivalis* は AD 病態の形成につながるさまざまな病原因子を有する重要な AD リスク因子となりえる。

#### 4. *P. gingivalis* よる脳小血管疾患の誘発の可能性

脳血管病変は AD の重要な危険因子であることが報告されている<sup>39)</sup>。剖検に基づく病理組織学的解析から, AD と診断された患者の 80% 程度に脳小血管病 (SVD), 頭蓋内動脈硬化症, 脳アミロイド血管症 (CAA) による皮質梗塞, ラクナ梗塞, 脳微小血栓症, 多発性微小梗塞が認められている<sup>40)</sup>。これらの疾患は, 脳血流の低下と BBB 透過性の増加をもたらし, 認知機能障害を悪化させる可能性がある。*P. gingivalis* が AD を悪化させるメカニズムの一つは, それらの脳小血管疾患の誘発や悪化であるかもしれない。歯周病



#### 認知症の発症・進展

図 3 *P. gingivalis* gingipain による脳小血管病の誘発と認知症への影響

脳血管病変は認知症の重要な危険因子であるが, *P. gingivalis* とそのプロテアーゼ gingipain や Cnm 陽性 *S. mutans* は, 脳小血管病の発症に関与する可能性がある。そして, それは AD 病態形成の一因となりえる。

は脳卒中の独立した危険因子であることが報告されている<sup>41)</sup>。*P. gingivalis* に対する抗体価の増加と脳卒中の発症との間に正の相関関係があることが報告されている<sup>42)</sup>。また, *P. gingivalis* は炎症のある血管に付着する傾向がある。*P. gingivalis* は Burger 病患者の末梢動脈で頻繁に検出される<sup>43)</sup>。また, 虚血性心疾患患者の冠動脈や大腿動脈から 100% の確率で *P. gingivalis* が検出されることが示されている<sup>44)</sup>。*P. gingivalis* は, その外膜タンパク質の一種である pgm6/7 を介して血管内皮表面の E-selectin に付着する<sup>45)</sup>。また, 炎症を起こした血管内皮細胞に侵入する。*P. gingivalis* の gingipain は, 血管病変の病態形成にも関与していると考えられる。すなわち, gingipain は血液凝固系を活性化するとともに血管内皮細胞に発現する抗凝固因子トロンボモジュリンを分解するため, 血管内に血栓が形成されやすくなる。また, gingipain は内皮細胞を直接障害する。このような gingipain の作用は, AD に随伴する脳小血管病の病態形成に関与する可能性がある。一方, 鹫歯の原因菌として知られる *Streptococcus mutans* の中にコラーゲン結合タンパク質を有する菌株が存在し, 微小脳出血がみられる患者はこの菌株を保有する割合が多い<sup>46)</sup>。この Cnm 陽性 *S. mutans* は, 血管が損傷を受けコラーゲンがむき出しになっている部位に結合し, 血小板による止血を阻害することで出血を誘発することが考えられている<sup>47)</sup>。このように, 口腔内に常在するこれらの細菌は, 脳血管障害を誘発して認知症の病態形成に寄与する可能性がある(図 3)。

## II. おわりに

口腔細菌や歯周病とADの密接な関係を示す研究が散見されるようになってきた。*P. gingivalis*を始めとする口腔細菌やその病原因子が全身の感染や炎症の源となって血行性に全身へ拡がり、神経炎症を引き起こしADを増悪する可能性がある。しかし、両者の因果関係を証明するデータはまだまだ不十分である。ADの予防や進行を遅らせるための画期的な方法を確立するためには、特にヒトにおける解析が不可欠である。今後は、歯学研究者が脳神経科学者や医師と連携し共同研究を遂行することが重要と思われる。それにより、両者の因果関係が明確になることで口腔から始まる新しい認知症ケアの扉が開かれるであろう。

## 文 献

- 1) Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Gotz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid-beta. *Acta Neuropathol* 2015; 129: 207-20.
- 2) Hou Y, Song H, Croteau DL, Akbari M, Bohr VA. Genome instability in Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev* 2017; 161(Pt A): 83-94.
- 3) Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Backman L, Havulinna S et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 263-70.
- 4) Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 56.
- 5) Watanabe Y, Arai H, Hirano H, Morishita S, Ohara Y, Edahiro A et al. Oral function as an indexing parameter for mild cognitive impairment in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18: 790-8.
- 6) Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho HJ et al. Association of chronic periodontitis on Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 1234-9.
- 7) Ship JA, DeCarli C, Friedland RP, Baum BJ. Diminished submandibular salivary flow in dementia of the Alzheimer type. *J Gerontol* 1990; 45: M61-6.
- 8) Cox LM, Weiner HL. Microbiota signaling pathways that influence neurologic disease. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 135-45.
- 9) Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7: 13537.
- 10) Liu P, Wu L, Peng G, Han Y, Tang R, Ge J et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnestic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain Behav Immun* 2019; 80: 633-43.
- 11) Saji N, Niida S, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep* 2019; 9: 1008.
- 12) Fujii Y, Nguyen TTT, Fujimura Y, Kameya N, Nakamura S, Arakawa K et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease. *Biosci Biotechnol Biochem* 2019; 83: 2144-52.
- 13) Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 242-50.
- 14) Pisani F, Pisani V, Arcangeli F, Harding A, Singhrao SK. The mechanistic pathways of periodontal pathogens entering the brain: The potential role of *Treponema denticola* in tracing Alzheimer's disease pathology. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 9386.
- 15) Tang Z, Cheng X, Su X, Wu L, Cai Q, Wu H. *Treponema denticola* Induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating hippocampal neuroinflammation in mice. *J Dent Res* 2022; 101: 992-1001.
- 16) Panzarella V, Mauceri R, Baschi R, Maniscalco L, Campisi G, Monastero R. Oral health status in subjects with amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Data from the zabut aging project. *J Alzheimers Dis* 2022; 87: 173-83.
- 17) Taati Moghadam M, Amirmozafari N, Mojtabaei A, Bakhshayesh B, Shariati A, Masjedian Jazi F. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Lab Anal* 2022; 36: e24483.
- 18) Yan C, Diao Q, Zhao Y, Zhang C, He X, Huang R et al. *Fusobacterium nucleatum* infection-induced neurodegeneration and abnormal gut microbiota composition in Alzheimer's disease-like rats. *Front Neurosci* 2022; 16: 884543.
- 19) Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol* 2009; 216: 92-7.
- 20) Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: 113-8.
- 21) Zhao Y, Cong L, Lukiw WJ. Lipopolysaccharide (LPS) accumulates in neocortical neurons of Alzheimer's disease (AD) brain and impairs transcription in human neuronal-glial primary co-cultures. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 407.
- 22) Harris SA, Harris EA. Molecular mechanisms for herpes simplex virus type 1 pathogenesis in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 48.
- 23) Alonso R, Pisa D, Marina AI, Morato E, Rabano A, Carrasco L. Fungal infection in patients with

- Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014; 41: 301-11.
- 24) Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol* 2018; 217: 459-72.
- 25) Kumar DK, Eimer WA, Tanzi RE, Moir RD. Alzheimer's disease: the potential therapeutic role of the natural antibiotic amyloid-beta peptide. *Neurodegener Dis Manag* 2016; 6: 345-8.
- 26) Fang WL, Jiang MJ, Gu BB, Wei YM, Fan SN, Liao W et al. Tooth loss as a risk factor for dementia: systematic review and meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 345.
- 27) Maldonado A, Laugisch O, Burgin W, Sculean A, Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2018; 22: 2463-74.
- 28) Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2016; 11: e0151081.
- 29) Xue L, Zou X, Yang XQ, Peng F, Yu DK, Du JR. Chronic periodontitis induces microbiota-gut-brain axis disorders and cognitive impairment in mice. *Exp Neurol* 2020; 326: 113176.
- 30) Poole S, Singhrao SK, Kesavulu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis* 2013; 36: 665-77.
- 31) Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv* 2019; 5: eaau3333.
- 32) Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging Mech Dis* 2017; 3: 15.
- 33) Kanagasingam S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* is a strong risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis Rep* 2020; 4: 501-11.
- 34) Wingrove JA, DiScipio RG, Chen Z, Potempa J, Travis J, Hugli TE. Activation of complement components C3 and C5 by a cysteine proteinase (gingipain-1) from *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis*. *J Biol Chem* 1992; 267: 18902-7.
- 35) Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F et al. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep* 2017; 7: 11759.
- 36) Ryder MI. *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol* 2020; 91 Suppl 1: S45-S9.
- 37) Yamada C, Akkaoui J, Ho A, Duarte C, Deth R, Kawai T et al. Potential role of phosphoglycerol dihydroceramide produced by periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Immunol* 2020; 11: 591571.
- 38) Diaz-Zuniga J, More J, Melgar-Rodriguez S, Jimenez-Union M, Villalobos-Orchard F, Munoz-Manriquez C et al. Alzheimer's disease-like pathology triggered by *Porphyromonas gingivalis* in wild type rats is serotype dependent. *Front Immunol* 2020; 11: 588036.
- 39) Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2016; 15: 934-43.
- 40) Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain* 2013; 136: 2697-706.
- 41) Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 496-501.
- 42) Pussinen PJ, Alftan G, Jousilahti P, Paju S, Tuomilehto J. Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. *Atherosclerosis* 2007; 193: 222-8.
- 43) Iwai T, Inoue Y, Umeda M, Huang Y, Kurihara N, Koike M et al. Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg* 2005; 42: 107-15.
- 44) Mougeot JC, Stevens CB, Paster BJ, Brennan MT, Lockhart PB, Mougeot FK. *Porphyromonas gingivalis* is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. *J Oral Microbiol* 2017; 9: 1281562.
- 45) Komatsu T, Nagano K, Sugiura S, Hagiwara M, Tanigawa N, Abiko Y et al. E-selectin mediates *Porphyromonas gingivalis* adherence to human endothelial cells. *Infect Immun* 2012; 80: 2570-6.
- 46) Hosoki S, Saito S, Tonomura S, Ishiyama H, Yoshimoto T, Ikeda S et al. Oral carriage of *Streptococcus mutans* harboring the cmw gene relates to an increased incidence of cerebral microbleeds. *Stroke* 2020; 51: 3632-9.
- 47) Nakano K, Hokamura K, Taniguchi N, Wada K, Kudo C, Nomura R et al. The collagen-binding protein of *Streptococcus mutans* is involved in haemorrhagic stroke. *Nat Commun* 2011; 2: 485.

著者連絡先：松下 健二

〒503-8554 岐阜県大垣市西之川町1丁目  
109番地 大垣女子短期大学・歯科衛生学科  
Tel: 0584-81-6811 (代表)  
FAX: 0584-81-6818  
E-mail: kmatsu30@gmail.com



## 二次出版

# 咀嚼機能と認知機能をつなぐ未知の神経連絡の探求

姜 英男<sup>a\*</sup>, 豊田博紀<sup>b</sup>, 斎藤 充<sup>c\*</sup>

Search for unknown neural link between the masticatory and cognitive brain systems

Youngnam Kang<sup>a\*</sup>, Hiroki Toyoda<sup>b</sup> and Mitsuru Saito<sup>c\*</sup>

—Frontiers in Cellular Neuroscienceに掲載された英語論文の日本語による二次出版—

## 抄録

孤発性アルツハイマー病(AD)における脳病変は、ノルアドレナリン作動性ニューロンの集団である青斑核において最も早期に観察され、過リン酸化タウ蛋白の発現や $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )の蓄積が始まる。それに伴い、前脳基底部コリン作動性ニューロン(マイネルト基底核)においても同様な変化が生じる。これら二つの神経核細胞の変性により、海馬や大脳皮質でBDNF等の神経栄養因子の減少がおこり、その結果、A $\beta$ や過リン酸化タウ蛋白が蓄積し、最終的には神経細胞死を引き起こす。一方、歯の喪失や咀嚼機能障害が認知症のリスク因子であることは膨大な疫学研究により示されている。また、実験動物を用いた多数の研究においても、咀嚼機能障害がヒトADで観察される前脳基底部・海馬・大脳皮質の脳病変と同様の変化を引き起こし、それに伴い学習・記憶機能が障害されることが示してきた。しかしながら、咀嚼機能障害がどのような脳機構によりヒトAD類似の脳病変を引き起こすのかについては依然として不明であり、咀嚼機能を担う三叉神経系と認知記憶脳機能系をつなぐ神経機構がミッシングリンクとして残されたままである。本稿では、咬合咀嚼機能において中心的役割を果たす三叉神経中脳路核(MTN)とその内側で隣接する青斑核との発生学的、解剖学的、生理学的関係について、これまで得られている知見に基づき考察を行うことにより、こうしたミッシングリンク探索の糸口を提供したい。

## キーワード

アルツハイマー病、青斑核、三叉神経中脳路核、NT-3、DOPEGAL

## ABSTRACT

Brain degenerations in sporadic Alzheimer's disease (AD) are observed earliest in the locus coeruleus (LC), a population of noradrenergic neurons, in which hyperphosphorylated tau protein expression and  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) accumulation begin. Along with this, similar changes occur in the basal forebrain cholinergic neurons, such as the nucleus basalis of Meynert. Neuronal degeneration of the two neuronal nuclei leads to a decrease in neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus and cerebral cortex, which results in the accumulation of A $\beta$  and hyperphosphorylated tau protein and ultimately causes neuronal cell death in those cortices. On the other hand, a large number of epidemiological studies have shown that tooth loss or masticatory dysfunction is a risk factor for dementia including AD, and numerous studies using experimental animals have also shown that masticatory dysfunction causes brain degeneration in the basal forebrain, hippocampus, and cerebral cortex similar to those observed in human AD, and that learning and memory functions are impaired accordingly. However, it remains unclear how masticatory dysfunction can induce such brain degeneration similar to AD, and the neural mechanism linking the trigeminal nervous system responsible for mastication and the cognitive and memory brain system remains unknown. In this review paper, we provide clues to the search for such "missing link" by discussing the embryological, anatomical, and physiological relationship between LC and its laterally adjoining mesencephalic trigeminal nucleus which plays a central role in the masticatory functions.

## Key words:

Alzheimer's disease, Locus coeruleus, Mesencephalic trigeminal nucleus (MTN), Neurotrophic factor-3 (NT-3), 3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde (DOPEGAL)

<sup>a</sup> 大阪大学大学院人間科学研究科行動生理学研究分野

<sup>b</sup> 大阪大学大学院歯学研究科口腔生理学講座

<sup>c</sup> 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔生理学分野

<sup>a</sup> Department of Behavioral Physiology, Osaka University Graduate School of Human Sciences

<sup>b</sup> Department of Oral Physiology, Osaka University Graduate School of Dentistry

<sup>c</sup> Department of Oral Physiology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

受領: 2024年6月13日/受理: 2024年10月25日/公開: 2025年5月30日

Received on June 13, 2024/Accepted on October 25, 2024/Published on May 30, 2025

本論文は以下の論文を日本語翻訳した二次出版です。引用を行う場合には原典を確認のうえ、下記を引用してください。

Kang, Y., Toyoda, H., and Saito, M. Search for unknown neural link between the masticatory and cognitive brain systems to clarify the involvement of its impairment in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

Front Cell Neurosci 2024; 18:1425645. doi: 10.3389/fncel.2024.1425645. © 2024 Kang, Toyoda and Saito. CC BY license

## I. 緒 言

孤発性アルツハイマー病 (sporadic Alzheimer's disease; SAD) における脳病変は、最も早期に、ノルアドレナリン (NA) 作動性ニューロンの集団である青斑核 (LC) において認められ、過リソ酸化タウ蛋白が発現し、 $\beta$ アミロイド (A $\beta$ ) も次第に蓄積され、最大で 80% のニューロンに細胞死が引き起こされる<sup>1,2)</sup>。それに伴い、前脳基底部 (basal forebrain; BF) のコリン作動性ニューロン (BFC ニューロン) においても細胞死が生じるが<sup>3)</sup>、特に、マイネルト核 (MN) では、最大で 75% 以上のニューロンに細胞死が引き起こされる<sup>4)</sup>。こうした二つの神経核細胞の変性・細胞死により、海馬や大脳皮質へ投射するアセチルコリン (ACh) 入力と NA 入力が減弱する。その結果、海馬や大脳皮質で BDNF 等の神経栄養因子の減少がおこり、その後、A $\beta$  や過リソ酸化タウ蛋白が蓄積し、最終的には海馬や大脳皮質における神経細胞死や脳萎縮を引き起こすことになる。このように、AD の発症や進行には、A $\beta$  や過リソ酸化タウ蛋白以外に、NGF, BDNF, NT-3 等の神経栄養因子や、それらの受容体である TrkB/C 等の key 分子が関与することがこれまで明らかになっている<sup>5)</sup>。認知記憶障害を引き起こす AD 発病の核心神経核である LC および MN (BF) の細胞死は共に 1982 年までに確定されたが<sup>2,4)</sup>、こうした研究成果を踏まえたその後の研究により、LC および BF が学習・記憶・認知機能において重要な役割を果たすことの詳細が明らかにされてきた<sup>6-9)</sup>。

一方、咀嚼機能障害に起因する認知症研究は、膨大な疫学研究の裏付けがある<sup>10,11)</sup>。しかしながら、咀嚼

機能障害がどのような脳機構により key 分子の減少や蓄積を引き起こすのかは依然として不明であり、咬合咀嚼機能を担う三叉神経系と認知記憶の脳機能系をつなぐ神経メカニズムが依然として不明なままである。

ラットやマウスを用いた多数の研究において、咀嚼機能障害が MN ニューロンの細胞死を引き起こし<sup>12)</sup>、海馬や大脳皮質において ACh<sup>13,14)</sup> や BDNF<sup>15,16)</sup> の減少や A $\beta$  の蓄積を引き起こし<sup>17,18)</sup>、その結果として、海馬や大脳皮質でのシナプス機能障害や細胞死が引き起こされた<sup>19)</sup>。また、それに伴い学習・記憶機能が障害されることが報告してきた<sup>13,18,20-22)</sup>。こうした実験動物の研究に加えて、最近、ヒト AD 患者においても、残存歯数と LC や海馬におけるタウ病変との間に有意な負の相関関係があることが、陽電子放射断層撮影 (PET) を用いた研究において報告された<sup>23)</sup>。

本稿では、これまで明らかにされてきた AD 発病機序において重要視されている BF (MN) 及び LC と、咬合咀嚼機能において中心的役割を果たす三叉神経中脳路核 (MTN) との発生学的、解剖学的、生理学的関係について解説をおこなうことにより、ミッシングリンク発見の一助としたい。

## II. 遺伝子改変 AD モデルマウスを用いた三叉神経系研究の現状

最近、AD モデルマウスの一種である 5xFAD マウスを用いた研究により、5 か月齢の時点で三叉神経運動核ニューロンに A $\beta$  が蓄積し、細胞死が起こることや閉口筋筋線維が萎縮すること等が明らかにされ<sup>24)</sup>、AD に伴い咀嚼機能が障害される可能性が示された。しかし、こうした三叉神経運動核の病変はヒト AD 患

者の死後脳では観察されていない<sup>25-27)</sup>。さらに、ヒトADでは75%を超えるMNニューロンの細胞死が認められるが、9～15か月齢の5xFADマウスでもBFCニューロンの10～20%に留まっており<sup>28)</sup>、ヒトADのLCでのNA作動性ニューロンの細胞死やAβの蓄積や過リン酸化タウ蛋白の発現も、5か月齢の5xFADマウスでは認められなかった。そのため、5か月齢5xFADマウスを用いて示された三叉神経運動核ニューロンでのAβ蓄積による細胞死の学術的評価は容易ではない。

AD発病の出発点となるLCニューロンの細胞死の内因性メカニズム（後述）は多くの研究によりほぼ確立されており<sup>29-31)</sup>、脳の他部位に先行して過リン酸化タウ蛋白の発現やAβ蓄積が生じることも確立されている<sup>32)</sup>。こうした中で、4～5か月齢の遺伝子改変3xTG-ADマウスを用いた研究において、MTNニューロンにAβが蓄積し、抜歯によりMTNニューロンの細胞死を誘導すると、蓄積されていたAβが細胞外に漏出拡散した結果炎症反応が惹起され、隣接するLCニューロンの細胞死を引き起こし、記憶障害を引き起こすことが観察・報告された<sup>33)</sup>。しかし、これはADにおけるLCニューロンの内因性メカニズムによる細胞死（後述）とは合致せず、こうした研究の合理性を見出すことは容易ではない。なぜなら、この研究では、LCニューロン自体には過リン酸化タウ蛋白やAβが検出されていないことから、ADでのLCニューロンの内因性メカニズムによる細胞死を加速させたわけではなく、あくまで炎症反応が波及した結果の細胞死と考えられるからである。この場合には、ADではなく、他のタイプの認知症の病因因子にはなり得る。したがって、隣接するMTNからの栄養因子が減弱することによりLC細胞死の内因性メカニズムが加速されるとする仮説を検証するほうが、ADとの関連を調べるうえでは、より合理的であると考えられる。また、5か月齢の5xFADマウスにおいても、三叉神経運動核のみならず、MTNにもAβが蓄積して細胞死を引き起こすが、LCへの影響は認められなかった<sup>24;personal communication</sup>。そもそも、AD患者の死後脳では、LCでの過リン酸化タウ蛋白やAβの蓄積は観察されているが、MTNにおけるAβの蓄積は認められていない<sup>25[Tables 6, 7], 26)</sup>。

このように、三叉神経系とADをつなぐ、つまり、LCやBFへ影響を与える三叉神経系神経回路の働きはいまだ確立されていない。

### III. AβはAD発病の最上流責任因子か？

認知障害を示さない老人とAD判定を受けていた老人の死後脳剖検により、両群ともに、老人斑のほとんどはAβ42免疫陽性であり、それらの老人斑のうち、Aβ40免疫陽性でもある老人斑の割合がAD群のほうが非認知症群に比べてわずかに高い（25% vs. 13%）が、老人斑のAβ型のパターンに顕著な定性的差がないと報告され、preclinical ADの存在が示唆された<sup>34)</sup>。しかし、正常老人にはAβ42陽性のびまん性老人斑が多く存在するが、AD患者にはびまん性老人斑とともにAβ40陽性のコア形成を伴う典型的老人斑が正常老人よりも多く認められることが近年知られるようになった<sup>35)</sup>。さらに、最近、Aβ42のN末端がピログルタミル化されて疎水性を持つことが、Aβ42陽性びまん性老人斑の凝集性を高め、かつ、Aβ40陽性老人斑の生成も促進し、それらが病原性老人斑生成の点火薬となり成熟化に決定的役割を果たすことが提唱された<sup>36)</sup>。しかし、AβワクチンAN-1972による治験では、老人斑そのものは有意に減少したが認知機能障害そのものの進行を抑制できなかつたこと等が報告されている<sup>37)</sup>。また、後述するように、LCニューロンでは、NAの代謝産物がAβ産生を引き起こすことが知られている<sup>29)</sup>。こうしたことから、Aβが真にADの最上流責任因子であるかどうかは依然として確定されたわけではない。しかしながら、一方では、Aβの蓄積は認知機能障害の15-20年前から始まり、同時に、過リン酸化タウ蛋白やNeurofibrillary Tangle（NFT）の生成につながることや、認知機能障害が見られなくても老人斑の蓄積が見られる人やコリン作動性神経線維の減少が見られる人は、ADを発症するリスクが高い（Preclinical AD）ことも知られている<sup>38-40)</sup>。こうしたことから、現在もAD発病の最も上流の過程にAβが関与すると考えられている。

1987年にアミロイド前駆体蛋白質産生に関与する遺伝子が家族性AD患者で同定され<sup>41)</sup>、また、その遺伝子が正常遺伝子のどのような変異なのかや、正常遺伝子の場合と比べてAβがどれくらい過剰産生されるのかも明らかにされた<sup>42)</sup>。それ以来現在まで、Aβや過リン酸化タウ蛋白を過剰産生する200種類にも上るアミロイド前駆体蛋白質およびプレセリニリン遺伝子改変マウスが開発されてきた。こうした遺伝子改変マウスを用いて、AβとNFTの神経毒性が調べられた。Aβは、膜電位の脱分極を引き起こし<sup>43, 44)</sup>、それが最初の引き金となり、酸化ストレス、ミトコンド

リア脱分極、そして、アポトーシスなどの神経毒カスケード反応を引き起こす<sup>45)</sup>。あるいは、ミクログリアを活性化し、神経炎症を引き起こす<sup>46)</sup>。

しかしながら、こうした遺伝子改変マウスを用いた研究においても、ADの発症機構が依然として確立されていないことから、A $\beta$ が真に最上流過程の責任因子であるかどうかが問われなければならない。実際、A $\beta$ やNFTを過剰產生する遺伝子改変マウスでは、ヒトADに特徴的なMNニューロンの顕著な細胞死を引き起こすことはできなかった<sup>28)</sup>。そこで、MN等のBFCニューロンの役割を明らかにするため、こうした遺伝子改変マウスにおいて、免疫毒p75-saporinを用いてBFCニューロンを選択的に除去すると、大脳皮質や海馬でのA $\beta$ の蓄積と記憶障害がより早期に出現した<sup>47,48)</sup>。また、BFCニューロンの除去は大脳皮質や海馬における神経栄養因子の減少を引き起こし、その結果、A $\beta$ の產生を促進したが、NFTの生成は促進されないことが明らかにされた<sup>49)</sup>。

BFCニューロンによる大脳皮質錐体細胞のニコチン受容体の活性化が錐体細胞における神経栄養因子の產生を引き起こす可能性があることも報告されている<sup>50)</sup>。このようにBFCニューロンの除去はA $\beta$ の蓄積を促進したが、A $\beta$ やNFTを過剰產生する遺伝子改変マウス単独では、ヒトADの特徴である早期の顕著なBFCニューロンの細胞死を引き起こさなかった<sup>28)</sup>。一方、BFCニューロンの変性がAD患者の大脳皮質における変性拡大に先行し、かつ、その程度を予測することができることがMRIを用いたヒト研究において報告されている<sup>51)</sup>。多様なADモデル動物が開発されて以降、ADがBFから始まるのか、あるいは、海馬からなのかについて多くの論争が行われてきたが、2016年までにBFから始まることが多くの研究により結論づけられ<sup>51,52)</sup>、これによってもA $\beta$ 最上流説に疑問符がつくとともに、BFCニューロンの重要性が明らかになった。こうした研究結果は、A $\beta$ 產生より、BFCニューロンの細胞死による神経栄養因子の減少の方がAD発病のより上流過程である可能性を示唆する<sup>48-50,52)</sup>。

#### IV. LC-NAシステムが大脳皮質に与える影響

LC-NAシステムは老年期の認知機能を決定するうえで重要な役割を果たす。LCは、しばしばAD関連の病理学的所見が最初に見出される脳部位であり、20歳代の中頃までにタウ蛋白が認められる<sup>32)</sup>。そして、ADでは、LCでの広範な細胞死が、大脳皮質や海馬に

先行して生じる<sup>32,51)</sup>。

LCの神経伝達物質であるNAは大脳皮質や海馬の錐体細胞における $\beta$ 受容体を活性化することにより、NGFやBDNFの傍分泌を引き起こし、A $\beta$ により引き起こされる酸化ストレス、ミトコンドリア脱分極、さらに、カスパーゼ活性化を抑制する<sup>53)</sup>。また、NAは脳における神経炎症反応を抑制する。NAにより刺激されたミクログリアは、A $\beta$ 誘導性のサイトカインとケモカインの產生を抑制し、ミクログリアの遊走を増加させて、A $\beta$ の貪食を促進する<sup>54)</sup>。さらに、NAを欠乏させたADモデルマウスでは、大脳皮質におけるA $\beta$ 沈着の増加が引き起こされることが報告されている<sup>54)</sup>。こうしたことから、Robertsonは、老人性アルツハイマー病における顕著なLC細胞死やノルアドレナリンの神経保護作用の発見に基づき、“Noradrenergic Theory of Cognitive Reserve”を提唱した<sup>55)</sup>。つまり、生涯における教育・学習を通じてのLC-NAシステムの上方制御が認知機能を刺激、向上させて、神経変性を防ぐ認知予備力に貢献するという説を提唱している。

#### V. MTNニューロン活動がLCの生存・維持に影響を与える可能性

興味深いことに、胎生後期におけるLCの分化発育は閉口筋筋紡錘を支配するMTNの分化発育能を担うOnecut因子に依存している<sup>56)</sup>。そのため、本来脳神経節内に存在し、脳内部には存在しないはずのMTNがLCに隣接して存在しており、成熟後もLCの生存力は、筋紡錘活動に依存してMTNから傍分泌される栄養因子(NT-3)の働きにより維持されている可能性がある。なぜなら、6-OH-dopamineはLCニューロンの細胞死を引き起こすことができるが、あらかじめNT-3を產生するfibroblastをLCに移植することにより、こうした細胞死を減少させることができたからである<sup>57)</sup>。NT-3は通常筋紡錘で產生され<sup>58,59)</sup>、筋紡錘を支配する一次感覚ニューロンの末梢線維終末に発現しているTrkB受容体に結合して、エンドソームとして神経終末内に取り込まれ逆行性軸索輸送により細胞体に運ばれる<sup>60)</sup>。LCは、そのすぐ外側で、閉口筋の筋紡錘を支配する一次感覚ニューロンが集積するMTNと隣接する<sup>61,62)</sup>(図1)。

MTNは、すべての一次感覚ニューロン中、唯一例外的に脳内に存在し、さらにLCに隣接している。そのため、さまざまなシナプス入力を受け、LCからも豊富なNA性神経投射を受ける<sup>62)</sup>。また、MTN

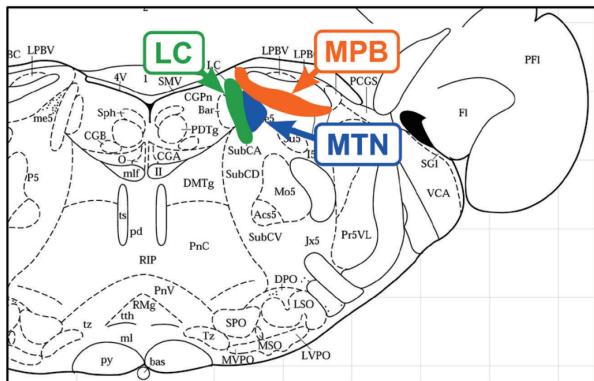


図1 ラット脳幹部冠状断における神経核の配置。内側から外側へ順に、青斑核 (LC), 三叉神経中脳路核 (MTN), 腕傍核内側部 (MPB) が隣接して存在する。

ニューロンは神経活動に伴い、膜容量の減少 (somatic exocytosis) が生じることも知られている<sup>63)</sup>。したがって、筋紡錘で産生された NT-3 が MTN の細胞体まで逆輸送されて、それが細胞体から傍分泌され、LC から MTN に投射する神経終末に発現している TrkC 受容体<sup>64-66)</sup>に結合して取り込まれれば、LC 細胞の維持生存に有用であり、細胞死を防ぐ機序になり得る。

また、腕傍核 (PBN) は脚橋被蓋核とともに、網様体賦活系の中心として、視床や BF への投射を通じて、覚醒システムの中核を担うが<sup>67)</sup>、PBN 内側部 (MPB) が MTN の外側に隣接して存在することも興味深い。これらの LC-MTN-MPB 間の神経回路 (図2) が、未解明の AD 発症機構に関与する可能性は高く、今後の更なる研究が待たれる。

三叉神経系の感覚情報は覚醒系の活性化において重要な役割を果たす。一方、多数歯の喪失は、感覚情報の減弱の結果、アルツハイマー型の学習記憶障害を引き起こすと報告されている。しかし、咬合高径の挙上による学習記憶障害も報告されており<sup>68, 69)</sup>、結局、入力情報の減少や増加が原因ではなく、そうした感覚情報の誤認あるいは減少により、咀嚼運動調節機構が円滑に働くかに起因するストレスが学習記憶障害の原因となっている可能性が提唱されてきた<sup>68-71)</sup>。

## VI. LC ニューロンはどのように咬合咀嚼機能と連関するのか？

LC ニューロンの活動性は、パニックや精神的ストレス時に一過性に増加するが<sup>72, 73)</sup>、それは分界条床核 (BNST)、視床下部や、特に、扁桃体中心核 (CeA)<sup>74)</sup>

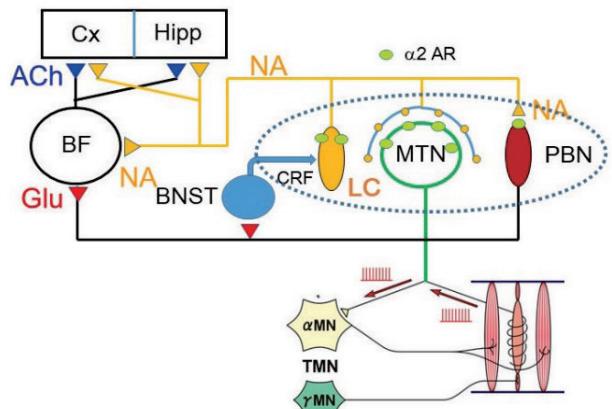


図2 LC-MTN-PBN 神経回路と BF, 大脳皮質 (Cx), 海馬 (Hipp) との関係。LC は MTN と PBN に投射し、 $\alpha$ 2A 受容体を介し、それぞれ、興奮性および抑制性の影響を与え、同時に BF へも投射する。グルタミン酸 (Glu) 作動性 PBN は上行性覚醒系の中核をなし、MN ニューロンを活性化するが、同時に、分界条床核 (BNST: Bed nucleus stria terminalis) の活性化を通じて CRF の分泌を惹き起こし、LC が活性化される。 $\gamma$ 運動ニューロン ( $\gamma$ MN) の働きにより筋紡錘で神経栄養因子 NT-3 が産生され、それが MTN まで逆方向性に輸送され MTN から傍分泌され得る。NA と ACh 入力により、Cx, Hipp 細胞が維持され、逆に、LC と BF の障害により AD が発症する。

からストレスに応じて分泌されるコルチコトロピン放出因子 (CRF)<sup>75, 76)</sup>による CRF 受容体の活性化によるためである<sup>77, 78)</sup>。また、CeA ニューロンの軸索終末には CRF とグルタミン酸が共存しており、それが LC ニューロンの樹状突起にシナプス結合することが報告されている<sup>79)</sup>。大脳皮質咀嚼野からの指令による通常の咀嚼運動の場合には、MTN ニューロンは一次感覚ニューロンとして働き、筋紡錘からの情報を忠実に運動ニューロンに伝達し、咀嚼運動制御に関与する (図3)。一方、LC が関与して生じる閉口運動も存在する (図4)。LC から MTN への神経投射はすでに報告されている<sup>61, 62)</sup>。こうした神経投射の機能的意義は、動物が敵に相対して攻撃性が高まる時、敵に噛みつき攻撃を引き起こすことにあると考えられる。攻撃時には、ストレスにより LC ニューロンの興奮性が上昇すると同時に、ストレスや攻撃的感情により駆動される扁桃体中心核 (CeA)<sup>80)</sup>から MTN への直接的興奮性グルタミン酸作動性入力が活性化され得ることが示された<sup>81, 82)</sup>。こうした二つの入力が同時に活性化されることにより、NA の働きによるグルタミン酸受容体電流の増幅が引き起こされ、MTN ニューロンがバースト発火する<sup>83)</sup> (図4)。その結果、急激かつ強力な閉口運動が生じると考えられる。噛みつき攻撃に

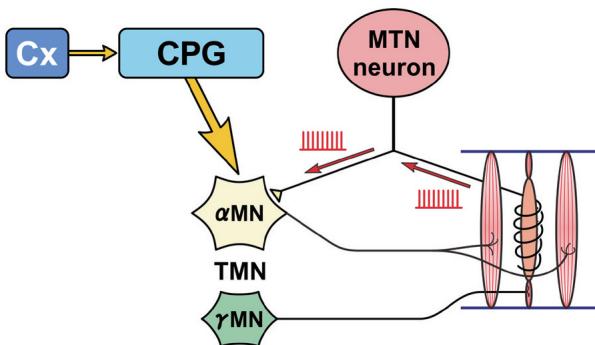


図3 一次感覚ニューロンモード。筋紡錘からの情報を忠実に伝達する機能モード。厳密な咀嚼運動が可能。

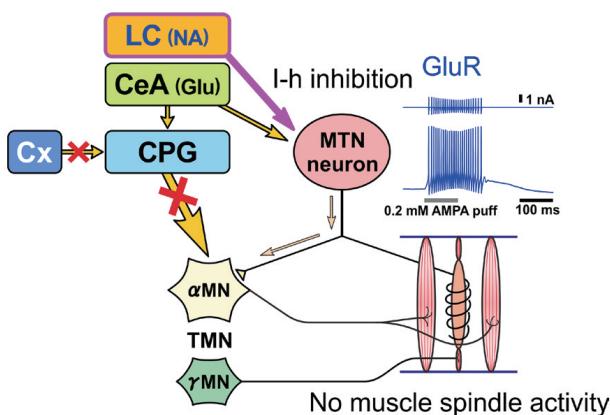


図4 前運動ニューロンモード。LCからのNA入力を受けると、同時にCeAからグルタミン酸作動性入力を受けると、バースト発火する前運動ニューロンとして働き、筋紡錘からのインパルスなしにα運動ニューロンを強力に駆動し、噛みつき攻撃や捕食活動をおこなうことができる。

扁桃体中心核が関与すること自体は、これまでにも報告されていたが、小細胞性網様体を経由し、三叉神経運動核に至る経路が提唱されている<sup>84)</sup>。しかしながら、通常の咀嚼運動を遂行する咀嚼野から入力を受ける中枢パターン生成器(CPG)も小細胞性網様体を含むとされ<sup>85)</sup>、こうした多シナプス性の回路が急速かつ強力な非リズム性閉口運動である噛みつき攻撃を引き起こす神経回路として働き得るか、更なる検証が必要とされる。

こうした攻撃手段は動物種を問わず共通である。また、すべての肉食動物にとって、最も重要な行動は、獲物を口で捕捉して食べることと、敵に対して攻撃するときに噛みつくことである。噛みつき攻撃時の閉口運動は非制御性急速運動であり、こうした運動と咀嚼運動で認められる等尺性噛みしめ<sup>86)</sup>とでは、MTN

ニューロンの発火パターンや働きが異なる(図3, 4)。したがって、ヒトを含めた脊椎動物はそれを実現するために特殊な脳回路を持つようになったと考えられる。これらが、なぜ、MTNが一次感覚神経であるにもかかわらず、唯一の例外として脳内に存在し、そのうえで、LCの外側に位置するようになったかの理由の一つと考えられる。

咬合咀嚼障害は、ストレスや学習・記憶に影響を与える。ストレスによりブラキシズムやクレンチングが誘発され、頸関節症等の咬合咀嚼機能不全に至ると、それが原因となり、更なるストレスが引き起こされる負の連鎖、悪循環が生じる。こうした悪循環が進行すると、頸関節症等の咬合咀嚼機能不全は、結果的に、うつ病などの脳機能障害を引き起こすとされている。さらに、認知症との関連も示唆されているが、その神経機序はどのようなものかは知られていない。

## VII. MTNニューロンの機能モードによるLC-MTN間の神経栄養関係の調節

既に述べたように、MTNニューロンは二つの機能モードを持つ。一次感覚ニューロンとして忠実に筋紡錘からの情報を運動ニューロンに伝達する機能モード(図3)と前運動ニューロンとして働くモード(図4)があり、これらは、主に6種類のイオンチャンネルの働きにより切り替えられる<sup>83, 87-89)</sup>。閉口筋筋紡錘が最も活性化される等尺性収縮咀嚼時(一次感覚ニューロンモード)には、筋紡錘の活動に伴い産生されたNT-3が、MTNニューロンの軸索終末に発現するTrkB受容体に結合して、エンドゾームとしてMTNニューロンの軸索内に取り込まれ、逆行性軸索輸送され、MTNニューロンの細胞体にNT-3が蓄積される(図5)。そして、発火活動に伴う細胞体内的Ca<sup>2+</sup>濃度上昇に応じて、細胞体から傍分泌される。傍分泌される蛋白は特定されていないが、MTNニューロンで傍分泌が起こることは電気生理学的に証明されている<sup>63)</sup>。NT-3が細胞体まで逆行性軸索輸送されるには時間単位の時間がかかると想定されるが<sup>90)</sup>、MTNニューロンが一次感覚ニューロンモードとして働く場合には、NT-3は確実に補填・蓄積されるはずである。

ヒトは、通常、噛みつき攻撃を行わない。しかし、CeAからMTNに至る経路は保存されており、ストレス条件下でブラキシズム(食いしばり/歯ぎしり)を引き起こす際に機能すると考えられている<sup>91)</sup>。したがって、一次感覚ニューロンモードとは対照的に、ストレスにより引き起こされるクレンチング等が持

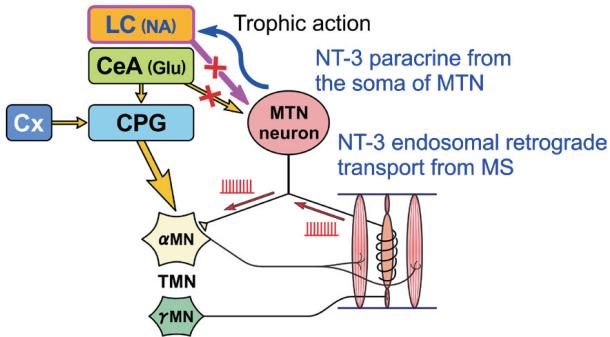


図5 MTNニューロンが一次感覚ニューロンとして働く時は、筋紡錘で産生されるNT-3がエンドソーム化され、軸索中をMTNニューロンの細胞体まで逆輸送されて、さらに、LCへ傍分泌され得る。

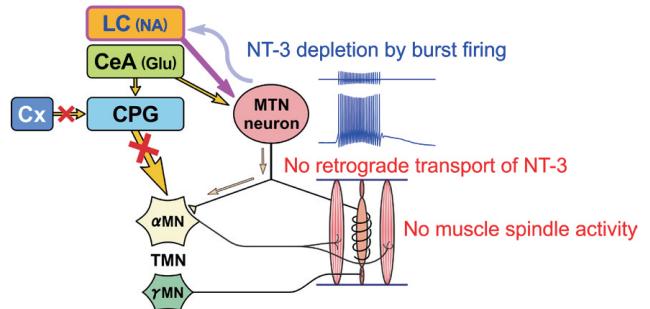


図6 MTNニューロンが前運動ニューロンとして働く時は、筋紡錘からのNT-3の補給がなく、LCとCeAの働きにより、MTNニューロンがバースト発火すれば、NT-3は枯渇する。

続する場合には、LCやCeAが活性化され、MTNニューロンがバースト発火する前運動ニューロンモードとしての働きが持続する可能性が高いと考えられる。この場合、筋紡錘の活動がないため、筋紡錘からのNT-3の補填がなく、一方的に傍分泌するだけなので、NT-3が枯渢する可能性が高い(図6)。これらのことから、MTNニューロンの機能モードに従って、細胞体に蓄積され、また、傍分泌されるNT-3の量が異なる可能性が高いと想定される。

MTNニューロンの活動モードの切り替えにはさまざまなイオンチャネルが関与するが<sup>83, 87-89)</sup>、LCニューロンの軸索終末から“volume transmission”として分泌されるNAによるα2A受容体の活性化も大きく関与する<sup>92)</sup>。LCニューロンの働きは、咀嚼運動の精密な制御に必要とされる閉口筋筋紡錘の活動とは無関係な発火を引き起こすことから<sup>83)</sup>、むしろ、等尺性収縮を伴う咀嚼運動の精密な制御を阻害し、更なるストレスを生むと考えられる。したがって、咬合異常等の咀嚼機能障害が精神的ストレスを伴う時、LC-MTN間の栄養関係を含む機能的関係が影響を受け、AD発病につながる可能性があると考えられる<sup>93)</sup>。

MTNはLCのすぐ外側に存在し、LCニューロンからTrkBを発現する線維投射を受けており<sup>64-66)</sup>、MTNからのNT-3の傍分泌がLCの生存維持に影響を与える可能性があることはすでに述べた。LCやBFはADの発病や進展に中心的役割を果たす神経細胞集団であるにもかかわらず、これまで、それらの維持・生存に関わる研究はきわめて乏しく、6-OH-dopamineによるLCの細胞死がNT-3で抑制されたという研究にとどまる<sup>57)</sup>。むしろ、BFやLCを破壊

した時にADが促進されるという研究のみが数多くなってきた<sup>47, 94)</sup>。

### VIII. 慢性ストレスは筋紡錘体活動とは無関係にLCニューロンのNT-3を増加させる

MTNを取り囲むアストロサイトや介在ニューロンは、CeAからのグルタミン酸作動性入力によって活性化される。ストレス条件下で、こうしたグルタミン酸作動性入力に応答して、アストロサイトまたは介在ニューロンから放出されるNT-3<sup>95, 96)</sup>は、LCニューロンのアドレナリン作動性軸索終末に発現するTrkB受容体に取り込まれる可能性がある。さらに、LCニューロンにおいて、NT-3の内因性発現は通常では認められない<sup>97)</sup>が、反復拘束ストレスにより、LCニューロンにおけるNT-3のmRNAレベルは増加する<sup>98)</sup>。したがって、ストレス条件下においては、LCニューロンにおけるNT-3はTrkBレセプターの活性化を通して外因的に、また、内因的にも増加する。NT-3はおそらく[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>を安定化させることによって興奮毒性からノルアドレナリン作動性ニューロンを保護することができると考えられている<sup>99, 100)</sup>。ストレス条件下でグルタミン酸受容体やCRF受容体の活性化によって誘導される興奮毒性からLCニューロンを保護するうえで、NT-3は重要な働きをすると考えられる。しかし、このような神経保護機構にもかかわらず、LCニューロンは慢性ストレスに対して非常に脆弱である<sup>101-103)</sup>。したがって、上記のような様々な機構によつてもたらされるNT-3をもってしても、慢性ストレスや重度のストレスには対処できない可能性がある。一

方、海馬のBDNFは、咀嚼の減少<sup>104)</sup>や拘束ストレス<sup>15)</sup>によって減少するが、積極的な咀嚼によって回復する<sup>15)</sup>。海馬／大脳皮質へのNA入力がこれらの皮質におけるBDNF産生において果たす役割を考慮すると<sup>53)</sup>、これらの知見は、ストレス下のLCニューロンの活動がこれらの皮質におけるBDNF産生に寄与しないのに対し、BDNF産生に寄与するLCニューロンの機能的役割を維持するうえで積極的咀嚼が重要な役割を果たし得ることを示唆する。したがって、これらの皮質におけるβアドレナリン受容体の活性化による神経保護作用<sup>53)</sup>という点では、α2Aアドレナリン受容体でのシグナル伝達で以前に報告されたように<sup>92)</sup>、ストレス条件下で認められるLCニューロンの一過性高頻度発火は通常の低頻度持続性発火ほど効果的ではない可能性がある。筋紡錘の活動によって産生されるNT-3は、LCニューロンの正常な神経活動を維持するのに有用である一方、重度のストレス条件下では、NT-3はLCニューロンを興奮毒性から守るために必要であると考えられる。それにもかかわらず、慢性ストレス下でLCニューロンの過剰興奮が続くと、3,4-ジヒドロキシフェニルグリコールアルデヒド(DOPEGAL)とタウタンパク質の内因性産生により、LCニューロンが変性する。

## IX. ADにおけるLCニューロン細胞死の内因性メカニズムとそれを修飾するNT-3

LCニューロンにおいては、NAはミトコンドリアのmonoamine oxidase A(MAO-A)の働きにより代謝されて、3,4-dihydroxy phenyl glycolaldehyde(DOPEGAL)が産生される。DOPEGALはfree radicalを産生することから、その細胞毒性についての研究が多数なされてきた<sup>29,30)</sup>。最近、DOPEGALがasparagine endopeptidase(AEP)を活性化し、その結果、Aβ産生を促進することや過剰酸化タウが産生されることが明らかにされ<sup>30)</sup>、それによりADが引き起こされることが提唱された<sup>30,31)</sup>。しかしながら、LCニューロンの細胞体でfree NAがなぜ、また、どのようにして蓄積されるかについては問われてこなかった。このことが明らかにされない限り、DOPEGALがなぜ細胞体で過剰産生<sup>29)</sup>されるのかが不明なままであり、ADの出発点になり得るのかも確定できない。通常free NAは、vesicular monoamine transporter 2(vMAT2)により小胞内にとりこまれ、NAを内包する小胞は神経活動に伴い細胞体から傍分泌される。これは、vMAT2がMAO-AよりNAに対する親和性が高いからであ

る<sup>105,106)</sup>。そのため、どのようなメカニズムにより、NAが細胞体で蓄積されるかについては不明であり、そのことに焦点をあてた研究はいまだない。

MTNニューロンから傍分泌されるNT-3がこうした内因性メカニズムをどのように修飾するかは知られていない。ストレスやグルココルチコイドへの暴露が24時間以上続くと、MAO-Aレベルや活性が高くなることが知られている<sup>107,108)</sup>。NT-3は、おそらく $[Ca^{2+}]_i$ を安定化させることにより、興奮毒性からニューロンを保護することができる<sup>99,100)</sup>。MAO-Aは $[Ca^{2+}]_i$ の増加によって活性化されることが知られているので<sup>109)</sup>、MAO-Aの活性がNT-3によって抑制されるかどうかを調べることは興味深い。

### 著者の利益相反

開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) Vijayashankar N, Brody H. A quantitative study of the pigmented neurons in the nuclei locus coeruleus and subcoeruleus in man as related to aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 1979; 38: 490-7.
- 2) Bondareff W, Mountjoy CQ et al. Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia. *Neurology* 1982; 32: 164-8.
- 3) Whitehouse PJ, Price DL et al. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122-6.
- 4) Whitehouse PJ, Price DL et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237-9.
- 5) Chen XQ, Sawa M et al. Dysregulation of neurotrophin signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease and of Alzheimer disease in Down syndrome. *Free Radic Biol Med* 2018; 114: 52-61.
- 6) Ridley RM, Murray TK et al. Learning impairment following lesion of the basal nucleus of Meynert in the marmoset: modification by cholinergic drugs. *Brain Res* 1986; 376: 108-16.
- 7) Aigner TG, Mitchell SJ et al. Effects of scopolamine and physostigmine on recognition memory in monkeys with ibotenic-acid lesions of the nucleus basalis of Meynert. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 92: 292-300.
- 8) Aston-Jones G, Shipley MT et al. Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. *Prog Brain Res* 1991; 88: 47-75.
- 9) Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 403-50.
- 10) 近藤喜代太郎. アルツハイマー型痴呆の危険因子

- WHO・NIA・E研究グループのメタ分析-. 臨床精神医学 1990 ; 19(5) : 575-82.
- 11) Isse K, Kanamori M et al. A case-control study of risk factors associated with Alzheimer type dementia in Japan. In: Satoyoshi, E. (Ed.), *Studies in Alzheimer's disease: Epidemiology and risk factors* proceedings of the third international symposium on dementia. National Center of Neurology and Psychiatry Publishers, Tokyo 1991; 63-7.
  - 12) Terasawa H, Hirai T et al. Influence of tooth-loss and concomitant masticatory alterations on cholinergic neurons in rats: immunohistochemical and biochemical studies. *Neurosci Res* 2002; 43: 373-9.
  - 13) Kato T, Usami T et al. The effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine release from the parietal cortex in aged rats. *Behav Brain Res* 1997; 83: 239-42.
  - 14) Makiura T, Ikeda Y et al. Influence of diet and occlusal support on learning memory in rats behavioral and biochemical studies. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000; 107: 269-77.
  - 15) Lee T, Saruta J et al. Allowing animals to bite reverses the effects of immobilization stress on hippocampal neurotrophin expression. *Brain Res* 2008; 1195: 43-9.
  - 16) Furukawa M, Tada H et al. Molar loss induces hypothalamic and hippocampal astrogliosis in aged mice. *Sci Rep* 2022; 12: 6409.
  - 17) Ekuni D, Tomofuji T et al. Occlusal disharmony increases amyloid-beta in the rat hippocampus. *Neuromolecular Med* 2011; 13: 197-203.
  - 18) Ekuni D, Endo Y et al. Effects of apoE deficiency and occlusal disharmony on amyloid-beta production and spatial memory in rats. *PLoS One* 2013; 8: e74966.
  - 19) Taslima F, Abdelhamid M et al. Tooth loss induces memory impairment and glial activation in young wild-type mice. *J Alzheimers Dis Rep* 2022; 6: 663-75.
  - 20) Yamazaki K, Wakabayashi N et al. Effect of tooth loss on spatial memory and trkB-mRNA levels in rats. *Hippocampus* 2008; 18: 542-7.
  - 21) Hirai T, Kang Y et al. Occlusal-masticatory function and learning and memory: Immunohistochemical, biochemical, behavioral and electrophysiological studies in rats. *Jpn Dent Sci Rev* 2010; 46: 143-9.
  - 22) De Cicco V, Tramonti Fantozzi MP et al. Trigeminal, visceral and vestibular inputs may improve cognitive functions by acting through the locus coeruleus and the ascending reticular activating system: A new hypothesis. *Front Neuroanat* 2017; 11: 130.
  - 23) Matsumoto H, Tagai K et al. Association of tooth loss with Alzheimer's disease tau pathologies assessed by positron emission tomography. *J Alzheimers Dis* 2023; 96: 1253-65.
  - 24) Kim HB, Kim D et al. A $\beta$  accumulation in Vmo contributes to masticatory dysfunction in 5XFAD mice. *J Dent Res* 2021; 100: 960-7.
  - 25) Giess R, Schlotte W. Localisation and association of pathomorphological changes at the brainstem in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev* 1995; 84: 209-26.
  - 26) Parvizi J, Van Hoesen GW et al. The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 53-66.
  - 27) Uematsu M, Nakamura A et al. Brainstem tau pathology in Alzheimer's disease is characterized by increase of three repeat tau and independent of amyloid beta. *Acta Neuropathol Commun* 2018; 6: 1.
  - 28) Yan H, Pang P et al. The lesion analysis of cholinergic neurons in 5XFAD mouse model in the three-dimensional level of whole brain. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 4115-25.
  - 29) Burke WJ, Li SW et al. Accumulation of 3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde, the neurotoxic monoamine oxidase A metabolite of norepinephrine, in locus ceruleus cell bodies in Alzheimer's disease: mechanism of neuron death. *Brain Res* 1999; 816: 633-7.
  - 30) Kang SS, Liu X et al. Norepinephrine metabolite DOPEGAL activates AEP and pathological tau aggregation in locus coeruleus. *J Clin Invest* 2020; 130: 422-37.
  - 31) Kang SS, Meng L et al. Tau modification by the norepinephrine metabolite DOPEGAL stimulates its pathology and propagation. *Nat Struct Mol Biol* 2022; 29: 292-305.
  - 32) Mather M, Harley CW. The locus coeruleus: essential for maintaining cognitive function and the aging brain. *Trends Cogn Sci* 2016; 20: 214-26.
  - 33) Goto T, Kuramoto E et al. Neurodegeneration of trigeminal mesencephalic neurons by the tooth loss triggers the progression of Alzheimer's disease in 3xTg-AD model mice. *J Alzheimers Dis* 2020; 76: 1443-59.
  - 34) Fukumoto H, Asami-Odaka A et al. Amyloid  $\beta$  protein deposition in normal aging has the same characteristics as that in Alzheimer's disease. Predominance of A  $\beta$  42(43) and association of A  $\beta$  40 with cored plaques. *Am J Pathol* 1996; 148: 259-65.
  - 35) Thal DR, Capetillo-Zarate E et al. The development of amyloid  $\beta$  protein deposits in the aged brain. *Sci Aging Knowledge Environ* 2006; 2006: re1.
  - 36) Michno W, Nystrom S et al. Pyroglutaminylation of amyloid- $\beta$ x-42 (A $\beta$ x-42) followed by A $\beta$ 1-40 deposition underlies plaque polymorphism in progressing Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 2019; 294: 6719-32.
  - 37) Gilman S, Koller M et al. Clinical effects of A $\beta$  immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553-62.
  - 38) Jacobs DM, Marder K et al. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 1691-6.
  - 39) Beach TG, Honer WG et al. Cholinergic fibre loss associated with diffuse plaques in the non-demented elderly: the preclinical stage of Alzheimer's disease?

- Acta Neuropathol 1997; 93: 146-53.
- 40) Jack CR Jr, Knopman DS et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010; 9: 119-28.
- 41) Goldgaber D, Lerman MI et al. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. Science 1987; 235: 877-80.
- 42) Citron M, Oltersdorf T et al. Mutation of the  $\beta$ -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases  $\beta$ -protein production. Nature 1992; 360: 672-4.
- 43) Good PF, Werner P et al. Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. Am J Pathol 1996; 149: 21-8.
- 44) Blanchard BJ, Konopka G et al. Mechanism and prevention of neurotoxicity caused by  $\beta$ -amyloid peptides: relation to Alzheimer's disease. Brain Res 1997; 776: 40-50.
- 45) Mattson MP. Neuronal life-and-death signaling, apoptosis, and neurodegenerative disorders. Antioxid Redox Signal 2006; 8: 1997-2006.
- 46) Olmos-Alonso A, Schetters ST et al. Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology. Brain 2016; 139: 891-907.
- 47) Laursen B, Mork A et al. Cholinergic degeneration is associated with increased plaque deposition and cognitive impairment in APPswe/PS1dE9 mice. Behav Brain Res 2013; 240: 146-52.
- 48) Ramos-Rodriguez JJ, Pacheco-Herrero M et al. Rapid  $\beta$ -amyloid deposition and cognitive impairment after cholinergic denervation in APP/PS1 mice. J Neuropathol Exp Neurol 2013; 72: 272-85.
- 49) Turnbull MT, Coulson EJ. Cholinergic basal forebrain lesion decreases neurotrophin signaling without affecting tau hyperphosphorylation in genetically susceptible mice. J Alzheimers Dis 2017; 55: 1141-54.
- 50) Hotta H, Kagitani F et al. Basal forebrain stimulation induces NGF secretion in ipsilateral parietal cortex via nicotinic receptor activation in adult, but not aged rats. Neurosci Res 2009; 63: 122-8.
- 51) Schmitz TW, Nathan Spreng R et al. Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. Nat Commun 2016; 7: 13249.
- 52) Ballinger EC, Ananth M et al. Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline. Neuron 2016; 91: 1199-218.
- 53) Counts SE, Mufson EJ. Noradrenaline activation of neurotrophic pathways protects against neuronal amyloid toxicity. J Neurochem 2010; 113: 649-60.
- 54) Heneka MT, Nadirny F et al. Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 6058-63.
- 55) Robertson IH. A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2013; 34: 298-308.
- 56) Espana A, Clotman F. Onset factors control development of the locus ceruleus and of the mesencephalic trigeminal nucleus. Mol Cell Neurosci 2012; 50: 93-102.
- 57) Arenas E, Persson H. Neurotrophin-3 prevents the death of adult central noradrenergic neurons in vivo. Nature 1994; 367: 368-71.
- 58) Tessarollo L, Vogel KS et al. Targeted mutation in the neurotrophin-3 gene results in loss of muscle sensory neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91: 11844-8.
- 59) Ernfors P, Lee KF et al. Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents. Cell 1994; 77: 503-12.
- 60) Friedel RH, Schnurch H et al. Identification of genes differentially expressed by nerve growth factor- and neurotrophin-3-dependent sensory neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94: 12670-75.
- 61) Copray JC, Liem RS et al. Dopaminergic afferents to the mesencephalic trigeminal nucleus of the rat: a light and electron microscope immunocytochemistry study. Brain Res 1990; 514: 343-8.
- 62) Takahashi T, Shirasu M et al. The locus ceruleus projects to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats. Neurosci Res 2010; 68: 103-6.
- 63) Zhang B, Zhang XY et al. Action potential-triggered somatic exocytosis in mesencephalic trigeminal nucleus neurons in rat brain slices. J Physiol 2012; 590: 753-62.
- 64) Merlio JP, Ernfors P et al. Molecular cloning of rat trkB and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trkB family in the rat central nervous system. Neuroscience 1992; 51: 513-32.
- 65) Sandell JH, Martin SC et al. The development of neurotrophin receptor TrkB immunoreactivity in the retina of the zebrafish (Brachydanio rerio). Brain Res Dev Brain Res 1994; 81: 192-200.
- 66) Sandell JH, Baker LS Jr et al. The distribution of neurotrophin receptor TrkB-like immunoreactive fibers and varicosities in the rhesus monkey brain. Neuroscience 1998; 86: 1181-94.
- 67) Fuller PM, Sherman D et al. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. J Comp Neurol 2011; 519: 933-56.
- 68) Piancino MG, Tortarolo A et al. Adverse effects of the bite-raised condition in animal studies: A systematic review. Arch Oral Biol 2019; 107: 104516.
- 69) Toyoda H, Fujinami Y et al. Increased vertical dimension of occlusion for varying periods differentially impairs learning and memory in guinea pigs. Behav Brain Res 2023; 114547.
- 70) Budtz-Jorgensen E. Occlusal dysfunction and stress. An experimental study in macaque monkeys. J Oral Rehabil 1981; 8: 1-9.
- 71) Piancino MG, Tortarolo A et al. Altered mastication adversely impacts morpho-functional features of the

- hippocampus: A systematic review on animal studies in three different experimental conditions involving the masticatory function. *PLoS One* 2020; 15: e0237872.
- 72) Valentino RJ, Foote SL. Corticotropin-releasing hormone increases tonic but not sensory-evoked activity of noradrenergic locus coeruleus neurons in unanesthetized rats. *J Neurosci* 1988; 8: 1016-25.
- 73) Curtis AL, Lechner SM et al. Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracerebral microinfusion of corticotropin-releasing factor: effects on discharge rate, cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 163-72.
- 74) Tjoumakaris SI, Rudoy C et al. Cellular interactions between axon terminals containing endogenous opioid peptides or corticotropin-releasing factor in the rat locus coeruleus and surrounding dorsal pontine tegmentum. *J Comp Neurol* 2003; 466: 445-56.
- 75) Van Bockstaele EJ, Colago EE et al. Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites: substrate for the co-ordination of emotional and cognitive limbs of the stress response. *J Neuroendocrinol* 1998; 10: 743-57.
- 76) Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1167-80.
- 77) Valentino RJ, Foote SL et al. Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res* 1983; 270: 363-7.
- 78) McCall JG, Al-Hasani R et al. CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron* 2015; 87: 605-20.
- 79) Valentino RJ, Rudoy C et al. Corticotropin-releasing factor is preferentially colocalized with excitatory rather than inhibitory amino acids in axon terminals in the peri-locus coeruleus region. *Neuroscience* 2001; 106: 375-84.
- 80) Haller J. The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 85: 34-43.
- 81) Shirasu M, Takahashi T et al. Direct projections from the central amygdaloid nucleus to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats. *Brain Res* 2011; 1400: 19-30.
- 82) Zhao YJ, Liu Y et al. Activation of the mesencephalic trigeminal nucleus contributes to masseter hyperactivity induced by chronic restraint stress. *Front Cell Neurosci* 2022; 16: 841133.
- 82) Kawasaki Y, Saito M et al. Inhibition of GluR current in microvilli of sensory neurons via  $\text{Na}^+$ -microdomain coupling among GluR, HCN channel, and  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 113.
- 84) Han W, Tellez LA et al. Integrated control of predatory hunting by the central nucleus of the amygdala. *Cell* 2017; 168: 311-24 e318.
- 85) Nozaki S, Iriki A et al. Trigeminal premotor neurons in the bulbar parvocellular reticular formation participating in induction of rhythmical activity of trigeminal motoneurons by repetitive stimulation of the cerebral cortex in the guinea pig. *J Neurophysiol* 1993; 69: 595-608.
- 86) Tsukiboshi T, Sato H et al. Illusion caused by vibration of muscle spindles reveals an involvement of muscle spindle inputs in regulating isometric contraction of masseter muscles. *J Neurophysiol* 2012; 108: 2524-33.
- 87) Saito M, Murai Y et al. Two opposing roles of 4-AP-sensitive  $\text{K}^+$  current in initiation and invasion of spikes in rat mesencephalic trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 2006; 96: 1887-901.
- 88) Kang Y, Saito M et al. Involvement of persistent  $\text{Na}^+$  current in spike initiation in primary sensory neurons of the rat mesencephalic trigeminal nucleus. *J Neurophysiol* 2007; 97: 2385-93.
- 89) Chung G, Saito M et al. Generation of resonance-dependent oscillation by mGluR-I activation switches single spiking to bursting in mesencephalic trigeminal sensory neurons. *Eur J Neurosci* 2015; 41: 998-1012.
- 90) Chowdary PD, Che DL et al. Neurotrophin signaling via long-distance axonal transport. *Annu Rev Phys Chem* 2012; 63: 571-94.
- 91) Mascaro MB, Prosdocimi FC et al. Forebrain projections to brainstem nuclei involved in the control of mandibular movements in rats. *Eur J Oral Sci* 2009; 117: 676-84.
- 92) Toyoda H, Won J et al. The nature of noradrenergic volume transmission from locus coeruleus to brainstem mesencephalic trigeminal sensory neurons. *Front Cell Neurosci* 2022; 16: 841239.
- 93) 窪木拓男, 姜 英男ほか. 認知症と口腔機能の関連を科学する. *歯界展望* 2019; 134(2): 213-5.
- 94) Coradazzi M, Gulino R et al. Selective noradrenaline depletion impairs working memory and hippocampal neurogenesis. *Neurobiol Aging* 2016; 48: 93-102.
- 95) Lessmann V, Gottmann K et al. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 341-74.
- 96) Bronzuoli MR, Facchinetto R et al. Astrocyte: An Innovative Approach for Alzheimer's Disease Therapy. *Curr Pharm Des* 2017; 23: 4979-89.
- 97) Akbarian S, Bates B et al. Neurotrophin-3 modulates noradrenergic neuron function and opiate withdrawal. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 593-604.
- 98) Smith MA, Makino S et al. Stress and antidepressants differentially regulate neurotrophin 3 mRNA expression in the locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 8788-92.
- 99) Cheng B, Mattson MP. NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults. *Brain Res* 1994; 640: 56-67.
- 100) Safina DR, Surin AM et al. Effect of neurotrophin-3 precursor on glutamate-induced calcium homeostasis deregulation in rat cerebellum granule cells. *J Neurosci Res* 2015; 93: 1865-73.
- 101) Sanchez MM, Young LJ et al. Distribution of cortico-

- steroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci* 2000; 20: 4657-68.
- 102) Wang Q, Oyarzabal EA et al. Locus coeruleus neurons are most sensitive to chronic neuroinflammation-induced neurodegeneration. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 359-68.
- 103) Evans AK, Defensor E et al. Selective Vulnerability of the Locus Coeruleus Noradrenergic System and its Role in Modulation of Neuroinflammation, Cognition, and Neurodegeneration. *Front Pharmacol* 2022; 13: 1030609.
- 104) Fukushima-Nakayama Y, Ono T et al. Reduced Mastication Impairs Memory Function. *J Dent Res* 2017; 96: 1058-66.
- 105) Chaudhry FA, Edwards RH et al. Vesicular neurotransmitter transporters as targets for endogenous and exogenous toxic substances. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 277-301.
- 106) Meiser J, Weindl D et al. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal* 2013; 11: 34.
- 107) Filipenko ML, Beilina AG et al. Repeated experience of social defeats increases serotonin transporter and monoamine oxidase A mRNA levels in raphe nuclei of male mice. *Neurosci Lett* 2002; 321: 25-8.
- 108) Ou XM, Chen K et al. Glucocorticoid and androgen activation of monoamine oxidase A is regulated differently by R1 and Sp1. *J Biol Chem* 2006; 281: 21512-25.
- 109) Cao X, Wei Z et al. Calcium-sensitive regulation of monoamine oxidase-A contributes to the production of peroxyradicals in hippocampal cultures: implications for Alzheimer disease-related pathology. *BMC Neurosci* 2007; 8: 73.

---

著者連絡先：姜 英男

E-mail: kang.yn.923@osaka-u.ac.jp

齋藤 充

E-mail: mtrsaito@dent.kagoshima-u.ac.jp



## 症例報告

# 補綴治療介入を行った Lewy 小体病に伴う軽度認知障害患者の長期経過観察

木本克彦<sup>a</sup>, 眞鍋雄太<sup>b</sup>, 井上 允<sup>a</sup>, 榎元 優<sup>a</sup>, 本間優太<sup>a</sup>, 野村太郎<sup>a</sup>, 川西範繁<sup>a</sup>

Long-term follow-up of patient with MCI due to Lewy body who intervened in prosthetic treatment

Katsuhiko Kimoto<sup>a</sup>, Yuta Manabe<sup>b</sup>, Makoto Inoue<sup>a</sup>, Yu Eimoto<sup>a</sup>, Yuta Honma<sup>a</sup>,  
Taro Nomura<sup>a</sup> and Norishige Kawanishi<sup>a</sup>

## 抄録

超高齢社会に伴い認知症患者が増加する中、前病段階への先制的な予防介入が認知症発症の回避や遅延に期待されている。本症例は、補綴治療介入として全部床義歯を装着した Lewy 小体病 (Lewy body disease; LBD) に伴う軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) 患者の咀嚼機能と認知機能の変化を長期的に観察した。

咀嚼機能は、グルコセンサー GS-II (ジーシー, 東京, 日本) を用いて、咀嚼能力を計測した。認知機能については、非認知症レベルすなわち軽度認知機能障害を評価する Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J), 認知症をスクリーニングする評価尺度である Mini-mental state examination (MMSE) および Hasegawa dementia rating scale-revised (HDS-R), さらには手段的日常生活動作を介して社会機能を評価する Lawton Instrumental Activity of Daily Living (Lawton-IADL) を用いて、定期的 (6か月ごと) に評価した。認知機能は、補綴治療介入後から一時的に改善・維持が認められたものの、その後経時に低下し、48か月後に MCI から認知症へ移行した。24か月以降、歯科外来は未来院のため口腔ケアは実施できず、54か月の咀嚼機能は基準値を大きく下回っていた。

医科歯科連携による日常臨床において MCI あるいは認知症患者さらにはそのご家族や介護者に対しても口腔ケアの重要性について理解を深めてもらう必要性が示唆された。

## キーワード

長期観察, 補綴治療, 咀嚼機能, Lewy 小体病, 認知機能

## ABSTRACT

As the number of patients with dementia increases in an aging-skewed society, preemptive preventive interventions at the pre-disease stage that could prevent or delay the onset of dementia are increasingly pursued. We report here a case of long-term changes in masticatory and cognitive functions in a patient with mild cognitive impairment (MCI) associated with Lewy body disease (LBD) who was fitted with complete dentures as a prosthetic treatment intervention.

Masticatory function was measured using a Gluco Sensor GS-II (GC, Tokyo, Japan). Cognitive function was evaluated every 6 months using the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J), which evaluates retention of cognitive abilities; the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Hasegawa Dementia Rating Scale-Revised (HDS-R), which are used to screen for dementia; and the Lawton Instrumental Activity of Daily Living (IADL), which evaluates social function through instrumental activities of daily living. Although cognitive function improved and was temporarily maintained after prosthetic treatment, it eventually declined, and symptoms progressed from MCI to LDB 48 months after initiation of treatment. Masticatory function could not be assessed after 24 months because the patient did not visit the clinic. At 54 months, masticatory function had declined to significantly lower than the reference value.

These data suggest a need for medical and dental collaboration to deepen our understanding of the impact of good oral care on patients with MCI or dementia and on their families and caregivers in daily clinical practice.

## Key words:

Long-term observation, Prosthetic treatment, Masticatory function, Lewy body disease, Cognitive function

<sup>a</sup> 神奈川歯科大学歯科補綴学講座クラウンブリッジ補綴学分野<sup>b</sup> 神奈川歯科大学臨床先端医学系認知症医科学分野<sup>a</sup> Department of Fixed Prosthodontics, Kanagawa Dental University<sup>b</sup> Department of Advanced Clinical Medicine, Division of Dementia and Geriatric Medicine, Kanagawa Dental University

受領：2024年9月1日／受理：2025年3月16日／公開：2025年5月30日

Received on September 1, 2024/Accepted on March 16, 2025/Published on May 30, 2025

## I. 緒 言

超高齢社会の我が国において、軽度認知障害ならびに認知症患者は、増加の一途を辿っており、社会的に大きな問題となっている<sup>1)</sup>。他の疾患同様に認知症においても罹患しない（あるいは罹患を遅らせる）ことが最も重要である。認知機能・認知症と相關する口腔内因子としては、歯の喪失とそれに伴う口腔機能の低下が報告されており、臨床現場からも先制的予防介入の一つとして注目されている<sup>2-5)</sup>。

本症例は、Lewy 小体病 (Lewy body disease; LBD) に伴う軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) 患者に対して全部床義歯による補綴治療を施し咀嚼機能の回復を図った無歯顎患者で、前回は 18か月までの経過観察を報告した<sup>6)</sup>。今回は、54か月までの長期的な経過観察を行ったので報告する。

## II. 症例の概要

患者は、83歳男性。2015年頃より物の置き忘れや固有名詞の想起困難を自覚するようになり、2018年4月に自覚症状の経時的な増悪を主訴に神奈川歯科大学附属病院認知症・高齢者総合内科を受診した。認知症・高齢者総合内科では、神経心理学検査である Mini-mental state examination (MMSE), Hasegawa dementia rating scale-revised (HDS-R), Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J), 脳MRI (図 1-b), 脳血流シンチグラフィー (<sup>123</sup>I IMP-SPECT) 等のスクリーニング検査 (図 1-c) に加え、脳ドパミントランスポーターシンチグラフィー (<sup>123</sup>I ioflupane SPECT) による生物学的指標の評価を行い Lewy 小体病に伴う軽度認知障害 (MCI due to LBD) と診断された。その際、現在使用中の義歯の不具合を訴えたため、本学附属病院補綴歯科に紹介され、当科にて 2019年に上下顎の全部床義歯を新製した (図 1-a)。その後、医科歯科連携診療により 54か月後まで経過観察を行った。

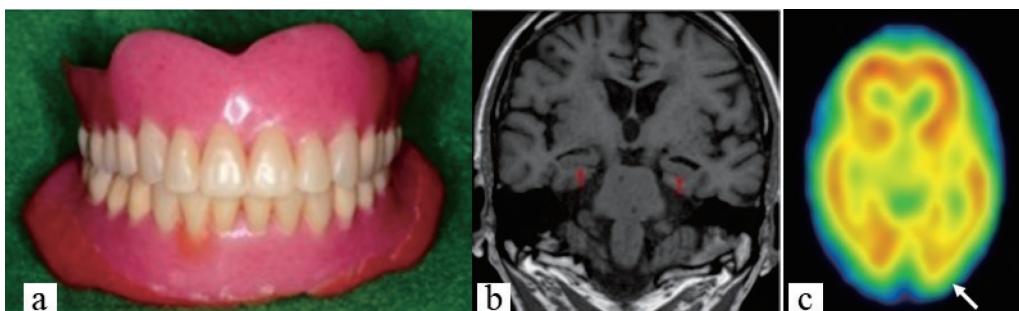


図 1 レビー小体型認知障害患者の全部床義歯と画像所見

a: 装着した全部床義歯。補綴学会症型分類は、レベル I

b: MRI 所見では両側海馬体に明らかな病的委縮を認めず、加齢性変化内の海馬萎縮。

c: SPECT 所見ではレビー小体型認知症を支持する後頭葉の脳血流の低下 (矢印) が認められた。

(井上 允ほか 日補綴会誌 2021 改編・引用)<sup>6)</sup>

Figure 1: Complete dentures and image findings in a patient with cognitive impairment with Lewy bodies

a: Complete dentures. The Prosthodontic Society classification is level I

b: MRI findings showed no obvious pathological atrophy in the bilateral hippocampal formations, and hippocampal atrophy was within the age-related changes.

c: SPECT findings showed reduced cerebral blood flow in the occipital lobe (arrow), consistent with Lewy body dementia.

### III. 治療内容と経過

#### 1. 医科的な治療アプローチ

初診時に MCI due to LBD と診断され、6か月ごとに外来で病態評価し、現在 54か月までの経過観察を行っている。認知機能障害に関しては、各種疾患啓発リーフレットを用いて疾患理解の深化を促し、認知症の先制的予防介入の意味合いから、会話および作業、外出を柱とする認知リハビリテーションの励行を指導した。しかしながら、24か月以降は、すべての

神経心理学検査のスコアは、下降傾向を示し（図2）、社会機能を反映する手段的日常生活技能を評価する Lawton-IADL は、48か月後に 0/4 となり（図3）、48か月後には Lewy 小体型認知症（dementia with Lewy bodies; DLB）へ診断が変更された。覚醒度の改善および前頭葉機能の改善を目的にドネペジルの服用を開始し、54か月後には增量を行っている。

#### 2. 歯科的な治療アプローチ

初診時に上下顎の全部床義歯を製作し使用していたが、24か月後に義歯不適合のため新たに全部床義歯を

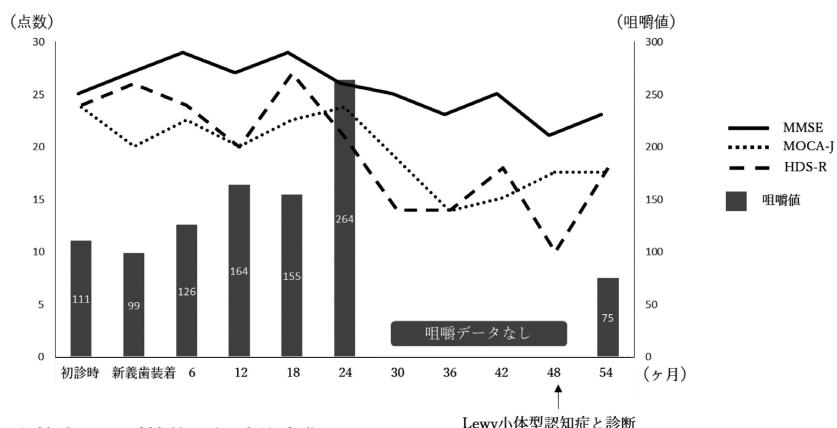


図2 神経心理学検査と咀嚼機能の経時的变化

Figure 2: Changes over time in Neuropsychological tests and masticatory function

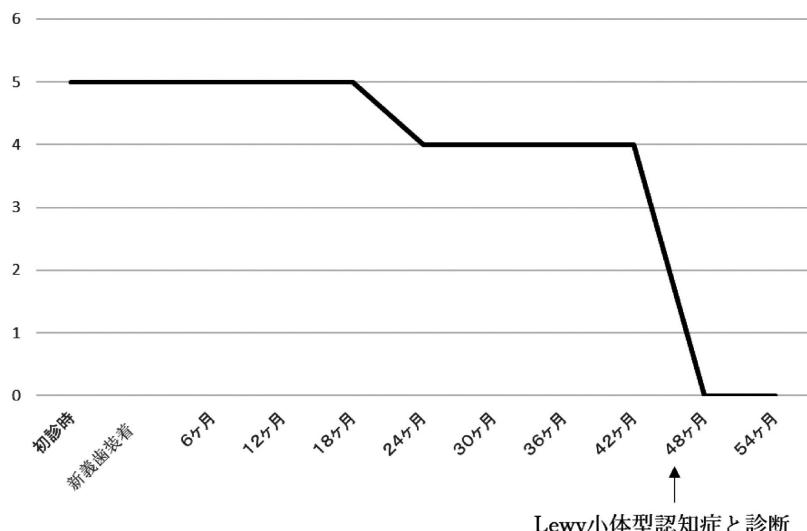


図3 Lawton-IADL の経時的变化

IADL とは、日常生活を送るうえで欠かせない複雑な動作（掃除や料理、洗濯、買い物などの家事動作全般や、薬や金銭の管理など）を示し、点数が高いほど、自立に近い状態である。

Figure 3: Changes over time in Lawton-IADL

IADL refers to complex tasks that are essential for daily life (general household tasks such as cleaning, cooking, laundry, and shopping, as well as managing medication and money), and the higher the score, the closer to independence the person is.

再製し、それまでの来院時（義歯装着後、6か月、12か月、18か月）には患者の訴えに対して義歯内面の適合性の調整と咬合調整を繰り返しながら義歯を使用していた。24か月後までは、図2に示すように咀嚼機能は、基準値を上回っており安定していた。しかしながらその後、認知症・高齢者総合内科には定期的に来院するものの、歯科外来へは来院しなくなり、54か月後に久しぶりに来院した。その時の状況は初診時に製作した義歯を使用しており、本人と家族は、どちらが新しい義歯なのか？普段はどちらの義歯を使用しているかは理解しておらず、とりあえず比較的痛くないほうの義歯を使用している状態であった。当日は、口腔内に装着している初診時に新製した義歯の咬合接触の調整と床下粘膜の疼痛部分の適合修正を行ったが、その時の咀嚼機能は、75 mg/dlと基準値を下回っていた（図2）。なお、本人・家族への歯科治療の必要性について、来院から24か月までは従来の患者と同様に十分な説明を行い、理解が得られていると認識していた。しかし、54か月後の時点でこれまで十分な理解が得られていないことを再認識した。

#### IV. 考察

本症例は、当初 MCI due to LBD と診断された患者に対して、上下顎に新規の全部床義歯を装着することで咀嚼機能は向上し、18か月の経過観察においても認知機能は MCI レベルに留まり認知症への移行は認めなかった症例<sup>6)</sup>の長期経過報告である。24

か月以降は、神経心理学的検査（MMSE, HDS-R, MoCA-J）のスコアは経年的に低下し、残念ながら初診から48か月後に、MCI から DLB へ移行した。その間、歯科外来は未来院のため咀嚼機能を評価することができず、54か月後の再来院時の本人・家族に対する医療面接からは、この期間は、義歯は上手く機能していないことが予想され、実際に54か月後の咀嚼機能は、基準値を大きく下回っていた。よって本症例の24か月以降から48か月までの認知機能は、咀嚼機能が寄与しない状態で認知リハビリテーションを行いながらの図4に示す認知症患者の自然経過と考えられ、内科的には、48か月以降から覚醒度の改善および前頭葉機能の改善を図るために症状改善薬の投与を開始している。

本症例では、24か月時点まで義歯の調整や再製をしながら咀嚼を営んでおり、MMSE/ HDS-R ともに MCI レベルも維持していることを考えると、咀嚼介入という因子の脱落が病勢進行に何らかの影響を与えた可能性は否定できない。一方、24か月後に義歯を新製したことによる口腔環境の変化が、患者の認知症進行とも相まって、義歯への不適応による不使用、つまり、咀嚼介入の脱落を招いたとも考えられる。実際、認知症患者においては、義歯を再製するか修理するかの臨床判断は難しいと感じている。

周知のごとく、現在の医療において認知症を完全に治す治療法は存在しない。そのため日常臨床における MCI および認知症の予防および治療については、先制的予防介入としてリスク因子<sup>7)</sup>を軽減し

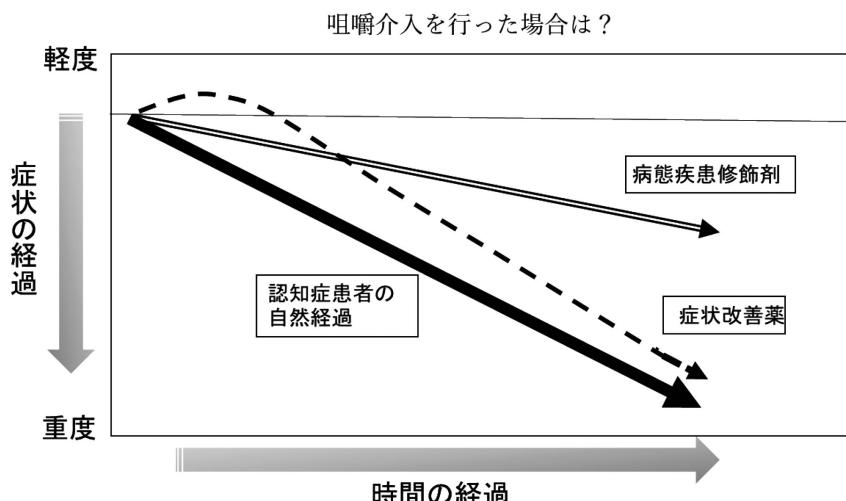


図4 症状改善剤と病態疾患修飾剤の治療効果の模式図  
(祖父江 元 神經治療 2020 改編・引用)<sup>8)</sup>

Figure 4: Schematic diagram of the therapeutic effects of symptom-improving agents and disease-modifying agents

ながら会話および作業や外出を柱とする認知リハビリテーションの励行を指導し、実際の治療については、病期別に症状改善薬と疾患修飾剤が選択される。図4は、症状改善薬と疾患修飾剤の認知機能に対する経年的な効果の概略図である<sup>8)</sup>。症状改善薬は、神経細胞の変性死に伴う枯渇した神経伝達物質を補うものであり、アルツハイマー型認知症のアセチルコリンやパーキンソン病のドパミンが代表的である。治療効果は、治療直後の比較的に早い時期に高い効果を発揮し、症状の進行を最大で1年から2年程度遅らせることができる<sup>9)</sup>。しかしながら、これは神経変性そのものを抑制できないのでいずれ病態は進行するため、認知機能の低下は、図4に示す症状改善薬の軌道を描くことになる。

これに対して、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) に限って言えば、認知症の発症を抑え、進行速度を抑制することが可能な疾患修飾剤の開発が進められてきた。2023年、脳内のアミロイド $\beta$ を減少させることにより、ADの進行を抑制し、認知機能と日常生活機能の低下を遅らせる疾患修飾薬（一般名：レカネマブ）が世界で初めて承認された。この薬剤は、神経変性病態であるアミロイド $\beta$ の凝集に直接働きかけ、アミロイド $\beta$ を取り除くため、発症や病態の進行を抑制することができる。そのため、図4に示す疾患修飾薬の軌道を描き、長期的にみるとその治療効果が著明に表れてくる<sup>10)</sup>。

それでは、先制的予防として咀嚼介入を行った場合は、どのような経過を辿るのでしょうか。本症例の認知機能を長期的観察すると、咀嚼介入により認知機能が一時的に改善され、その後徐々に低下していく傾向は、どちらかと言うと症状改善薬の軌道に類似している。動物実験ではあるが、咀嚼不全によって海馬のアセチルコリンやドパミンの分泌量が変動し、咀嚼機能と神経伝達物質との関連性も報告されていることから<sup>3)</sup>、咀嚼機能の介入は症状改善薬的な役割を担っているかもしれない。加えて、本症例がLBDを原因疾患としていることから、AD以上に咀嚼刺激による機械的あるいは血行力学的な機序をゆえに、覚醒度の向上および前頭葉機能の改善がもたらされた可能性も考えられる<sup>11)</sup>。実際本症例では、表1に示すように前頭葉機能の改善に関与する持続性注意に着目すると、興味深いことに義歯を装着し、咀嚼機能が安定している（かめるようになる）とおおむねスコアは良く、それに対して義歯を上手く使用できていない48か月後時点（歯科でメインテナンスができていない）ではスコアが悪くなっていることが確認できる。

表1 各神経心理学検査における持続性注意の変化  
Table 1: Changes in sustained attention in various neuropsychological tests

	MMSE (serial 7)	HDS-R (serial 7)	MoCA-J (serial 7)
初診時	-2	-1	0
新義歯装着	-2	-1	0
6か月	0	0	0
24か月	0	0	0
48か月	-2	-1	-1

いずれにしろ、原因疾患、合併病理の違いによっても病態への作用機序が異なることが想定され、咀嚼機能の関与による効果発現の程度は不明であるが、今後長期観察症例数を増やすことで、口腔への先制介入の詳細が明らかになることを期待している。

当病院では認知症・高齢者内科と歯科が隣接しており、今回の患者以外にも医科を受診した際に歯科への受診が必要と判断した場合や歯科を受診した際に医科的な問題を察知した場合は、相互に情報共有を行い医科と歯科との連携治療を積極的に行っている。しかしながら、認知症の重症度の程度に関わらず、患者の多くが医科外来への定期診療は続けるものの、歯科外来への通院は自己中断してしまう現実がある。この症例に限ったことではないが、MCI患者やそのご家族において医科的な治療アプローチに比べて歯科的な治療アプローチの必要性を十分に理解していない傾向にある。その要因として、口腔ケアと認知症との関連性についてのエビデンスが十分に確立されていないため周知されておらず、患者およびその家族にとっては治療の優先順位が低くなってしまうのではないかと推察している。今後、認知機能障害を有する患者やご家族に対して適切な口腔ケアの継続とその必要性をいかに理解してもらうか。疾患啓発、教育の深化は、臨床現場における喫緊の課題であると考えている。

## V. 結論

今回、上下顎に全部床義歯を装着した Lewy 小体病に伴う軽度認知障害患者の認知機能と咀嚼機能の変化を長期的に観察した。

その結果、認知機能は、補綴治療介入後から一時

的に改善・維持が認められたものの、経時的に低下し、48か月後に認知症に移行した。医科的なフローアップは定期的(6か月ごと)に継続されたにものの、歯科的なフローアップは24か月以降、未来院のためできず、その結果54か月後の咀嚼機能は低下していた。本症例を通して、軽度認知障害あるいは認知症患者さらにはその家族や介護者に対しても口腔ケアの重要性についても理解を深めてもらう必要性が示唆された。

### 利益相反

開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) 厚生労働省 認知症の人の将来推計について  
(<https://www.mhlw.go.jp/content/001061139.pdf>) ;  
2024 [accessed 24.5.25]
- 2) 笠木賢治, 佐々木啓一, 真鍋雄太, 木本克彦, 窪木拓男ほか. 認知機能と口腔機能の相関に関する探索的研究 (ECCO) プロジェクト. 日補綴会誌 2023 ; 35 : 283-90.
- 3) 木本克彦. 咀嚼と認知症に関する研究レビューと今後の研究展開. 日補綴会誌 2020 ; 12 : 135-43.
- 4) Maekawa K, Motohashi Y, Igarashi K, Mino T, Kawai Y et al. Associations between measured masticatory function and cognitive status: A systematic review. Gerodontology 2024; 41(4): 451-62.
- 5) Qi X, Zhu Z, Plassman BL, Wu B. Dose-response meta-analysis on tooth loss with the risk of cognitive impairment and dementia. J Am Med Dir Assoc 2021; 22:

2039-45.

- 6) 井上 允, 真鍋雄太, 一色ゆかり, 長島信太朗, 本間優太, 木本克彦. 補綴治療介入を行った Lewy 小体病に伴う軽度認知障害患者の経時的観察. 日補綴会誌 2021 ; 13 : 325-32.
- 7) Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. Lancet 2024; 404(10452): 572-628.
- 8) 祖父江 元. 神経変性疾患の治療の特性(アカデミアの立場から). 神経治療 2020 ; 37 : 358-62.
- 9) 木村成志. 認知症診療のパラダイムシフトを迎えて アルツハイマー型認知症の治療 保団連 2024 ; 1415 : 36-41.
- 10) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2023; 388: 9-21.
- 11) Inoue M, Kimoto K, Honma Y, Tomita R, Manabe Y. Oral environment and cerebral blood flow in patients with neurodegenerative dementia: comparison of Alzheimer type dementia and dementia with Lewy bodies. Psychogeriatrics 2023; 23: 23-31.

---

著者連絡先: 木本 克彦

〒 221-0835 神奈川県横浜市神奈川区鶴屋  
町 3-31-6  
神奈川歯科大学付属横浜クリニック  
歯科補綴学講座クラウンブリッジ補綴学分野  
Tel: 045-313-4009  
Fax: 045-313-4079  
E-mail: k.kimoto@kdu.ac.jp