

論文審査の要旨

報告番号	総研第 707 号	学位申請者	楠元 淳也
審査委員	主査	田松 裕一	学位
	副査	齋藤 充	副査
	副査	西谷 佳浩	副査
			南 弘之

Malocclusion impairs cognitive behavior via AgRP signaling in adolescent mice

(思春期マウスにおける不正咬合は AgRP シグナルを介して認識行動を低下させる)

近年、口呼吸を伴う不正咬合を呈する成長期の患者で認知能力が低下するという報告がある。一方、拒食症モデル思春期マウスにおいて、摂食調節ペプチドの増加が認識機能の低下に関与していることが示唆されている。これらのことから、思春期における不正咬合は視床下部摂食調節ペプチドの発現を変化させ、認識機能の低下を惹起する可能性が考えられる。そこで本研究では、思春期における不正咬合が認識能力を低下させる機序を解明することを目的として、思春期不正咬合モデルマウスを作製し、認識機能の低下と視床下部の摂食調節ペプチドとの関連性について検討した。

思春期を想定し、4週齢の C57BL/6J 雄性マウスを偽手術+固形食給餌（固形食群；9匹）、偽手術+粉末食給餌（粉末食群；10匹）、不正咬合の付与手術+粉末食給餌（不正咬合群；9匹）の3群へ無作為に割り付けた。不正咬合状態は下顎前歯にコンポジットレジンで歯冠長径が 1.0 mm 増加するように築盛することで構成した。手術日（0日目）から毎日定刻に食餌量と体重を測定し、28日目に新奇物体認識（NOR）試験を行った。また、30日目に末梢血および視床下部組織を採取し、末梢血中のグルコース・総コレステロール・中性脂肪濃度の測定、視床下部における摂食関連ペプチド mRNA 発現量の測定、c-Fos 陽性細胞数の計測、摂食調節ペプチドの免疫染色を行った。また、不正咬合群において mRNA 発現量が有意に増加していたアグーチ関連ペプチド（AgRP）に対する抗体を 25~30日目に毎日脳室内投与し（5匹）、抗体非投与群（5匹）と NOR 試験の結果を比較した。

その結果、以下の知見が得られた。

- 不正咬合群の体重は、1~30日目において固形食群よりも有意に低かったが、体重当たりの摂餌量は9日目以降で、摂食量当たりの体重増加率は5日目以降でそれぞれ3群間に有意差は認められなかった。30日目の血中グルコースおよび中性脂肪濃度は3群間に差は無かったが、総コレステロール濃度は粉末食給餌の2群において固形食群よりも有意に低かった。総コレステロールは認知機能と負の相関があることが報告されていることから、不正咬合群でみられた認識機能低下（後述）は総コレステロールの低値とは関連しておらず栄養物質の代謝の影響によるものではないと考えられた。
- 不正咬合群に対する NOR 試験のスコアは他の2群と比較して有意に低く、不正咬合は認識機能を低下させると考えられた。
- 不正咬合群の視床下部における AgRP の mRNA 発現量は他の2群と比較して有意に高かった。また、3群の全ての個体における NOR 試験のスコアと AgRP の mRNA 発現量は有意な負の相関を示した。不正咬合群の c-Fos 陽性細胞数は他の2群より有意に大きく、それらの c-Fos 陽性細胞は AgRP 陽性であった。以上のことから、不正咬合により視床下部 AgRP 産生ニューロンの活動が上昇し AgRP 発現が増加したと考えられた。
- 抗 AgRP 抗体を脳室内投与した不正咬合群の NOR 試験のスコアは、生理食塩水を脳室内投与した群と比較して有意に高かった。このことより、不正咬合による認識機能の低下は AgRP 発現増加を介して生じていると考えられた。

本研究により、思春期マウスにおける不正咬合は視床下部における AgRP の発現を増加させることによって認識機能を低下させることが示唆された。本研究は、不正咬合により誘発される認識機能低下に摂食調節ペプチドが関与していることを示す初めての基礎研究であり、非常に意義があると考えられる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。