

認知症と口腔機能の関連を科学する

認知症と口腔機能研究会

代表世話人

窪木拓男 Takuo Kuboki^{*1}, 姜 英男 Youngnam Kang^{*2}, 平井敏博 Toshihiro Hirai^{*3}

^{*1} 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科インプラント再生補綴学分野教授

^{*2} ソウル大学大学院歯学研究科招聘教授・大阪大学名誉教授・同大学院人間科学研究科招聘教授

^{*3} 北海道医療大学客員教授・名誉教授

疫学研究では何がわかっているのか？

近年、日本をはじめとするアジアでは、人口の高齢化に伴い認知症患者が急増しており、大きな社会問題として捉えられている。一方、欧米では認知症の有病者率や発症率が減ったという研究結果が相次いで示され、注目を集めている。たとえば、米国・ミシガン大学のグループは、高齢者の縦断調査の結果、認知症の有病者率が2000年の11.6%から、2012年には8.6%に低下したと報告し¹⁾、Framingham 心臓研究でも同様に、60歳以上の住民における認知症5年累積発症率が、1977～1983年の3.6%から2004～2008年には2.0%に低下し、累積発症率の低下率は44%になると報告されている²⁾。この発症率の低下は、対象者の高校卒業以上の学歴保持と有意な関係があり、対象者の中年期の血圧の上昇、BMIの上昇、II型糖尿病の病歴、脳卒中・心血管疾患の病歴と新規発症、心房細動の病歴等における低下傾向とも関連があったとされているものの、それだけでは約30年間に44%にも及ぶ発症率の低下率を十分説明できないという。

一方、フィンランドでは、FINGER 研究と呼ばれるランダム化比較試験が2009年～2011年に取り組まれており³⁾、認知機能が年齢相応の平均レベルよりもやや劣る60～77歳の高齢者1,260人を介

入群と対照群にランダムに割り付け、介入群には食事指導、運動指導、認知トレーニング、血管リスク管理の4つの介入を、対照群と介入群には健康アドバイス（健康的な食事、運動、認知、社会的活動について）を行った。その結果、開始から2年後には、介入群の実行機能や記憶力、処理速度といった認知機能全般の検査結果が対照群に比べて25%上回っていたという。そして、多変量解析の結果、介入群では認知症発症リスクが対照群に比べて0.77倍になっていたというのである。すなわち、生活習慣病や食事、運動、精神面に対する介入により、認知症の発症時期を遅らせられるかもしれないという勇気づけられる結果が提供されている。折しも、アルツハイマー病（AD）の病因論におけるアミロイド仮説に基づいた創薬の効果を検証する臨床トライアルが良い結果を得られずに、多くの企業がADの創薬から撤退しつつある現状と対照的でさえある。

われわれ歯科医師は、食を支える職種であることは言うまでもない。上述のFINGER研究で示されたように、認知機能の低下を抑制するといわれる食品は多い。たとえば、有名な久山町研究では、緑黄色野菜や牛乳・乳製品、大豆・大豆製品、魚などを多く摂取し、米や酒の摂取が少ない食事パターンのほうが認知症の発症リスクを有意に低下させたという⁴⁾。

また、多品目の食品摂取と認知機能低下予防との

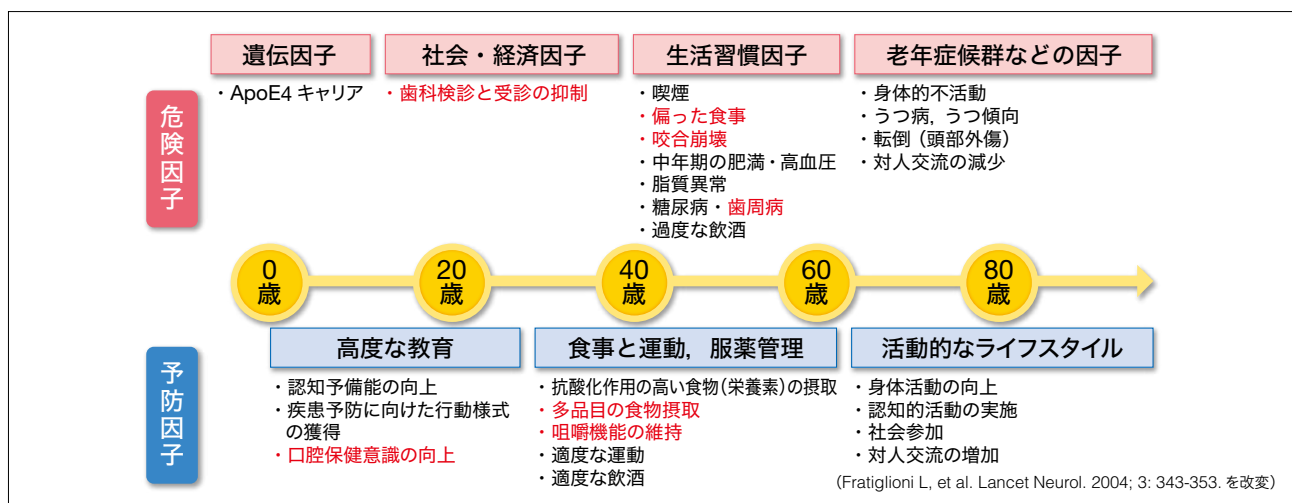


図1 認知症の危険因子と予防因子。認知症の発症には加齢や遺伝的要因以外にも、身体不活動やうつ病、中年期からの糖尿病や高血圧といった生活習慣病がリスクになる。その半面、運動や認知トレーニング、対人交流の増加、多品目の食物摂取や咀嚼機能の維持などが認知機能に保護的な作用をもたらすことも示されている（文献11より）

関連を研究した大塚らは、愛知県大府市の60～81歳の地域住民570人を対象に3日間の食事秤量記録調査を実施し、食品摂取の多様性をスコア化して認知機能の低下リスクとの関連を検討した⁵⁾。そして解析対象者を平均8.1年追跡したところ、食品摂取多様性スコアが最も低い群に比べて、やや高い群、最も高い群では、認知機能の低下リスクがそれぞれ、32%、44%低下していることを報告している。この結果は、個々の栄養素や食品の摂取量ではなく、多品目を摂取することが認知機能の低下を抑制する可能性を示唆している。もちろん、歯を失うと、野菜や食物繊維の摂取が減少し、非デンプン性多糖類、タンパク質、カルシウム、非ヘム鉄、ナイアシン、ビタミンCの摂取量が減少すること⁶⁾、血清中のβカロテン、葉酸、ビタミンCが減少することが示されており⁷⁾、咀嚼機能の維持は多様な食物を摂取するうえで重要な役割を果たしていると考えられる。しかしながら、これらの医学系や栄養学系の研究では、観察された認知症発症リスクの低下が、多品目の摂取による多様な栄養素そのものの効果か、あるいは、多品目の食品摂取を可能にする咀嚼機能の維持が何らかの良い影響を認知機能に及ぼしているのかが不明なのである。

このような状況のなかで、歯科医師である山本らは、現在歯が19歯以下であるにもかかわらず義歯を使用していない高齢者の4年後の認知症発症率は、義歯を使用している者と比べて47%も高かったことを報告している⁸⁾。また、同様に歯科医師である池邊らはSONIC研究のなかで、70歳の高齢者の横断研究から、咬合支持の喪失(Eichner分類のB4～C群)は、歯周病の罹患と独立して、食品摂取の多様性の低下や、動脈硬化（頸動脈エコーにより計測された中膜内膜複合体の厚さ）と有意な関係（Odds比：1.87）にあること⁹⁾、さらには、80歳の高齢者の前向きコホート研究により、臼歯部のサポートが失われた被験者では、3年後、認知機能の低下をきたす可能性が有意に高い（Odds比：1.55）ことを示している¹⁰⁾。また、実験的な咀嚼機能の亢進により覚醒レベルや短期記憶が向上することは、多くの研究でよく知られている。これらを総合すると、ADと認知機能の低下を厳密に区別する必要があるが、多様な栄養素自体の効果だけではなく、多品目の食物摂取を可能とする咀嚼機能を制御する中枢神経系の活動にも認知症の発症を制御する要素があると考えるのが妥当と思われる。以下に、その糸口となる基礎研究で得られている知見をまとめてみたい。

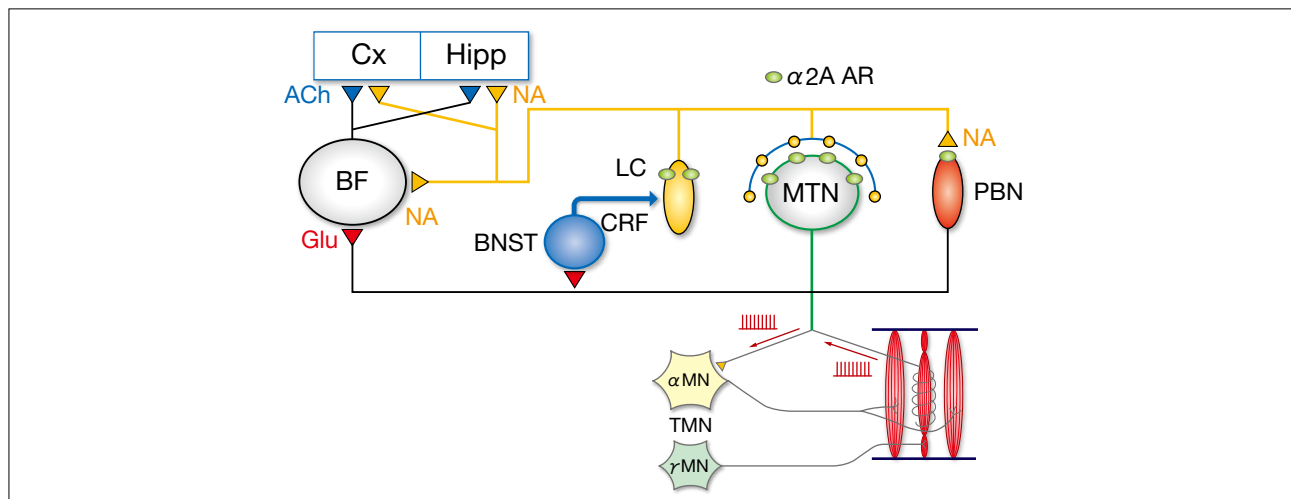


図2 AD発症に関与する脳回路。LCはMTNとPBNに投射し、 $\alpha 2A$ 受容体を介し、それぞれ、興奮性および抑制性的の影響を与え、同時にBFへも投射する。グルタミン酸 (Glu) 作動性PBNは上行性覚醒系の中核をなし、BFを活性化したが、同時に、BNST (Bed nucleus of the stria terminalis) の活性化を通じてCRF (corticotrophin releasing factor) の分泌を引き起こし、その結果、LCが活性化される。 γ 運動ニューロン (γ MN) の働きにより筋紡錘で神経栄養因子が産生され、それがMTNまで逆方向性に輸送されMTNから傍分泌される。各略号は本文参照

基礎研究では何がわかっているのか？

ADは、 β アミロイド ($A\beta$) 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TrkA/B/C等のkey分子が関与することが明らかになっている¹²⁾。これまでに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、前脳基底部 (BF) のコリン作動性ニューロンの細胞死や、大脳皮質 (Cx) や海馬 (Hipp) においてアセチルコリン (ACh) やBDNFの減少や $A\beta$ の蓄積を引き起こし、それに伴い学習・記憶機能が障害されることが報告されてきた^{13~15)}。

しかし、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る。世界的に有名な製薬会社が $A\beta$ をターゲットにしたAD治療薬の開発から最近相次いで撤退していることや、 $A\beta$ を過剰産生する160種類にも上るAPP/PS遺伝子改変マウスの開発にもかかわらず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ている。実際、BFコリン作動性ニューロンを選択的に細胞死させると、海馬におけるBDNF産生が減少し、その結果、 $A\beta$ の

産生が促進されることが判明し、BFの機能不全によるBDNF産生の低下が $A\beta$ 過剰産生よりも上流過程である可能性が明らかにされた¹⁶⁾。

またADでは、BFや青斑核 (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^{17,18)}。ノルアドレナリン (NA) 作動性の神経細胞集団であるLCは、精神的ストレス時や注意・覚醒時に活性化され、その神経伝達物質であるノルアドレナリンは β 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やカスパーゼ活性化を抑制する¹⁹⁾。さらに興味深いことに、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三叉神経中脳路核 (MTN) の分化発育能を担うOC因子に依存している²⁰⁾。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核に隣接して存在しており、成熟後もLCの機能は、筋紡錘活動に依存してMTNから分泌される栄養因子 (NT-3等) の働きにより維持されている可能性がある。LCの働きはMTNニューロンへのグルタミン酸作動性シナプス入力効率を高め、咀嚼運動の精密な制御に必要な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²¹⁾、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。また、BF に投射して上行性覚醒システムの中核をなす結合核傍核 (PBN) も MTN に隣接して存在することも興味深い。これらの神経回路が、未解明の AD 発症機構に関与するかもしれない、今後のさらなる研究が待たれる。

まとめ

以上のような疫学的ならびに基礎医学的知見を総合すると、認知症と口腔機能の関係を臨床的事実とサイエンスに基づいて追求し、医科と歯科の垣根、基礎と臨床の垣根を取り払って議論することが不可欠と思われる。

そこで 2018 年 8 月 10 日に、有志が集い「認知症と口腔機能研究会」を立ち上げた。第 1 回の学術大会は、2019 年 8 月 3 日、4 日に開催予定である。下記のホームページを介して、学術大会の情報提供や一般会員の募集も開始する。興味をもたれる方は是非とも入会していただきたい。

認知症と口腔機能研究会 URL
<https://www.jrsdof.com>

第 1 回学術集会

日 時：2019 年 8 月 3 日 (土)、4 日 (日)
 場 所：東京医科歯科大学歯学部 4F 歯学部特別講堂
 会議名：第 1 回認知症と口腔機能研究会学術集会
 対 象：「認知症と口腔機能」に興味をおもちの研究者
 ならびに医療関係者
 参加費：3,000 円 定 員：160 名

文 献

- 1) Langa KM, et al. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(1): 51-58.
- 2) Satizabal CL, et al. Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med.* 2016; 375(1): 93-94.
- 3) Ngandu T, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER) : a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 2255-2263.
- 4) Ozawa M, et al. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 1076-1082.
- 5) Otsuka R, et al. Dietary diversity decreases the risk of cognitive decline among Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2017; 17: 937-944.
- 6) Sheiham A, et al. The relationship among dental status, nutrient intake, and nutritional status in older people. *J Dent Res.* 2001; 80(2): 408-413.
- 7) Nowjack-Raymer RE & Sheiham A. Association of edentulism and diet and nutrition in US adults. *J Dent Res.* 2003; 82(2): 123-126.
- 8) Yamamoto T, et al. Association between self-reported dental health status and onset of dementia: A 4-year prospective cohort study of older Japanese adults from the Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) project. *Psychosom Med.* 2012; 74(3): 241-248.
- 9) Tada S, et al. Relationship between atherosclerosis and occlusal support of natural teeth with mediating effect of atheroprotective nutrients: From the SONIC study. *PLoS ONE.* 2017; 12(8): e0182563.
- 10) Hatta K, et al. Influence of lack of posterior occlusal support on cognitive decline among 80-year-old Japanese people in a 3-year prospective study. *Geriatr Gerontol Int.* 2018; 18:1439-1446.
- 11) 加納亜子. 認知症は減らせる. 日経メディカル 2017 年 7 月号. 2017; 28-43.
- 12) Chen XQ, et al. Dysregulation of neurotrophin signaling in the pathogenesis of Alzheimer disease and of Alzheimer disease in Down syndrome. *Radic Biol Med.* 2018; 114: 52-61.
- 13) Hirai T, et al. Occlusal-masticatory function and learning and memory: Immunohistochemical, biochemical, behavioral and electrophysiological studies in rats. *Japanese Dent Sci Review.* 2010; 46: 143-149.
- 14) Yamazaki K, et al. Effect of tooth loss on spatial memory and trkB-mRNA levels in rats. *Hippocampus.* 2008; 18(6):542-547.
- 15) De Cicco V, 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.* 2018; 11: 130.
- 16) Turnbull MT, Coulson EJ. Cholinergic basal forebrain lesion decreases neurotrophin signaling without affecting tau hyperphosphorylation in genetically susceptible mice. *J Alzheimers Dis.* 2017; 55: 1141-1154.
- 17) Schmitz TW, Nathan SR. Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nat Commun.* 2016; 7: 13249.
- 18) Mather M, Harley CW. The Locus Coeruleus: Essential for maintaining cognitive function and the aging brain. *Trends Cogn Sci.* 2016; 20: 214-226.
- 19) Counts SE, Mufson EJ. Noradrenaline activation of neurotrophic pathways protects against neuronal amyloid toxicity. *J Neurochem.* 2010; 113(3): 649-660.
- 20) Espana A, Clotman F. Onecut factors control development of the Locus Coeruleus and of the mesencephalic trigeminal nucleus. *Mol Cell Neurosci.* 2012; 50: 93-102.
- 21) Kawasaki Y, et al. Inhibition of GluR current in microvilli of sensory neurons via Na⁺-microdomain coupling among GluR, HCN channel, and Na⁺/K⁺ pump. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 113.