



Title	咬合高径の変化が学習・記憶能に及ぼす影響
Author(s)	藤浪, 陽三
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/52364">https://doi.org/10.18910/52364</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

学位論文

咬合高径の変化が学習・記憶能に及ぼす影響

大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座  
有床義歯補綴学・高齢者歯科学分野

藤浪 陽三

## 緒言

高齢化が進む我が国において、国民の健康に対する関心は高いが、認知症の患者数は今後も増え続けるとみられており、痴呆や寝たきりにならない状態で生活できる期間の延伸は重要な課題の一つといえる。団塊の世代が65歳以上となる2015年には、65歳以上の高齢者の10人に1人が認知症患者になると考えられている（総人口：12,659万人, 高齢者人口：3,395万人, 認知症患者人口：345万人）<sup>1)</sup>。また、認知症患者のなかでもアルツハイマー病患者数が最も多く、60%をこえている<sup>2)</sup>。

世界保健機構とアメリカ国立老化研究所は疫学調査に基づいて「多数歯の喪失は老人性アルツハイマー病の危険因子の一つである」と報告した<sup>3)</sup>。その後、老齢ラットやマウスにおいて、歯冠切除などによる咬合効率の低下が三叉神経系からの感覚情報入力の減少を引き起こし、前脳基底部や海馬の神経細胞死を促進し、学習記憶障害を引き起こす可能性が報告された<sup>4,5)</sup>。しかし、こうした実験結果は、学習・記憶能の低下が、歯冠を除去したことによる感覚入力情報の減弱だけでなく、咬合運動不全やその調節機構の不全によっても引き起こされる可能性がある事を示唆していると考えられる。Tsukiboshiら<sup>6)</sup>はこれまで、下顎安静位付近での噛みしめ運動の、筋紡錘による神経筋調節機構を明らかにするため、ヒト被験者において噛みしめ運動に対する筋紡錘振動刺激の影響を調べてきた。被験者が下顎両側臼歯部に与えられた開口方向に単調増加するランプ負荷に対して開口しないように最小限の力で対抗した時に生じる咬

筋等尺性収縮時の筋活動を振動刺激有り無しの条件下で計測観察した。その結果、負荷と閉口筋筋電図信号の自乗平均平方根（RMS）との間には正の直線関係が存在するが、振動刺激による咬筋筋紡錘の活性化が負荷の過大評価を引き起こし、負荷を上回る過剰な筋活動を誘発し、負荷 - RMS 関係がより急峻になることが明らかとなった。このことから、下顎安静位付近での噛みしめ運動時に、意図した筋張力の情報と実際に発揮された咬合力により引き起こされる歯根膜圧情報を比較校正する仕組みが脳に存在することが強く示唆された。

歯科臨床において、咬合高径を過度に高くした場合や、低くした場合には、咀嚼運動制御が正常に働かないためか、頭痛、咀嚼筋の圧痛、姿勢制御の障害、睡眠障害などが生じることが知られている<sup>7,8)</sup>。これらの報告から、ヒトにおける天然歯列の咬合高径は、生理的に正常な口腔機能を営むうえで至適な範囲内の高さを維持しているものと考えられる<sup>9-13)</sup>。一方、モルモットは絶えず歯が挺出し続ける動物<sup>14)</sup>であり、切歯部に咬合挙上装置を装着すると臼歯は約一週間後には挺出し、咬合高径が高い状態で臼歯部が咬合する<sup>15-17)</sup>が、咬合挙上装置を除去すると、中脳路核ニューロンの働きにより、歯冠を咬耗することで本来の咬合高径に戻る事が報告されている<sup>18,19)</sup>。

本研究では、生後5週齢の若齢モルモットの切歯部に咬合挙上装置を継続的に装着することで臼歯を挺出させて咬合高径を挙上した状態で飼育し、筋張力情報と歯根膜圧情報の比較校正関係を参照する咀嚼運動機能に異常が生じると想定される成熟動物標本において、行動異常や学習記憶障害が生じるか否かを検証した。

## 実験材料および方法

本研究におけるすべての動物実験は、大阪大学動物実験委員会の承認を得て行った。

### 1 実験動物と飼育条件

実験動物には、Hartley 系雄性モルモット(日本 SLC 社)を 4 週齢で購入し、1 ケージ 2~3 匹で飼育をおこなった。1 週間飼育環境に慣化させた後、5 週齢で Paik らの方法<sup>15)</sup>に従い、咬合挙上処置を行い、咬合挙上動物標本を作製した。対照群として、咬合挙上装置を装着していないもの、比較群として、挙上飼育 6 日間群、14 日間群、21 日間群、26 日間群及び 56 日間群を作製した。飼育飼料(オリエンタル酵母)および水は自由摂取とした。飼育条件は、室温  $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度  $65 \pm 5\%$ 、とし、午前 8 時から午後 8 時までを明期に、午後 8 時から午前 8 時までを暗期に維持された明暗環境下の本学部附属動物実験施設で飼育した。

### 2 体重測定

咬合挙上装置装着後、健康状態の指標とするため、挙上後 1~7 日目、14 日目、21 日目、35 日目のモルモットの体重を測定した。

### 3 咬合挙上装置の作製方法

咬合挙上装置の作製は Paik らの方法<sup>15)</sup>に従って行った(図 1)。ペントバルビツレートナトリウム (30mg/Kg, ネンブタール, 大日本製薬株) および硫酸アトロピン (5mg/Kg, Atropine sulfate, 田辺製薬株) を腹腔内に投与後, 麻酔下で, 下顎切歯部に歯科用ボンディング剤 (クリアファイル®メガボンド®FA, クラレノリタケデンタル株) および歯科用即時重合レジン (クリアファイル®マジエスティ®ES2, クラレノリタケデンタル株) を用いて矯正用バンド (ユニテック™バンド, スリーエムジャパン株) を装着し, 装置上面が咬合平面に対して平行になり, 臼歯部において上下間の歯に約 3mm の間隙が生じるように設定した。また, 装置の摩耗を最小限に抑え, 顎間距離の経時的な変化を防ぐために, 装置咬合面は 4×4mm のステンレス製金属板を使用した。モルモットの臼歯部で約 3mm の咬合挙上を行うと, 新たな上下臼歯の対咬関係が獲得されるまでに約 5 日間要することが知られている<sup>18)</sup>。本実験では, 臼歯部での咬合が十分に挙上されていることを確認するため, 咬合挙上装置装着前, 装着直後, 装着後 10 日目に実験動物用 3D マイクロ CT (3D x 線 CT Rm\_CT2, 株リガク) にて撮影を行い確認をした(図 2)。

#### 4 パッシブアボイダンス実験装置

モルモットの行動観察には, パッシブアボイダンス実験装置 (MPB-R001, 有MELQUEST) を用いた(図 3)。本装置は明室 (200×200×200mm), 暗室 (200×200×200mm) の 2 つの部屋によって構成され, その間の出入

り口 (80×80mm) はギロチンドアによって分けられている。暗室の床全面には直径 5mm の金属製のポールが 14mm 間隔で設置され、電気刺激をショックジェネレーター (SG-1000E, (有)MELQUEST) によって与えることができる。明室から暗室へのモルモットの行き来は実験術者が視認し、ギロチンドアを手動で開閉した。

## 5 行動評価

本実験は、対照試行、獲得試行、保持試行（獲得試行後 1 日目、2 日目、7 日目及び 14 日目）の 6 試行を各々 10 回ずつ行った。モルモットを明室におき、ギロチンドアを開いてから暗室に入るまでに要した時間を潜時とした。対照試行及び保持試行では、モルモットが明室から暗室に入った場合、ギロチンドアを閉じ、20 秒間暗室内に滞在させた後、再度試行を行った。獲得試行では、モルモットが明室から暗室に入った場合、ギロチンドアを閉じ、2.0 mA, 0.5 s の電気刺激をショックジェネレーターによって与え、20 秒間暗室内に滞在させた後、再度試行を行った。各試行における潜時の測定時間を最大 300 s とし、暗室に入らなかったモルモットの潜時は 300 s とした。また、暗室に 300 s 経過しても入らなかった場合は、実験装置から取り出し、ケージにて 180 s 保持した後試行を再開した。

## 6 統計処理

体重、潜時及び 120 s 以内の暗室への入室回数の差の検定には、Student's t

検定,あるいは,二元配置分散分析法を用いて行った. また,有意水準として5%以下 ( $p < 0.05$ ) を用いた.

## 結果

### 1 体重の変化

体重測定は, 挙上装置設置後, 1~7日目, 14日目, 21日目, 35日目に行った. 咬合挙上群の体重は対照群と比べて, 咬合挙上装置装着後1日目以降全ての測定日において有意に低下していたが, 約14日目以降は対照群と同様の体重増加傾向を認めた(図4). 挙上飼育14日間群, 21日間群及び56日間群の2匹ずつにおいて, 挙上装置装着後, 7日目及び8日目に各々1匹ずつ, 合計6匹死亡した. これらのモルモットでは挙上装置装着後, 死亡するまでの期間中, 継続的な体重の減少が認められた(図5A). また, 26日間群の一匹は, 継続的な体重の減少は認められなかったが, 挙上装置装着後51日目に死亡したため実験から除外した(図5B).

### 2 電気刺激による獲得試行後の平均潜時の経時変化(図6)

図6に示すように, 挙上飼育21日間群を除いてどの群においても, 対照試行に比べて, 獲得試行では平均潜時が有意に増加し, 入室回数も有意に減少した. これは, 学習或いは記憶の形成が有効に行われたことを示す.

挙上飼育 6 日間群は対照群と比較して、保持試行 1 日目、2 日目および 7 日目において、平均潜時が有意に減少した。挙上飼育 14 日間群および 21 日間群は対照群と比較して、保持試行 7 日目および 14 日目において、平均潜時が有意に減少した。挙上飼育 26 日間群は対照群と比較して、獲得試行、保持試行 1 日目および 7 日目において、平均潜時が有意に減少した。挙上飼育 56 日間群は対照群と比較して、保持試行 2 日目、7 日目および 14 日目において、平均潜時が有意に減少した。

挙上飼育 14 日間群、21 日間群及び 26 日間群では、獲得試行において 10 回中 5 回以上電気刺激を受けたモルモットが半数を越えた。そのことから、痛み刺激を忌避しない傾向が顕著であると考えられる。特に、挙上飼育 26 日間群では、獲得試行において対照群と比較して、潜時が有意に短縮していた。このことから、ストレスにより痛み刺激の閾値が上昇したため、見かけ上学習能が低下した可能性がある。一方、14 日間群や 21 日間群では、記憶の形成に有意な影響を与えなかった。

挙上飼育 6 日間群を除いて、獲得試行翌日の保持試行第一日目は、平均潜時が獲得試行時に比べて増加したが有意差は認められなかった。挙上飼育 56 日間群にのみ、忘却曲線に匹敵する記憶保持能の明確な一方的低下が認められた。

挙上飼育 6 日間群、14 日間群、21 日間群及び 26 日間群では、記憶保持能の一方的な低下は認められなかったが、保持試行日によっては有意な低下が認められた。このことは、これらの挙上群では、単純な忘却が生じていないことが示唆される。

### 3 暗室に入った回数と平均潜時の関係 (図7)

対照試行，獲得試行の記憶保持評価試行では，入室回数及び平均入室潜時について，対照群と全ての挙上飼育期間群との間に有意な差は認められなかった。1日後の記憶保持評価試行では，入室回数及び平均入室潜時は，対照群と比較して，挙上飼育6日間群及び14日間群において，それぞれ，有意に減少及び増加した。また，平均入室潜時も，挙上飼育21日間群は対照群と比較して，有意に増加した。入室回数は，挙上飼育26日間群において，対照群と比較して有意に減少した。2日後の記憶保持評価試行では，入室回数及び平均入室潜時が，対照群と比較して，挙上飼育6日間群及び56日間群において，それぞれ，有意に減少及び増加した。7日後の記憶保持評価試行では，入室回数及び平均入室潜時が，対照群と比較して，挙上飼育6日間群，14日間群，21日間群及び56日間群において，それぞれ，有意に減少及び増加した。14日後の記憶保持評価試行では，入室回数及び平均入室潜時が，対照群と比較して，挙上飼育14日間群，21日間群及び56日間群において，それぞれ，有意に減少及び増加した。

## 考察

### 1 実験方法について

#### 1) 実験動物について

本研究で使用したモルモットは、ラットなどの有歯根動物とは異なり、無歯根動物であるため、歯が萌出し続けることが知られている<sup>14)</sup>。歯が継続的に挺出するため、モルモットは至適な咬合高径を保つ為に歯を咬耗しながらそれを維持している。そのため、前歯部に咬合挙上装置を装着した場合、上下臼歯間を離開されたモルモットは臼歯を咬耗することができず、挙上装置で上下臼歯間に設けた離開分だけ挺出し、新たに設定された咬合高径にて臼歯嵌合を得ることとなる。本研究では、咬合高径を挙上した状態で咀嚼運動を行うことが学習・記憶能にどのような影響を及ぼすかを検討する事を目的とするため、咬合挙上が容易なモルモットを選択した。

## 2) 実験動物の健康状態について

咬合挙上群の体重は対照群と比べて、咬合挙上装置装着後1日目以降全ての測定日において有意に低下していたが、約14日目以降は対照群と同様の体重増加傾向を認めたことから、咬合挙上群のモルモットの健康状態は悪化傾向になく、一般的には良好であったと考えられる。

## 3) 咬合挙上装置について

本研究において用いた咬合挙上装置は、Paikらの方法<sup>15)</sup>を参考に作製した。咬合挙上量については、至適な咬合高径を逸脱していると考えられる、臼歯部で約3.0mmを採用した。Yagiら<sup>18)</sup>により、モルモットの臼歯部で約3.0mm咬合高径を挙上した場合、新たな上下臼歯の対咬関係を獲得するのに約5日要する

ことが報告されている。そして、対咬関係が獲得された後、咬合挙上板を除去すると、除去後3日間で急激に咬合高径が低下することがわかっている。常に歯が挺出するモルモットは、常に至適な咬合高径を維持するために臼歯を咬耗している。咬合挙上装置除去後の咬合高径の急激な低下は、モルモットにとって臼歯部で約3.0mmの咬合高径の挙上量が至適な咬合高径を逸脱していることが原因と考えられる。よって、本研究では、臼歯部で約3.0mmの咬合挙上を採用した。本研究では、挙上飼育期間として、6日、14日、21日、26日、56日を設定した。咬合挙上後、新たな上下臼歯関係を獲得するために約5日要することから、咬合挙上装置装着後7日目を挙上飼育1日目とした。

## 2 実験結果について

1) 咬合挙上飼育を開始するまでに行われた運動学習によって獲得された筋張力情報と歯根膜圧情報の比較校正関係が、咬合挙上により損なわれた状態で咀嚼運動が2ヶ月程度長期間行われた場合には、成熟期動物標本においても忘却曲線に匹敵する記憶保持能の単調な低下が認められ、学習記憶能が低下する可能性が示された。

2) 挙上飼育期間が一ヶ月未満の場合には、記憶保持能の一方的な低下は認められず単純な忘却曲線を示さなかったが、保持試行日によっては有意な低下が認められたことから、咬合挙上飼育に伴って精神的ストレスが惹起されたためか、暗室を好むというげっ歯類の生態が変化し、その結果、記憶保持能の低下

がマスクされた可能性が示唆される。また、26 日間群では、ストレスに伴い痛み刺激の閾値が上昇した可能性があり、獲得試行において対照群との間に有意差が生じ、学習能の見かけ上の低下が認められたものと考えられる。実際、LC ニューロンの活動が高まり、ノルアドレナリン放出が増えると痛覚閾値も上昇することが知られている<sup>20)</sup>

こうしたストレスは、2 週間後から 1 ヶ月にかけてピークになると考えられ、2 ヶ月後では、咬合挙上に順応してストレスそのものは減少するが、或は、LC ニューロンの細胞死が起こり始めている可能性が示唆される。実際、アルツハイマー病では、前脳基底部神経細胞のみならず、LC 核でも細胞死が生じていることが知られている<sup>21)</sup>

3) 本研究結果は、これまで考えられてきた三叉神経からの入力情報の減弱そのものがアルツハイマー病の危険因子であるとする仮説を支持するものではないが、必要な感覚入力情報が不足したまま、あるいは、誤った感覚情報に基づいて咀嚼運動を行うことがその危険因子になり得ることを示唆する。

4) 咀嚼運動時の帰還感覚系として最も重要な役割を果たす三叉神経中脳路核 (MTN) は、結合腕傍核内側部 (MPB) の内側かつ青斑核 (LC) の外側に隣接し、LC から MTN へ<sup>22, 23)</sup>、また、MTN から MPB へ<sup>24)</sup>のシナプス入力についての解剖学的な神経経路が知られている (図 8)。これらのことから、仮に咬合挙上による咀嚼運動の調節阻害のためストレスが惹起されたとすると、青斑核ニュー

ロンの神経活動は上昇し、それが三叉神経中脳路核ニューロンによる咀嚼運動制御をさらに阻害し、さらなるストレスを生むという負のスパイラルを引き起こすと同時に、三叉神経中脳路核ニューロンの異常な神経活動は上行性覚醒経路の中核として働く結合腕傍核内側部<sup>25)</sup>に影響を与え、学習記憶能に影響を及ぼした可能性が強く示唆される。

## 結論

咬合高径を長期間挙上し、誤った感覚情報処理に基づいて慢性的に咀嚼運動を行った場合、記憶能が低下すると考えられる。

## 謝辞

本稿を終えるに当たり、本研究を行う機会を与えていただき、終始御鞭撻を賜りました大阪大学大学院歯学研究科口腔生理学教室 姜英男 教授、同研究科顎口腔機能再建学講座有床義歯補綴学・高齢者歯科学分野 前田芳信 教授に深甚なる謝意を表します。最後に、本研究の円滑な進展のため、特別な御配慮御協力をいただきました大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座有床義歯補綴学・高齢者歯科学教室、同研究科口腔生理学教室の教室員各位に厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省(2012):認知症高齢者数について.,  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002iaul.html>
- 2) 近藤 喜代太郎(1990):アルツハイマー型痴呆の危険因子ーWHO・NIA・EC  
研究グループのメタ分析ー. 臨床精神医学., 19(5), 575-82.
- 3) K. Meguro, H. Ishii, S. Yamaguchi, J. Ishizaki, M. Shimada, M. Sato,  
R. Hashimoto, Y. Shimada, M. Meguro, A. Yamadori, Y. Sekita (2002):  
Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri  
project., Arch Neurol., 59(7):1109-14.
- 4) T. Kato, T. Usami, Y. Noda, M. Hasegawa, M. Ueda, T. Nabeshima(1997):The  
effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine  
release from the parietal cortex in aged rats. Behav Brain Res., 83(1-  
2):239-42.
- 5) M. Onozuka, K. Watanabe, S. M. Mirbod, S. Ozono, K. Nishiyama, N. Karasawa,  
I. Nagatsu(1999):Reduced mastication stimulates impairment of spatial  
memory and degeneration of hippocampal neurons in aged SAMP8  
mice. Brain Res., 826(1):48-53.
- 6) T. Tsukiboshi, H. Sato, Y. Tanaka, M. Saito, H. Toyoda, T. Morimoto,  
K. S. Türker, Y. Maeda, Y. Kang(2012): Illusion caused by vibration of  
muscle spindles reveals an involvement of muscle spindle inputs in  
regulating isometric contraction of masseter muscles. J  
Neurophysiol., 108(9):2524-33.

- 7) Christensen J. (1970):Effect of occlusion-raising procedures on the chewing system. Dent Pract Dent Rec., 20(7):233-8.
- 8) Monson, G. S. (1921):Impaired function as a result of closed bite. JNDA., 8:833-39.
- 9) H. Fujii, K. Stoltze, G. Tryde, D. R. McMillan (1977):A comparative study of three different approaches to the comfortable zone. J Oral Rehabil., 4(2):125-30.
- 10) G. Tryde, K. Stoltze, N. Brill (1978):Horizontal stabilization of upper and lower borders of the comfortable zone. J Oral Rehabil., 5(1):9-13.
- 11) N. Brill, H. Fujii, K. Stoltze, G. Tryde, H. Kato, E. Møller (1978):Dynamic and static recordings of the comfortable zone. J Oral Rehabil., 5(2):145-50.
- 12) H. Abekura, H. Tokuyama, T. Hamada, T. Morimoto (1996):Comfortable zone of the mandible evaluated by the constant stimuli method. J Oral Rehabil., 23(5):330-35.
- 13) N. Nakai, H. Abekura, T. Hamada, T. Morimoto (1998):Comparison of the most comfortable mandibular position with the intercuspal position using cephalometric analysis. J Oral Rehabil., 25(5):370-5.
- 14) J. O. Holmstedt, S. G. McClugage, J. S. Clark, M. J. Guevara

(1977):Osteodentin formation in continuously erupting teeth of guinea pigs. J Dent Res, .56(12):1569-76.

15) C.H.Paik, M.Satomi, Y.Saeki, K.Yanagisawa, Y.Kuwahara  
(1993):Increase in vertical dimension alters mechanical properties and isometric ATPase activity in guinea pig masseter. Am J Orthod Dentofacial Orthop, .104(5):484-91.

16) K.Kawasaki, Y.Saeki, Y.Ohnuki(1997):Effect of an increase in occlusal vertical dimension on the rate of cyclic actin-myosin interaction guinea-pig masseter muscle. Arch Oral Biol, .42(7):505-12.

17) Y.Ohnuki, Y.Saeki, A.Yamane, K.Kawasaki, K.Yanagisawa  
(1999):Adaptation of guinea-pig superficial masseter muscle to an increase in occlusal vertical dimension. Arch Oral Biol, .44(4):329-35.

18) T.Yagi, T.Morimoto, O.Hidaka, K.Iwata, Y.Masuda, M.Kobayashi, K.Takada(2003):Adjustment of occlusal vertical dimension in the bite-raised guinea pig. J Dent Res, .82(2):127-30.

19) W.Zhang, M.Kobayashi, M.Moritani, Y.Masuda, J.Dong, T.Yagi, T.Maeda, T.Morimoto(2003):An involvement of trigeminal mesencephalic neurons in regulation of occlusal vertical dimension in the guinea pig. J Dent Res, .82(7):565-69.

20) A.Pertovaara(2006): Noradrenergic pain modulation. Prog Neurobiol, .80(2):53-83.

- 21) W. Bondareff, C.Q. Mountjoy, M. Roth(1982): Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia. *Neurology*, . 32(2):164-8.
- 22) J. C. V. M. Copray, R. S. B. Liem, G. J. Ter Horst, J. D. vanWilligen (1990): Dopaminergic afferents to the mesencephalic trigeminal nucleus of the rat: a light and electron microscope immunocytochemistry study. *Brain Research*, . 514(2):343-48.
- 23) T. Takahashi, M. Shirasu, M. Shirasu, K. Kubo, M. Onozuka, S. Sato, K. Itoh, H. Nakamura(2010): The locus coeruleus projects to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats. *Neurosci Res*, . 68(2):103-6.
- 24) Y. Shigenaga, Y. Mitsuhiro, Y. Shirana, H. Tsuru(1990): Two types of jaw-muscle spindle afferents in the cat as demonstrated by intra-axonal staining with HRP. *Brain Res*, . 514(2):219-37.
- 25) P. M. Fuller, D. Sherman, N. P. Pedersen, C. B. Saper, Jun. Lu (2011): Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *J Comp Neurol*, . 519(5):933-56.

## 図表の説明

### 図1 咬合挙上装置

咬合挙上装置の作製は Paik らの方法に従って行った。被験動物の下顎切歯部に設置する咬合挙上装置上面が咬合平面に対して平行になるように調節し、最吻側臼歯部において上下間の歯に約 3mm の間隙が生じるように設定している。また、装置の摩耗を最小限に抑え、顎間距離の経時的な変化を防ぐために、装置咬合面は 4×4mm のステンレス製金属板を使用している。装置の装着は、ペントバルビツレートナトリウム (30mg/Kg, ネンブタール, 大日本製薬株) およびアトロピン (5mg/Kg, Atropine sulfate, 田辺製薬株) を腹腔内に投与後行った。

### 図2 CT 画像

モルモットの臼歯部で約 3mm の咬合挙上を行うと、新たな上下臼歯の対咬関係が獲得されるのに約 5 日間要した。そこで、臼歯部での咬合が十分に挙上されていることを確認するため、咬合挙上装置装着前、装着直後、装着後 10 日目に実験動物用 3D マイクロ CT (3D x 線 CT Rm\_CT2, 株リガク) にて撮影を行い確認をした。

### 図3 受動的回避実験装置と刺激条件

#### A 受動的回避実験装置

受動的回避実験には、(有)MELQUEST 社製パッシブアボイダンス装置 MPB-R001 を使用した。

**a: 明室.** 200×200×200mm の透明なプラスチック製の箱で、上部も蝶番式のプラスチックからなり、採光可能。暗室とはギロチン式の扉 (80×80mm) で隔たれている。

**b: 暗室.** 200×200×200mm の透明なプラスチック製の箱の内側に遮光板を壁部、上部共に巡らせてあり採光不可能な構造となっている。底部に

は、全面に直径 5mm の金属製のポールが 14mm 間隔で設置され、電気刺激をショックジェネレーター (SG-1000E, (有)MELQUEST) によって与えることができる。

c:ショックジェネレーター(SG-1000E, (有)MELQUEST)

トリガー部を押すと、設定した刺激電流が暗室底部に設置してあるグリッドに流れるように接続されている。

## B 刺激条件

獲得試行において、モルモットが明室から暗室へ 120 秒以内に入った場合に、ショックジェネレーターから、暗室底部に設置してある金属製のポールに電流(2.0mA×0.5sec)を流すことにより刺激を与える。対照試行及び記憶保持評価試行においては、刺激は与えず、明室に留まる潜時のみ記録。また、対照試行、獲得試行および記憶保持評価試行のすべてにおいて、最大潜時を 300 秒とし、入室しない場合、1 度飼育ケージに取り出し、80 秒保持した後、再度試行を繰り返す。以上を 10 回繰り返し、記録を行う。

## 図 4 体重の経時的变化

咬合挙上後、体重の経時変化を 1-7 日、14 日、21 日、28 日及び 35 日目に記録。

青色:対照群 赤色:挙上飼育 6 日間群 緑色:挙上飼育 14 日間群

橙色:挙上飼育 21 日間群 水色:挙上飼育 26 日間群

紫色:挙上飼育 56 日間群

図 5 A 挙上装置装着後、継続的に体重が減少し死亡した群の体重の推移

図 5 B 挙上装置装着後 51 日目に死亡した個体の体重の推移

## 図6 刺激による獲得試行後の平均潜時の経時変化

### a 対照群と挙上飼育6日間群の結果.

平均潜時において、保持試行1日目、2日目及び7日目において有意差あり.

### b 対照群と挙上飼育14日間群の結果.

平均潜時において、保持試行7日目及び14日目において有意差あり.

### c 対照群と挙上飼育21日間群の結果.

平均潜時において、保持試行7日目及び14日目において有意差あり.

### d 対照群と挙上飼育26日間群の結果.

平均潜時において、獲得試行、保持試行1日目及び7日目において有意差あり.

### e 対照群と挙上飼育35日間群の結果.

平均潜時において、保持試行2日目、7日目及び14日目において有意差あり.

## 図7 暗室へ入った回数と平均潜時との関係

◎：非挙上群                      ㊦：挙上飼育6日間群  
㊧：挙上飼育14日間群      ㊨：挙上飼育21日間群  
㊩：挙上飼育26日間群      ㊪：挙上飼育56日間群

### a 対照試行における結果

平均潜時及び入室回数において、対照群と挙上飼育群の間に有意差なし.

### b 獲得試行における結果

平均潜時及び入室回数において、対照群と挙上飼育群の間に有意差なし.

### c 獲得試行1日後の記憶評価試行における結果

平均潜時及び入室回数において、対照群と挙上飼育6日間群および14

日間群との間に有意差あり. 平均入室潜時について対照群と挙上飼育 21 日間群との間に有意差あり. 入室回数について対照群と挙上飼育 26 日間群との間に有意差あり. また, 平均潜時と平均入室回数の 2 要因で検定した場合も, さらなる有意差は認められなかった.

**d 獲得試行 2 日後の記憶評価試行における結果**

平均潜時及び入室回数において, 対照群と挙上飼育 6 日間群および 56 日間群との間に有意差あり. また, 平均潜時と平均入室回数の 2 要因で検定した場合, 対照群と挙上 26 日間群との間にも有意差が検出された.

**e 獲得試行 7 日後の記憶評価試行における結果**

平均潜時及び入室回数において, 対照群と全ての挙上群との間に有意差あり. また, 平均潜時と平均入室回数の 2 要因で検定した場合も同様に有意差が得られた.

**f 獲得試行 14 日後の記憶評価試行における結果**

平均潜時及び入室回数において, 対照群と挙上飼育 14 日間群, 21 日間群及び 56 日間群の間に有意差あり. また, 平均潜時と平均入室回数の 2 要因で検定した場合, 対照群と挙上飼育 26 日間群との間にも有意差が検出された.

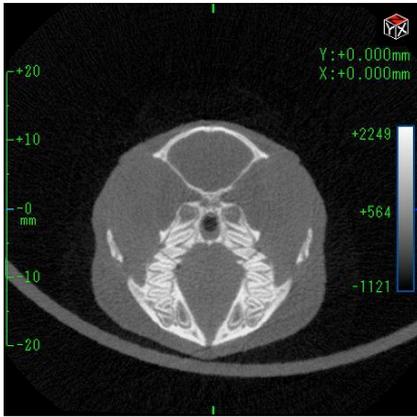
**図 8 : 三叉神経中脳路核, 青斑核及び結合腕傍核内側部の神経回路と学習記憶回路との関係**

图 1



図 2 3D X線画像

a 前頭断臼歯歯列画像



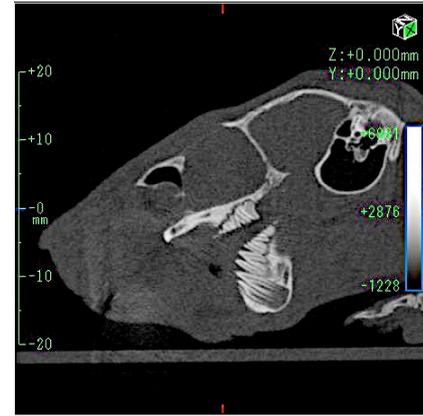
b 矢状断臼歯歯列画像



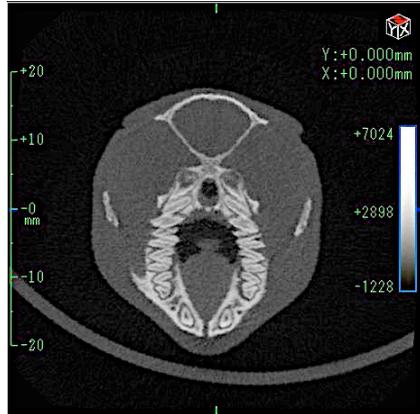
a 前頭断臼歯歯列画像



b 矢状断臼歯歯列画像



a 前頭断臼歯歯列画像



b 矢状断臼歯歯列画像

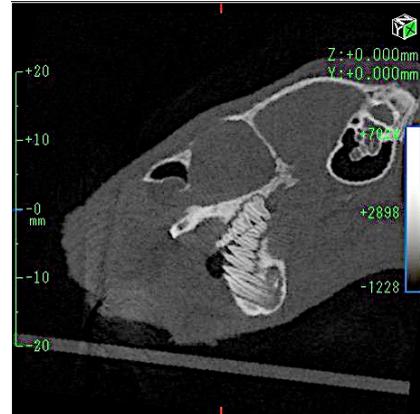
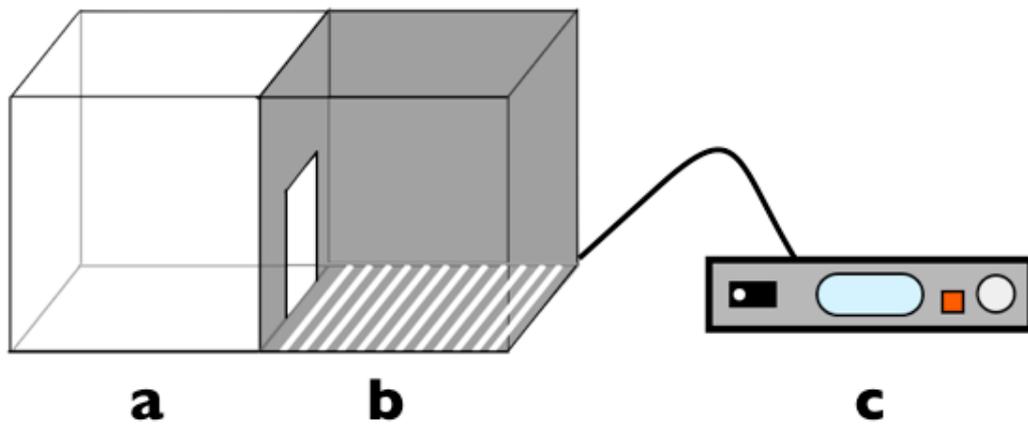
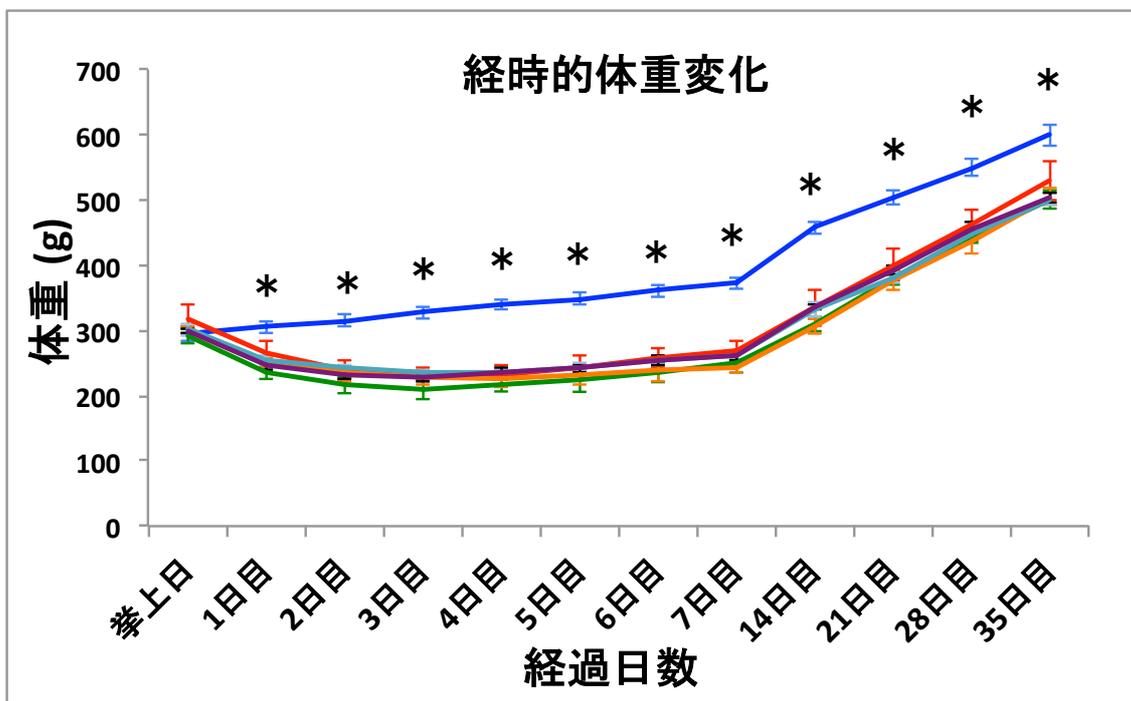


図3 受動的回避実験装置



a 明室 b 暗室 c ショックジェネレーター d 暗室上方面観

図4 咬合挙上処置後の体重の経時的変化



\* :  $p < 0.05$  (対照群 ~ 挙上群)

図 5 A

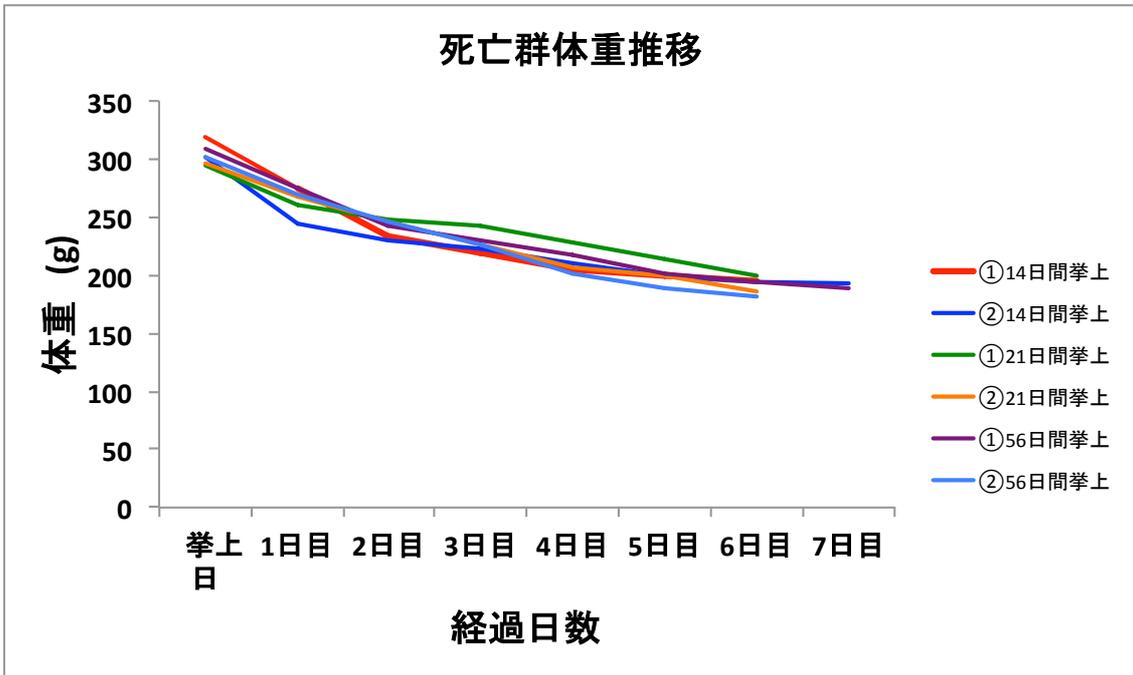


図 5 B

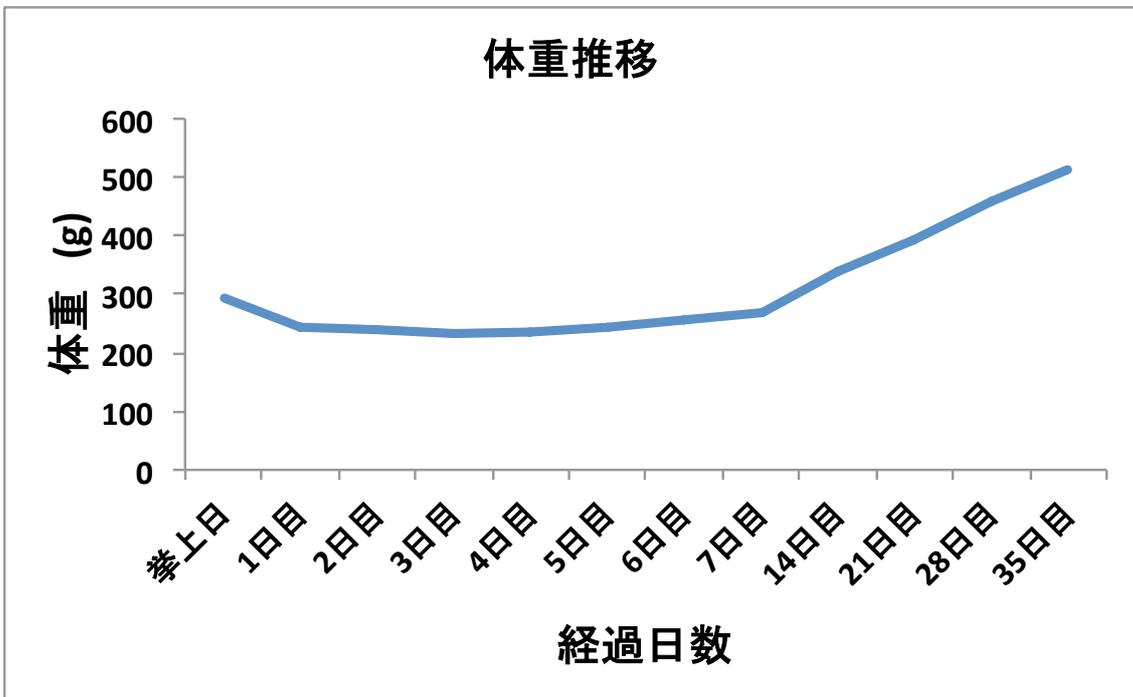


図6 電気刺激による獲得試行後の平均潜時の経時変化

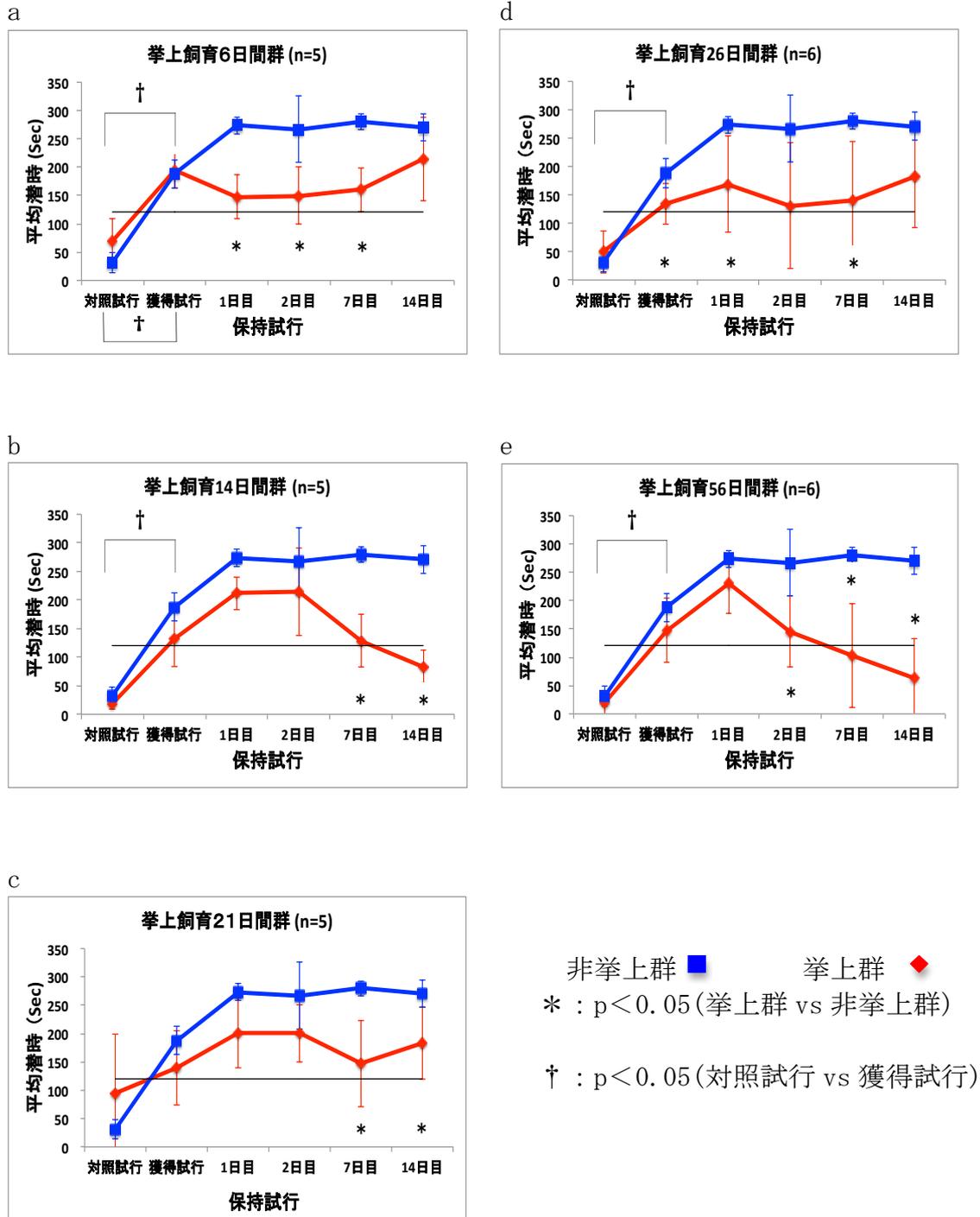


図7 暗室へ入った回数と平均潜時との関係

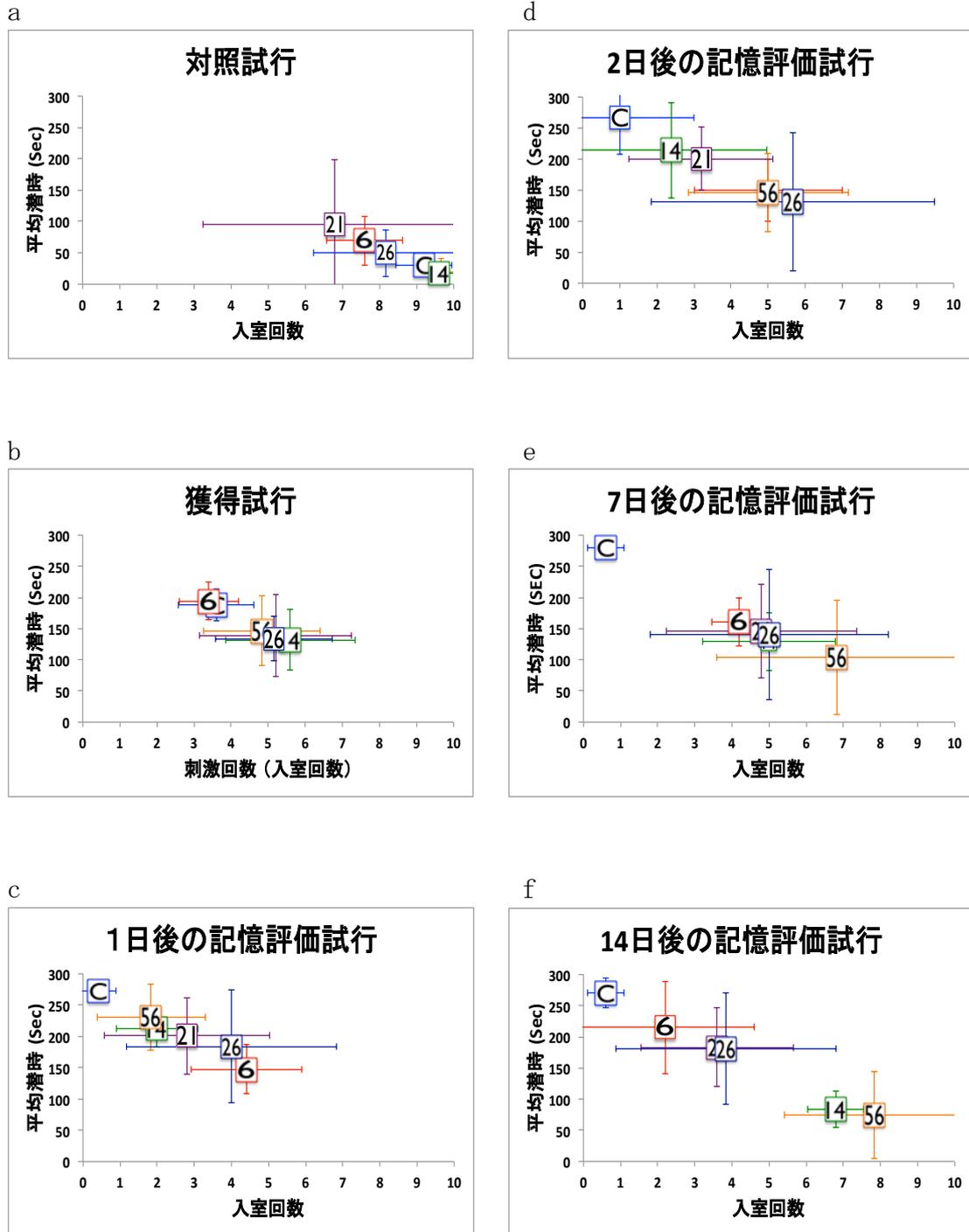


図 8 三叉神経中脳路核，青斑核及び結合腕傍核内側部のラットにおける解剖学的位置関係

