

口腔の健康と認知症のメカニズムについて

研究分担者 澤田 典絵 （国立がん研究センター がん対策研究所・室長）
研究分担者 相田 潤 （東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科・教授）

研究要旨

口腔の健康が認知症に影響する可能性が指摘されている。そのメカニズムの検討は重要である。口腔と認知症のメカニズムとして先行研究では、1) メカニカルパスウェイ：咀嚼刺激の減少による神経経路の結合強度の低下による脳領域の変性、2) 昂進経路：歯の喪失がアポトーシスやミトコンドリアのオートファジーにより神経叢賞を加速し脳内のアミロイド沈着を増加、3) 長期的な炎症性ストレス経路：口腔内の炎症が炎症性細胞を活性化、脳の神経細胞の炎症状態を促進、が挙げられている。一方で、認知症の変更可なりスク要因として、教育年数の少なさ、高血圧、聴覚障害、喫煙、肥満、うつ病、運動不足、糖尿病、低い社会的交流、過度のアルコール摂取、外傷性脳損傷、大気汚染が挙げられている。口腔のメカニズムと、変更可なりスク要因の間には、必ずしも整合性があるように見えない。これらのギャップの解消には、口腔が重要な役割を果たす会話や食事といった基本的な側面にも目を向けることが必要かもしれない。今後、これらのギャップを埋める理論とそれを検証する研究が必要である。現在、多目的コホート研究（JPHC Study）のデータを用いて検証を進めており、今後解析を精緻化する。

研究協力者

井平 光 （国立がん研究センター がん対策研究所）
財津 崇 （東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科）

本研究では、重要な先行研究を精査し、口腔と認知症の間のメカニズムを調べる。さらに既知の認知症のリスクとの関係を考察する。

A. 研究目的

口腔の健康が認知症の発生に影響する可能性がある[1]。認知症の予防のためには、どのような口腔保健対策が重要になるか、明らかにするためには、口腔と認知症の間のメカニズムの解明が重要である。

口腔の健康と全身の健康の関連として、歯周病による慢性炎症や、口腔内細菌の誤嚥といった生物医学的なメカニズムが注目をされている。一方で、認知症のリスクとしては広範な要因が指摘されている。

B. 研究方法

人を対象とした疫学研究における口腔と認知症の関係を追及するにあたり、理論的側面および手法的側面から有用な文献をレビューした。

さらにレビューの結果を踏まえ、今後の研究計画の検討を行った。

（倫理面への配慮）

既に公開されている情報を用いてレビューを行う研究であるため、倫理的な問題はないため、研究倫理の審査は行わなかった。

C. 研究結果

1. 口腔と認知症のメカニズム

口腔と認知症のメカニズムのシステマティックレビューが存在した[2]。動物研究を中心に、咬合支持の喪失が認知機能低下に影響する経路が調べられていた。26本の研究より、咬合支持の喪失と認知機能低下の間のメカニズムは次の3つに分類された：1) メカニカルパルスウェイ：咀嚼刺激の減少による神経経路の結合強度の低下による脳領域の変性、2) 昂進経路：歯の喪失がアポトーシスやミトコンドリアのオートファジーにより神経叢賞を加速し脳内のアミロイド沈着を増加、3) 長期的な炎症性ストレス経路：口腔内の炎症が炎症性細胞を活性化、脳の神経細胞の炎症状態を促進。

2. 認知症のリスク要因

認知症のランセット委員会のレポートにより、変更可能な認知症のリスク要因がまとめられている[3]。教育年数の少なさ、高血圧、聴覚障害、喫煙、肥満、うつ病、運動不足、糖尿病、低い社会的交流、過度のアルコール摂取、外傷性脳損傷、大気汚染が挙げられており、認知症予防にこれらのリスク要因への対策が有用であることが述べられている。これらの要因への対策は、小児期の教育をも含めたライフコースを通じたものである。

3. 口腔と認知症のメカニズムと、認知症のリスクのギャップ

口腔と認知症のメカニズムが、生物化学的な要因が中心である一方で、認知症のリスク要因は幅広い。例えば、聴覚障害がリスクであるが、聴覚障害が認知症のリスクを高める経路の一つとして、社会的交流の低下が挙げられている[4]。口腔の健康も社会的交流に寄与するが、そのようなメカニズムへの注目は、先行研究において不足していると考えられた。

D. 考察

先行研究における口腔と認知症のメカニズム、および認知症のリスク要因を調べた。その

結果、口腔と認知症のメカニズムとして、先行研究では考慮されていない領域が存在すると考えられた。

社会的交流の低下、社会的孤立は認知症のリスク要因と考えられている[4]。聴覚障害は、聴覚の喪失による脳へのインプットの減少以外に、社会的交流を減らすため、認知症のリスクを高めると考えられている[4]。口腔の健康も、社会的交流に寄与するため[5, 6]、口腔の健康状態の悪化は、聴覚障害と同様に認知症のリスクを高める可能性がある。

また、口腔の健康は食事にも大きな影響を与える。そのため口腔の健康は、他人と食事をする可能性にも関係し、口腔の不健康は一人で食事をする孤食の可能性を高める[7]。そして孤食は体重減少のリスクを高める[8]。必然的に、口腔の不健康は体重減少のリスクを高める[9]。高齢者の体重減少は認知症のリスクを高めている可能性がある[10]。こうした体重減少の経路も、口腔と認知症のメカニズムとなる可能性があるだろう。

こうした経路は、認知症のメカニズムになる可能性が存在し、口腔の健康が食事や社会的交流を通して認知症に関係することも示されている[11]。現在、多目的コホート研究（JPHC Study）のデータを用いて、社会的交流に関わる口腔の機能と認知症の発生の検証を進めており、今後解析を精緻化する予定である。

E. 結論

口腔と認知症の関連の研究において、今後、口腔の会話や食事といった基本的な機能に注目し、認知症の幅広いリスクを踏まえたメカニズムを検証する研究が必要であろう。

【参考文献】

1. 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**(10):2039-2045.
2. Wang X, Hu J, Jiang Q: **Tooth Loss-Associated Mechanisms That Negatively Affect Cognitive Function: A Systematic Review of Animal Experiments Based on Occlusal Support Loss and Cognitive Impairment.** *Front Neurosci* 2022, **16**:811335.
 3. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C *et al*: **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission.** *The Lancet* 2020, **396**(10248):413-446.
 4. Blustein J, Weinstein BE, Chodosh J: **It is time to change our message about hearing loss and dementia.** *J Am Geriatr Soc* 2023.
 5. Abbas H, Aida J, Cooray U, Ikeda T, Koyama S, Kondo K, Osaka K: **Does remaining teeth and dental prosthesis associate with social isolation? A six-year longitudinal study from the Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES).** *Community Dent Oral Epidemiol* 2022.
 6. *Koyama S, Aida J, Kondo K, Yamamoto T, Saito M, Ohtsuka R, Nakade M, Osaka K: **Does poor dental health predict becoming homebound among older Japanese?** *BMC Oral Health* 2016, **16**(1):51.
 7. Kinugawa A, Kusama T, Yamamoto T, Kiuchi S, Nakazawa N, Kondo K, Osaka K, Aida J: **Association of poor dental status with eating alone: A cross-sectional Japan gerontological evaluation study among independent older adults.** *Appetite* 2022, **168**:105732.
 8. Kusama T, Kiuchi S, Tani Y, Aida J, Kondo K, Osaka K: **The lack of opportunity to eat together is associated with an increased risk of weight loss among independent older adults: a prospective cohort study based on the JAGES.** *Age Ageing* 2022, **51**(3).
 9. Kusama T, Nakazawa N, Kiuchi S, Kondo K, Osaka K, *Aida J: **Dental prosthetic treatment reduced the risk of weight loss among older adults with tooth loss.** *J Am Geriatr Soc* 2021, **69**(9):2498-2506.
 10. Wang C, Fu W, Cao S, Jiang H, Guo Y, Xv H, Liu J, Gan Y, Lu Z: **Weight Loss and the Risk of Dementia: A Meta-analysis of Cohort Studies.** *Curr Alzheimer Res* 2021, **18**(2):125-135.
 11. Kiuchi S, Cooray U, Kusama T, Yamamoto T, Abbas H, Nakazawa N, Kondo K, Osaka K, Aida J: **Oral Status and Dementia Onset: Mediation of Nutritional and Social Factors.** *J Dent Res* 2022, **101**(4):420-427.
- F. 研究発表
1. 論文発表
 - I. Kusama T, Takeuchi K, Kiuchi S, Aida J, Kondo K, Osaka K: Weight Loss Mediated the Relationship between Tooth Loss and Mortality Risk. *J Dent Res* 2023, **102**(1):45-52.
 2. 学会発表
 - I. Jun Aida, Epidemiology of oral health on nutrition and food intake, 22nd IUNS-ICN International congress of nutrition, 2023, Tokyo, Japan
- G. 知的財産権の出願・登録状況
- なし
1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

なし

3. その他