

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10253

研究課題名(和文)咀嚼機能障害に対する機能回復が脳機能および認知機能に及ぼす影響の検討

研究課題名(英文)The effects of functional restoration on masticatory dysfunction on brain function and cognitive function

研究代表者

小林 琢也(Takuya, Kobayashi)

岩手医科大学・歯学部・教授

研究者番号：50382635

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、口腔機能が低下した高齢者に対して、口腔機能を回復させると脳活動と脳機能に変化が起きるか明らかにすることである。本実験では、口腔機能が低下した高齢者に対して口腔機能の回復処置を行った。その結果、口腔機能が回復すると脳の一次運動野、一次感覚野、小脳、被殻、前頭葉、海馬傍回、海馬の活動が上昇することが分かった。また、脳活動の上昇は、脳機能の注意機能、聴覚性記憶、視覚性記憶に影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症の発症の原因やメカニズムは未だ明らかとされていない。認知症予防には、習慣的な運動の促進、抗酸化物質や抗炎症成分を多く含む食物の摂取、社会参加や知的活動への参加が挙げられている。歯科領域でも、歯の喪失がアルツハイマーを発症するリスクを高めるなど、口腔機能低下と認知機能の低下との関わりについて報告がされてきた。本研究では、口腔機能が低下した高齢者に対して、口腔機能を回復させると脳活動が向上し、注意機能、聴覚性記憶、視覚性記憶に関わる脳機能に改善した。このことから、口腔機能の維持・回復をすることが、認知機能低下の予防に関連する可能性を示すことができ、社会的意義が大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify whether restoring oral function to elderly persons with impaired oral function causes changes in brain activity and brain function. In this experiment, we performed oral function restoration procedures on elderly people with impaired oral function. The results showed that when oral functions were restored, the activities of the primary motor cortex, primary sensory cortex, cerebellum, putamen, frontal lobe, Para hippocampal gyrus, and hippocampus of the brain were increased. The results also suggested that the increase in brain activity may affect the attentional function, auditory memory, and visual memory of brain functions.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：口腔機能 咬合力 脳活動 脳機能 f-MRI

## 1. 研究開始当初の背景

世界アルツハイマー報告書 2015 によると、世界の認知症患者数は、約 4700 万人であり 2050 年には 1 億 3100 万人に達すると予測されている。認知症の発症要因は、年齢や性別、うつ病や糖尿病、喫煙や活動性の低下等いくつか知られているが、原因やメカニズムは明らかではない。現在の認知症治療は、原因を根治できるものが存在せず、あくまで進行を抑える対症療法しか存在しない。そのため、認知症を発症する以前の認知症対策が急務となっている。

認知症予防には、習慣的な運動の促進、抗酸化物質や抗炎症成分を多く含む食物の摂取、社会参加や知的活動への参加が有効とされている。これまでも、認知症患者に対する食事療法や運動療法ならびに行動療法などの非薬物療法の予防効果を検証する介入研究が報告されている。Verghese らは、日常的に読書、ボードゲーム、楽器演奏等の認知的活動を実施していた高齢者は、実施しなかった高齢者と比較し認知症発症率が低く、これらの活動が認知症抑制に効果がある可能性を示唆した<sup>1)</sup>。Erickson らは、高齢者を対象としたランダム化比較試験において、有酸素運動訓練により海馬の体積が増加し、空間記憶が改善することを示している<sup>2)</sup>。

歯科の領域においても、口腔と認知機能に関する研究が過去に報告されている。歯の欠損と認知機能に関する動物実験では、マウスやラットの上顎臼歯部を抜去した場合、海馬の細胞数が減少し、空間学習能力が低下するという研究が報告されている。ヒトにおける研究では、Camilla らは、健常高齢者と比較し軽度認知症患者は咀嚼機能が低いことを示し<sup>3)</sup>、Takeuchi らは、20 本以上の歯を有する高齢者と比較し、無歯顎高齢者はアルツハイマーを発症するリスクが 1.63 倍高いことを報告し<sup>4)</sup>、口腔機能の維持が認知症の予防につながる可能性を推察している。また、Kobayshi らの報告によると、無歯顎高齢者は、有歯顎高齢者と比較し海馬の有意な容積の減少を認め、歯の欠損は脳器質的变化を引き起こし認知症のリスクファクターとなることを示唆している。一方で、Lexomboon et al. らは、歯の喪失数よりも咀嚼機能の低下が認知機能に影響することを示した<sup>5)</sup>。Takeshita らは認知症と相関するのは残存歯数や歯周病よりも最大咬合力であり、口腔機能は認知機能低下の予測因子となることを示唆している<sup>6)</sup>。

これらの報告から、口腔機能の低下が直接的および間接的に認知機能の低下に関連していることは推察できる。歯の喪失による口腔機能の低下に対し歯科医師による、適切な歯科補綴治療によって失われた咀嚼機能を改善し、身体の機能を維持に貢献していると思われる。しかし、これまでの研究で、口腔機能の低下と認知機能との関連を示唆する報告はあるものの、高齢者に対して咀嚼機能の改善と認知機能との関係を客観的に測定し評価した研究は少ない。

## 2. 研究の目的

そこで我々は、「歯科治療による口腔機能の回復は咬合力を向上させ認知機能の維持に有効となる」との仮説を立てた。本研究では、咬筋活動の変化が認知機能に関与する脳領域の活動と認知機能に影響を及ぼすか、高齢無歯顎患者に対する補綴治療の効果を明らかとすることを目的に行われた。

## 3. 研究の方法

### 3.1 被験者

対象は、上下顎全部床義歯の新製を主訴に岩手医科大学附属病院歯科医療センターを受診した、65 歳以上の上下顎無歯顎患者で、研究の同意を得られた 21 名とした。

義歯新製の必要性に関しては、補綴専門医が対象者の装着義歯(旧義歯)を義歯床形態・顎堤との適合状態・顎位・人工歯の咬耗状態・人工歯排列状態・清掃状態・修理痕等を「問題なし/わずかな問題/中程度の問題/大きな問題」の 4 段階で評価を行ったのち総合評価を「適切・やや不適切・不適切・著しく不適切」に区分した。

旧義歯の状態が「不適切・著しく不適切」と診断された義歯を少なくとも 1 年以上装着しており、義歯の新製作が必要と診断された患者に対し、本研究の趣旨と内容を十分に説明し、研究の同意を得られた患者を被験者とした。義歯治療は補綴専門医が被験者に対して従来法にて上下全部床義歯を製作した。

除外基準は、身体の中に金属や磁石がはいっているもの、検討に必要なデータの欠落があるもの、不安検査 State-Trait Anxiety Inventory(STAI)の評価段階基準が(高い)(非常に高い)評価されたものとした。新義歯の義歯評価は、義歯治療を行った歯科医師とは別の歯科医師が同様に、総合評価が「問題なし」と診断されたもの以外は除外した。

口腔機能、脳活動、脳機能評価は、旧義歯装着状態と新義歯装着 3 ヶ月後に行った。なお、本研究は本学歯学部倫理委員会の承認(No.01233)を得て行った。

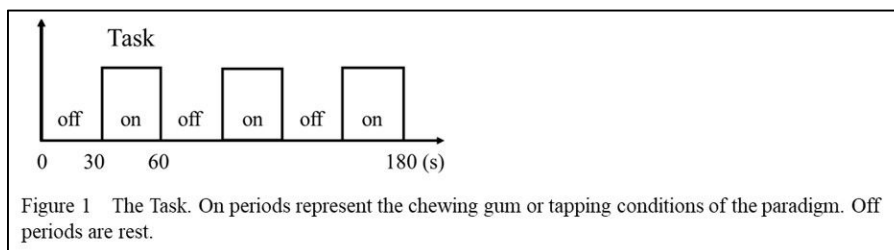
### 3.2 口腔機能評価

口腔機能の評価指標は、咬合力、筋活動量とした。咬合力は、咬合力測定フィルム(デンタルプレススケール, GC, 東京, 日本)を用い、3 秒間の最大咬みしめを 3 回実施し、平均値を算出し咬合力とした。筋電図は、歯科用下顎運動測定機(K7 Evaluation System, MYO-TRONICS, Seattle, U.S.A)を用い、両側咬筋に対し 3 秒間の最大咬みしめを 3 回行い、単位時間当たりの積分値を

計測，平均値を算出し，筋活動量とした。

### 3.3 脳活動計測

脳活動の計測は，f-MRI (functional magnetic resonance imaging) とし，7.0TMR スキャナ - (MR950, GE Medical Systems, Waukesha, U.S.A) を用いた。f-MRI の撮像に関しては，30 秒の安静と 30 秒の運動課題を交互に 3 回繰り返すブロックデザインを用い，実験タスクは Chewing ならびに Tapping とした (Fig.1)。タスク刺激はプレゼンテーションを用いてタスクの開始と終了時を「はじめ」「おわり」のアナウンスで行い，Chewing ならびに Tapping は患者任意のリズムで実施するよう指示を事前に行った。なお，Chewing には，無味無臭ガムを用いた。



### 3.4 脳機能評価

脳機能評価は，前頭葉機能検査 (Trail Making Test Part A : TMT A)，聴覚性言語性記憶検査 (Rey Auditory Verbal Learning Test : RAVLT)，視覚性記憶検査 (Rey-Osterrieth Complex Figure Test : R-OCFT) を行った。

### 3.5 統計方法

統計学的分析は，口腔機能評価ならびに脳機能評価における OD と ND の差を SPSS (version 23 for Windows) を用いて Wilcoxon signed rank test を行い，有意水準は 5% とした。脳画像解析には SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K; available at <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) を用いた。個人解析を行った後，2nd level で one sample t test を行い，それぞれ集団解析を行った。この際，有意水準は  $p < 0.005$  (uncorrected, cluster size  $> 10$  voxels) とし，有意差を示した領域を賦活部位とした。脳活動領域については MNI 標準座標上で座標を求め，SPM Anatomy toolbox を用いて MNI 標準座標系へ脳画像データを適合させた。

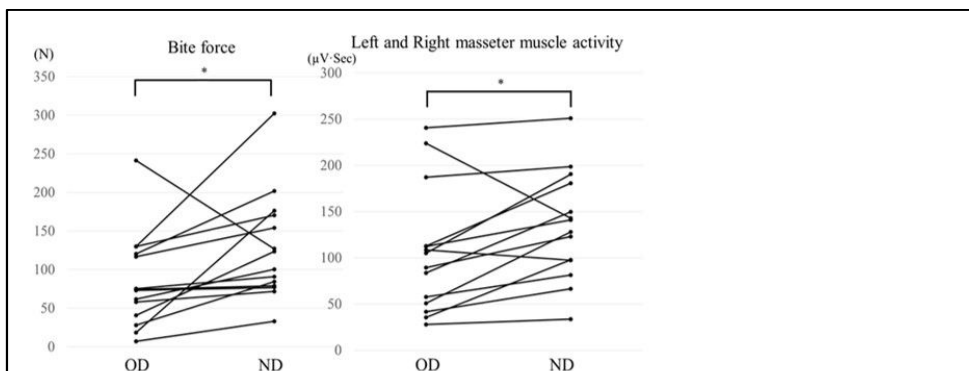
## 4. 研究成果

### 4.1 被験者について

研究に同意を得られた被験者 22 名のうち，体調不良にて参加を中止したものの 1 名，連絡が取れなくなった被験者 3 名，研究の参加の拒否 1 名，すべての評価項目を実施できなかったもの 1 名，身体の中に金属や磁石が入っているもの 2 名を除外した 14 名 (男性 4 名，女性 10 名，平均年齢  $80.2 \pm 5.9$  歳) とした。新義歯の義歯評価による除外者はいなかった。

### 4.2 口腔機能評価について

OD と ND を比較した結果を以下に記す。口腔機能評価の，咬筋活動量は両側咬筋の合算では OD  $97.1(52.6-112.7) \mu\text{V} \cdot \text{Sec}$ ，ND  $134.5(97.6-173) \mu\text{V} \cdot \text{Sec}$  と ND において有意に上昇した (Fig2 A)。咬合力においては，OD  $73.8(45.0-119.4)\text{N}$ ，ND  $111.9(80.3-166.4)\text{N}$  と ND において咬合力



の有意な上昇を認めた(Fig2 B)。

### 4.3 脳活動評価について

ODと比較しNDにおいてChewingのタスクで一次運動野,一次体性感覚野,小脳,上前頭回,中前頭回ならびに被殻の有意な脳血流量の上昇を認めた(Fig 3A)。Tappingのタスクでは,小脳や,一次運動野,一次体性感覚野,視床,下頭頂小葉,中前頭回,下前頭回,海馬傍回,海馬での有意な脳血流量の上昇が認められた(Fig 3B)。

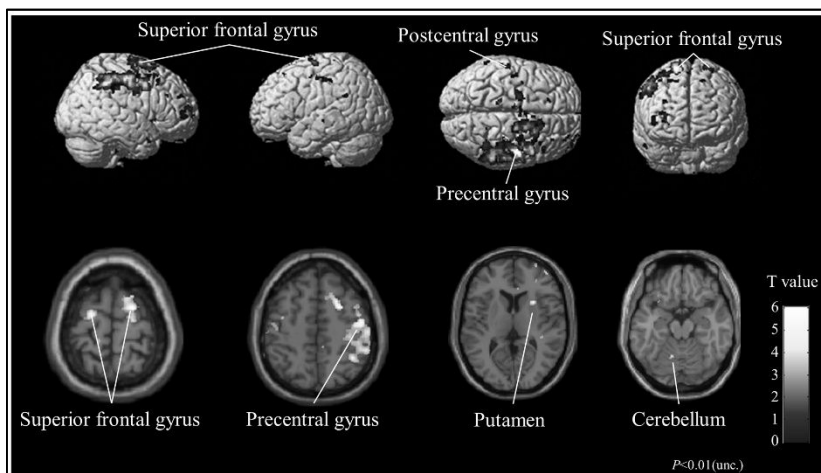


Figure 3 (A) Effect of wearing ND on brain regional activity when chewing gum (Contrast = ND – OD).

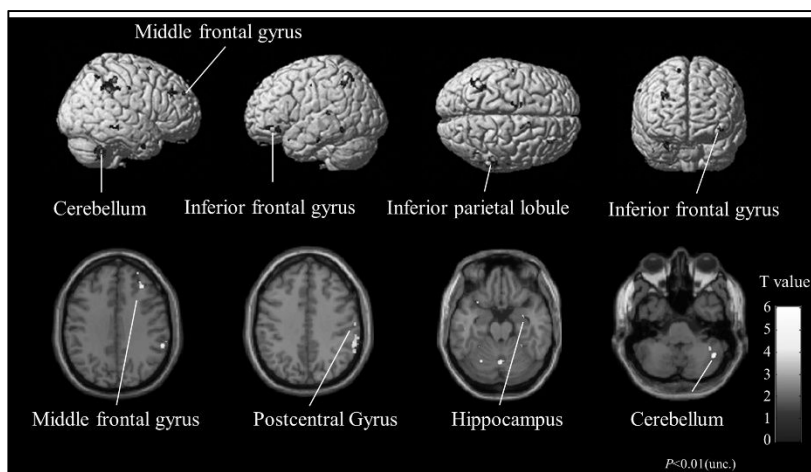
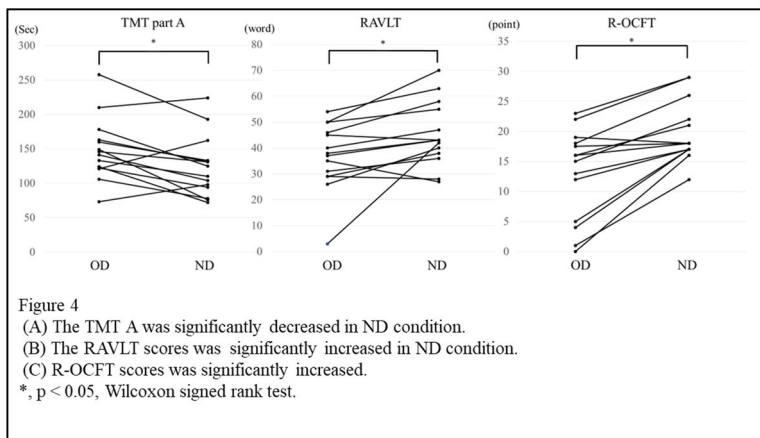


Figure 3 (B) Effect of wearing ND on brain regional activity when tapping. (Contrast = ND – OD).

#### 4.4- 1 脳機能評価

前頭葉機能検査TMT AにおいてOD 143.5(122.5-162.3) 秒,ND 117.5(95-132.5) 秒(Fig 4A),聴覚性言語性記憶検査 RAVLT の全即時記憶においてOD 37.5(29.5-45.8) 個,ND 43(38.5-53) 個 (Fig 4B),視覚性記憶検査のR-OCFTでは,OD 15.5(6.8-17.9) 点,ND 18(17-21.75) 点 (Fig 4C)であった。



#### 4.5 口腔機能回復と能脳活動と脳機能の関連について

本研究により、適切な補綴治療が口腔機能の一つである咬合力、咬筋活動の向上を向上させ、前頭葉と海馬の脳活動の上昇に影響することを明らかにすることが出来た。合わせて行った脳機能評価から前頭葉と海馬の機能に関しても向上していることが確認できた。我々は、咬合力と咬筋活動による脳活動の向上と脳機能に関して直接的な結びつきを本研究では証明できていないが、脳機能の評価が改善されたことに関しては、本研究の結果から前頭葉ならびに海馬、海馬傍回の有意な脳血流量の上昇が関連していると推察している。一般的に認知機能の向上の介在因子として、生物学的に脳血流量や脳容積、行動学的に睡眠状態や身体機能、社会心理学的に精神状態等が影響するとされている。過去の報告では、咀嚼時の脳活動と認知機能検査を同時に測定し、安静時と比較することで咀嚼運動時の認知機能へ与える影響を明らかにしているが、本研究では脳活動と脳機能検査は同時に遂行していない。なぜなら、本研究の目的は、咀嚼状態における脳活動ならびに脳機能の瞬間的な変化を観察する目的ではなく、旧義歯と新義歯装着3か月後の純粋な咀嚼状態の脳活動を観察し、比較することであった。そのため、新義歯装着3か月後有意に脳活動が認められた部位に関しては、日常的な食事の際に咀嚼運動が行われるたびに旧義歯の装着状態よりも脳血流量が上昇している状態であると予測され、その脳血流量の上昇が、脳機能の改善の一つの要因になったと推察される。しかし、本研究の実験プロトコルで脳活動、脳機能の変化を正確に評価することは難しい。各評価項目において継続的もしくは頻繁な測定を行うことで可能と考えるが、本研究では被験者の脳機能検査の練習効果やfMRIの撮像による身体への負担等により3カ月が最短での評価可能時期となったことが本研究のリミテーションである。また、脳血流量の観点の他に、行動学的、社会心理学的因子や、歯の欠損によりビタミンや抗酸化物質の栄養素が低くなることで認知症の発症を促進する可能性があることから、栄養摂取状態の考慮も必要である。そのため、咬合力ならびに咬筋活動量の上昇が脳機能活動に与える影響のメカニズムを解明するには、脳代謝や脳容積、被験者の全身疾患、身体活動、社会的活動など栄養の摂取の変化など様々な観点から更なる検討と長期的な観察が今後の課題となった。

#### <参考文献>

10. Verghese, J., et al., Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 2003. 348(25): p. 2508-16.
11. Erickson, K.I., et al., Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(7): p. 3017-22.
14. Campos, C.H., et al., Correlation of cognitive and masticatory function in Alzheimer's disease. *Clin Oral Investig*, 2017. 21(2): p. 573-578.
15. Takeuchi, K., et al., Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*, 2017. 65(5): p. e95-e100.
16. Lexomboon, D., et al., Chewing ability and tooth loss: association with cognitive impairment in an elderly population study. *J Am Geriatr Soc*, 2012. 60(10): p. 1951-6.
17. Takeshita, H., et al., Association of Occlusal Force with Cognition in Independent Older Japanese People. *JDR Clinical & Translational Research*, 2016. 1(1): p. 69-76.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 A Nakasato, T Kobayashi, M Kubota, F Yamashita, T Nakaya, M Sasaki, H Kihara, H Kondo	4. 巻 65(4):
2. 論文標題 Increase in masseter muscle activity by newly fabricated complete dentures improved brain function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Prosthodont Res	6. 最初と最後の頁 482-488.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2186/jpr.JPR_D_20_00038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柳澤 基, 近藤 尚知, 小林 琢也, 鬼原 英道
2. 発表標題 歯の欠損補綴が脳機能活動に及ぼす影響について
3. 学会等名 岩手医科大学歯学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林琢也
2. 発表標題 予防リハビリテーションにおける口腔機能の役割
3. 学会等名 日本リハビリテーション医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------