

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：32672

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05058

研究課題名(和文)高齢者の認知機能低下に及ぼす口腔環境の影響

研究課題名(英文)Effect of oral environment on declining cognitive function of the elderly

研究代表者

小野塚 実(Onozuka, Minoru)

日本体育大学・保健医療学部・教授

研究者番号：90084780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文)：残存歯数20本以上の(グループ1)、残存歯数20本以下で歯科処置を行っていない(グループ2)、残存歯数20本以下で歯科処置をいいる(グループ3)高齢者において、海馬萎縮の程度とMMSEを3年間にわたって追跡調査を行った。その結果、海馬傍回の萎縮の程度は、グループ2が最も大きく、続いてグループ3、グループ1の順であった。同様の結果は、MMSE分析においてもみられた。しかし、統計的分析ではいずれも有意差が認められなかった。

研究成果の概要(英文)：In the elderly who have dental treatment (group 3) with 20 or more residual teeth (group 1), no remaining dentition 20 or less (group 2), remaining number of teeth 20 or less, the extent of hippocampal atrophy and MMSE were investigated over 3 years. It was found that a group 2 had the largest extent of atrophy in the hippocampal region, followed by group 3 and group 1 in order. Similar results were seen in MMSE analysis. However, statistical analysis did not show any significant difference.

研究分野：医歯薬学

キーワード：認知症 残存歯数 口腔環境 海馬萎縮 MMSE

## 1. 研究開始当初の背景

少子高齢化は日本だけでなく、今や先進国に共通する大きな社会問題になっている。とりわけ高齢者の健康寿命を延長すべく対策（寝たきり老人の減少と認知症進行の遅延）は世界的な懸案となっている。近年口腔環境と認知症の関連が指摘されるようになり、とくに咬合・咀嚼機能と高齢者の認知機能との関係が注目されている。

ヒトを用いたこれまでの我々の研究において、ガムチューイング時に記憶形成の座である海馬、および海馬とネットワークし知的機能を発現する大脳皮質の前頭前野が活性化されることを見いだした (Onozuka et al, J Dent Res 2002; J Dent Res 2003; *Novel Trends in Brain Science* 2008)。また、チューイングがストレス負荷時に惹起されるストレス物質（アドレナリン、ノルアドレナリン、ACTH）の血中濃度上昇と扁桃体活動の増強を抑制することを解明した (Ono et al, Neuroscience 2008; J Oral Rehabil 2010; Stress 2011)。さらに最近、日本人の90%以上を占めるII型糖尿病がチューイングにより改善されることも明らかになった (Yamazaki et al, PLoS 2013; Mumu et al, Indian J Public Health 2014; 小野塚實、*認知症を噛む力で治す* 2014)。これらの結果は、チューイングがII型糖尿病由来の脳萎縮による認知症、およびストレス性に起こる無症状性脳梗塞（隠れ脳梗塞）による認知症の予防と治療にきわめて重要であることを世界に先駆けて示したもので、国の内外から多くの関心を得てきた。

これをさらに発展させるために我々は、愛知県に住む65歳以上の健康な男女約4000名を4年間追跡調査し、認知症の発症と残存歯数との関係を調べた。その結果、歯が20本以上残っている人は歯がほとんどない人に比べて認知症になりにくく、加えて義歯を使っている人も認知症になりにくいことがわかった。これは噛む力（咀嚼力）が脳の認知機能を低下させない重要な要素であることを強く示唆している (Yamamoto T et al, Psychosom Med 2012)。この事実をさらに発展・追究するためには、認知症と密接に関係している海馬の萎縮に及ぼす口腔環境の影響と認知機能に及ぼす口腔環境の影響についての神経科学的解明が必須である。そのためには、生きている脳の局所（特に海馬）萎縮の計測と認知機能計測を直接結びつける研究を系統的に行う必要がある。これを可能にするのは、脳の微細構造を非侵襲的に計測するMRI（magnetic resonance imaging；磁気共鳴画像）法と認知能力を数量的に表出するMMSE（mini-mental status examination；精神状態短時間検査）法を組み合わせた研究である。

## 2. 研究の目的

本研究では、我々がこれまで展開してきた

研究をベースに、改良型ヘッドコイルとコンピュータコントロール MatrabWin8 を用いた「3次元画像補正システム」を搭載したMRIとMMSEを健常高齢者に適用し、加齢に伴い最も早期に萎縮が起り、認知症の脳内トリガー部位である海馬萎縮と認知機能変化に及ぼす口腔環境の影響について、3年間に亘って追跡的に計測し、神経科学的に分析した。

そして得られた成果が、高齢者の認知機能の維持と回復に果たす口腔環境整備の重要性を広く社会に浸透させ、超高齢社会における健康寿命の延長、ひいては認知症予防対策のガイドライン作成に寄与するかどうか、検討した。

## 3. 研究の方法

本研究目的を達成するために、3次元画像補正システムを搭載したMRI法により海馬萎縮の定量分析を行い、これに対する口腔環境の効果をMMSE結果と対応させて抽出すると共に、口腔環境整備による高齢者の認知機能の維持と再生をアプローチし、口腔環境と脳萎縮・認知機能の相関性を神経科学的に解明した。本研究は研究代表者と研究分担者・連携研究者だけでなく、揖斐厚生病院（岐阜県揖斐郡揖斐川町）および附属居宅介護支援事業所のスタッフ（研究協力者）の全面協力を得て遂行した。

ボランティアの募集；70歳以上で認知症の症状を呈していない健常高齢者ボランティアを被験者とした。また、被験者に対しては、十分なインフォームドコンセントを行い、書類で了解を得たもののみを用いた。

口腔環境の調査；口腔環境調査は6カ月毎に行った。70歳以上の76名の高齢者を抽出し、インフォームドコンセントが完了した者の口腔環境を調査し、残存歯数20本以上の者（グループ1）、残存歯数20本以下で歯科処置を行っていない者（グループ2）、残存歯数20本以下で歯科処置をいれる者（グループ3）の3グループに分類した。(Yamamoto T et al, Psychosom Med 2012)。

MMSE検査；検査は各グループ全員に対して実施し、検査方法は我々がこれまでに使用してきたMMSE法 (Folstein et al, J Psychiatry Res 1975) を用いて行った。この検査は国際的に広く用いられている神経認知機能検査で、30点満点の11の質問からなり、見当識、記憶力、計算力、言語的能力、図形的能力などをカバーしている。24点以上で正常と判断、10点未満では高度な知能低下、20点未満では中等度の知能低下と診断されている。

海馬萎縮の計測；海馬萎縮の計測は脳のMRI画像から我々が新規開発を試みた3次元画像補正システムをVSRADに適用して行った。VSRADは前駆期を含む早期アルツハイマー型認知症に見られる海馬傍回の萎縮の程度を読み取るためのMRI画像処理・統計解析ソフトウェアであり、前駆者を含む早期アルツハ

イマー型認知症において健常高齢者との鑑別では、80%以上の正診率となることが確認されている。

統計解析；統計解析は各グループでの初回目検査と2回目以降の検査での比較では two tailed paired *t* test を群間での指標の比較には、two tailed non-paired *t* test を用い、平均値における有意差の有無を検定した。また、口腔環境と海馬萎縮・認知機能との関係はANOVA 解析も加え、有意差の有無を検定した。

#### 4. 研究成果

70歳以上の76名の高齢者について、残存歯数20本以上の者(グループ1)、残存歯数20本以下で歯科処置を行っていない者(グループ2)、残存歯数20本以下で歯科処置をいいる者(グループ3)の3グループにおいて、海馬萎縮の程度の計測と神経認知機能検査を3年間にわたって追跡調査を行い、高齢者の口腔環境と認知機能の関係を検討した。全脳のMR像にVSRADを適用させ、MR撮像スライス表面で脳全体のカラースケールを観察し(図1)、認知機能低下に最も敏感な海馬傍回の萎縮のZスコアで表示した。その結果、海馬傍回の萎縮の程度は、グループ2が最も大きく、続いてグループ3、グループ1の順であった(図2上)。また経年的な萎縮の増加率はグループ2が最も大きく、グループ1とグループ3で同程度であった。しかし、統計的分析ではいずれも有意差が認められなかった。

一方MMSEの計測結果においては、スコアはグループ2が最も悪く、続いてグループ3、グループ1であった(図2下)。スコアの経年的低下率の大きさはグループ2、グループ3、グループ1の順であったが、有意差が見られなかった。

3年間の研究を通して、グループ別に分類した場合、認知機能低下は口腔環境の悪化によって影響される傾向があるものの、海馬傍回の萎縮のスコアもMMSE検査のスコアも、個人差が著しく大きく、統計的な有意性を明らかにすることができなかった。この点を解決する方法として、高齢者施設の住民など、生活状態が比較的均一している被験者の採用が挙げられる。おそらく、この方法を用いれば、予想される結果に漕ぎつくことができると推察している。このことを踏まえ、高齢者施設に定住しているボランティアを募り、本研究分担者らが共同し同様の研究に着手している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計8件)

Suzuki H, Yamada K, Matsuda Y, Onozuka M, Yamamoto T, CXCL14-like

immunoreactivity exists in somatostatin-containing endocrine cells, and in the lamina propria and submucosal somatostatinergic nervous system of mouse alimentary tract, *Acta Histochem Cytochem* 50:149-158, 2017

Azuma K, Ogura M, Kondo H, Suzuki A, Hayashi S, Iinuma M, Onozuka M, Kubo KY, Maternal active mastication during prenatal stress ameliorates prenatal stress-induced lower bone mass in adult mouse offspring, *Int J Med Sci* 14: 348-355, 2017

Kubo K, Murabayashi C, Kotachi M, Suzuki A, Mori D, Sato Y, Onozuka M, Azuma K, Iinuma M, Tooth loss early in life suppresses neurogenesis and synaptophysin expression in the hippocampus and impairs learning in mice, *Arch Oral Biol* 74: 21-27, 2017

Hirano Y, Onozuka M, Chewing and attention: a positive effect on sustained attention, *BioMed Res Int* 2015; 2015:367026. doi: 10.1155/2015/367026. Epub 2015 May 17

Chen H, Iinuma M, Onozuka M, Kubo K, Chewing maintains hippocampus-dependent cognitive function, *Int J Med Sci* 12: 502-509, 2015

Sasaguri K, Otsuka T, Tsunashima H, Shimazaki T, Kubo KY, Onozuka M, Influence of restoration adjustments on prefrontal blood flow, *Int J Stomatol Occlusion Med* 8: 22-28, 2015

Yamada K, Narimatsu Y, Ono Y, Sasaguri K, Onozuka M, Kawata T, Yamamoto T, Chewing suppresses the stress-induced increase in the number of pERK-immunoreactive cells in the periaqueductal grey, *Neurosci Lett* 599: 43-48, 2015

Ono Y, Koizumi S, Onozuka M, Chewing prevents stress-induced hippocampal LTD formation and anxiety-related behaviors: a possible role of the dopaminergic system *BioMed Res Int* 2015; 2015:294068. doi: 10.1155/2015/294068. Epub 2015 May 17

[学会発表](計0件)

〔図書〕(計1件)  
 小野塚實、「ガム噛み」脳トレ大作戦、nico12  
 回シリーズ、クインテッセンス出版、2018

〔産業財産権〕  
 出願状況(計0件)

〔その他〕  
 ホームページ等  
 咀嚼と脳の研究所  
<http://www.imbs-mastication.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小野塚 実 (ONOZUKA MINORU)  
 日本体育大学・保健医療学部・教授  
 研究者番号：90084780

(2) 研究分担者

久保 金弥 (KUBO KINYA)  
 名古屋女子大学・家政学部・教授  
 研究者番号：00329492

笹栗 健一 (SASAGURI KENICHI)  
 自治医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：10235286

山本 利春 (YAMAMOTO TOSHIHARU)  
 神奈川歯科大学・大学院歯学研究科・  
 准教授  
 研究者番号：50111901

高橋 徹 (TAKAHASHI TORU)  
 郡山女子大学・家政学部・准教授  
 研究者番号：80324292

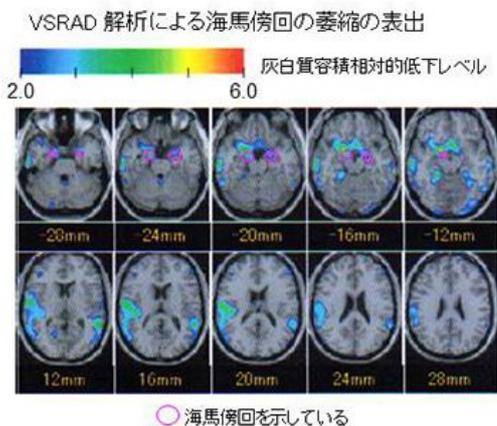


図1 VSRAD 解析による海馬傍回の萎縮の表出  
 ピンクの丸で囲った領域が海馬傍回である。

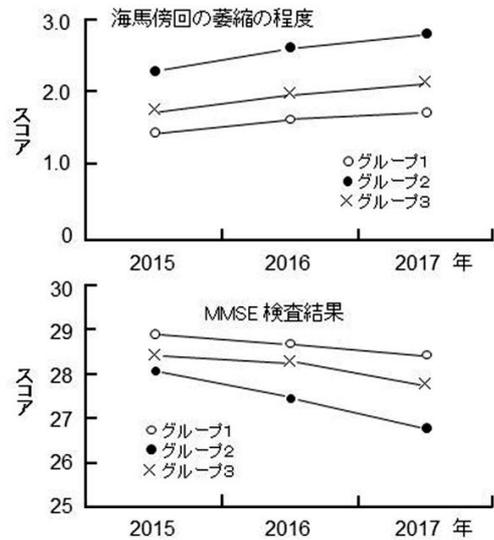


図2 上：海馬傍回の萎縮の程度、縦軸はZスコアを示している。  
 下：MMSE 検査結果、縦軸のスコアは点数を示している。満点が30点である。