

令和元年6月19日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11172

研究課題名(和文) 口腔機能の障害がヒト高次脳機能の学習記憶機能に及ぼす影響

研究課題名(英文) The effect of impaired oral function on the decline of human learning and memory.

研究代表者

小林 琢也 (Kobayashi, Takuya)

岩手医科大学・歯学部・准教授

研究者番号：50382635

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：世界で高齢化が進む中、認知症患者の増加が問題となり罹患する前の予防の対策が重要課題となっている。歯科領域においては、多くの横断研究において認知症患者の口腔状況は不良であることが報告されている。一方、口腔の状態と脳機能との関係についての研究も進められ、口腔機能と脳機能とは密接に関連していると報告されているが、未だ不明な点が多い。

そこで、本研究では、歯の喪失が脳に器質的变化を与えるかを検討するために、無歯顎者と有歯顎者の脳容積の違いについて比較を行った。その結果、歯の喪失は記憶・学習・認知に関する脳部位の容積を低下させる可能性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯の喪失によって咀嚼能力が低下し、咬むことによる脳への刺激が少なくなるために、脳の認知領域の退行性変化が起こる可能性が議論されてきた。歯の喪失が脳に器質的变化を与えるかを調べることを目的とし、無歯顎者と有歯顎者の灰白質および白質における脳容積を比較した。その結果、歯の喪失は記憶・学習・認知に関する脳部位の容積を低下させる原因因子となる可能性が示唆された。

これまで歯科領域では、歯の喪失によって咀嚼能力が低下し、咬むことによる脳への刺激が少なくなるために、脳の認知領域の退行性変化が起こる可能性が議論されてきたが、それを裏付けるデータの一助となる意味で学術的意義がある。

研究成果の概要(英文)：The person requiring care are increasing with the increase while aging advances in the world. Dementia causing the need of care becomes big problem. In the dentistry domain, it is reported in much crossing studies that the oral situation of the dementia patient is poor. On the other hand, the study is pushed forward about the relations with oral cavity function and brain function. It is reported that oral cavity function is closely related to a brain function, but there are yet many any questions. Therefore, this study compared the brain capacity of the person of toothed jaw with the edentulous jaw person to consider whether loss of teeth gave the structural change in the brain. Present results suggested that the loss of teeth might reduce the capacity of the brain part that participated in memory, learning, the recognition.

研究分野：歯科補綴

キーワード：口腔機能 脳機能 脳活動 海馬 前頭前野 VBM

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、先進国において平均寿命の延伸による高齢者人口が増加する中で、要介護者数の増加が問題となっている。要介護状態となる主な原因疾患の一つは認知症である。Alzheimer's Disease International: ADI より発表された世界アルツハイマー報告書 2015 によると、今後の認知症患者は増加が見込まれ 2050 年には現在の 3 倍となり、その総数は 1 億 3200 万人に達すると推計されている。歯科領域においても、口腔と認知症に関する横断研究が進められてきた。認知症患者と健常者の口腔を比べると認知症患者で、う蝕、喪失歯、歯周病が多く、義歯が不安定で、口腔清掃状態が不良であることが報告されている。これらは、一般的に認知症に罹患することで口腔ケアが行き届かなくなった結果として口腔内状況が悪化したものと考えられてきた。また、口腔状態が認知症に及ぼす影響に関しては、Steinらは歯数が少ないほどアルツハイマー型認知症のリスクが上がる¹⁾ことを示した。Yamamotoらは歯がほとんど無い義歯未使用者では 20 歯以上有する者と比較して有意に認知症罹患の危険度が上がった²⁾としている。しかし、認知症になった結果として口腔環境が不良になったのか、口腔環境の不良が認知症発症の要因やその後の機能低下に影響を及ぼしたのか、横断研究のみではその因果関係を明らかにすることは容易ではない。一方、歯の喪失による咀嚼能力の低下は、脳への刺激を低減させ認知領域の退行性変化を引き起こす³⁾との報告もあり、口腔機能と脳機能との密接関係に疑いの余地はないが、認知症との関連性は未だ不明な点が多い。

昨今、画像医学の技術進歩に伴い、脳形態変化を調べる方法として Voxel Based Morphometry (VBM) が注目されている。VBM は 3D-MRI を応用し各個人の全脳を対象に灰白質、白質の密度や体積をボクセルごとに探索的に評価が可能な形態学的画像診断法である。VBM は脳の形状変化を統計学的に調べ客観的に検出することができるため、正常加齢に伴う脳形態変化だけではなく統合失調症や認知症などの脳疾患患者に対する脳形態異常評価にも応用されている。これまでの報告からアルツハイマー病患者に対する VBM では、灰白質および白質において代表的には、海馬、海馬傍回、嗅内皮質、中側頭回、前部・後部帯状回などの萎縮を認めることが明らかとなっている。その他にも、軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment; MCI) では海馬から海馬傍回を中心とした萎縮が報告されている⁴⁾。このように VBM は非侵襲的に脳萎縮の客観的な評価手法の一つとして注目されており、認知症診断において早期診断手法の確立が期待されている。

2. 研究の目的

本研究では「口腔機能障害の影響がヒト脳の認知機能に直接影響を及ぼしている」という仮説のもと、歯の喪失が脳に器質的变化を与えるかを調べることを目的とし、VBM を用いて無歯顎者と有歯顎者の灰白質および白質における脳容積の違いについて比較検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 対象

被験者は、岩手医科大学附属病院歯科医療センター義歯外来を受診し、本研究の主旨を十分に説明し書面による承諾を得られた高齢者 28 名とした。残存歯 20 本以上有する高齢有歯顎者群 (有歯顎者群; 男性 5 名, 女性 8 名, 平均年齢 81.8 歳: 80-83 歳) およびと無歯顎の高齢無歯顎者群 (無歯顎者群; 男性 4 名, 女性 7 名, 平均年齢 77.1 歳: 71-82 歳) に分類した。さらに、認知症の症状が出ていないが脳の萎縮を認めている可能性がある被験者を除外するため、MR 撮像により得られた構造画像から全ての被験者において脳の委縮萎縮、10 mm を超える血管周囲腔の拡大の有無が認められないことを確認した。その結果、有歯顎者群では 1 名、無歯顎者群では 3 名が除外の対象となった。これにより、有歯顎者群 13 名 (男性 5 名, 女性 8 名, 平均年齢 81.8 ± 1.24 歳) と無歯顎者群 11 名 (男性 4 名, 女性 7 名, 平均年齢 77.1 ± 4.25 歳) を対象とした。無歯顎者群は上下顎全部床義歯を装着しており、異常所見は認めないことを確認した。なお、本研究は岩手医科大学倫理委員会の承認 (No. 01071) を得て行った。

(2) 危険因子の評価

脳容積変化の危険因子として高血圧、糖尿病、頭部疾患、神経疾患の既往歴を問診により確認した。すべての被験者において糖尿病、頭部疾患、神経疾患の既往は認めなかったが、高血圧の既往が認められた。そのため、高血圧の既往の有無は統計解析上で共変量として設定した。また、すでに認知症に罹患している可能性がある被験者を除外するために認知機能検査としてミニメンタルステート検査 (Mini Mental State Examination: MMSE) を実施した。

(3) 脳画像処理

測定には、3.0 TMR スキャナー (Signa EXCITE HD, GE, Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) を用いて T1 強調画像法にて構造画像を撮像した。構造画像のパラメータは repetition time (TR) = 7.6ms, echo time (TE) = 1.56ms, flip angle (FA) = 15°, field of view (FOV) = 240 × 240mm, スライス厚 = 1.4mm, スライスギャップ = 1.4mm, マトリックスサイズ 256 × 256, ボクセルサイズ 0.94 × 0.94 × 2.40 とした。

(4) データ解析

画像解析には脳機能画像解析ソフト MATLAB (The Math Works, Natick, MA, U.S.A) で動作する SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K; available at <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) を使用し、VBM により無歯顎者と有歯顎者の脳容積を比較検討した。VBM を用いた統計学的解析の前処理として以下の操作を行った。MR 装置から出力された DICOM ファイルを NIFTI 形式に変換し、3 次元 T1 強調画像を灰白質領域、白質領域、脳脊髄領域に分割化 (segmentation) を行った。次に、各被験者間の灰白質および白質の位置合わせ精度をあげるために DARTEL (diffeomorphic anatomical registration through exponentiated Lie algebra) を用いて解剖学的標準化を行い、MNI (Montreal Neurological Institute) 標準脳に合わせた。さらに、標準化では吸収しきれない個人差を減らすために 8mm full-width at half maximum Gaussian kernel により平滑化 (Smooth) を行った。前処理後は、灰白質および白質の脳容積について有歯顎者群と無歯顎者群間の比較検討を行うために統計デザインを設定した。統計デザインは頭蓋内容積 (intracranial volume: ICV), 年齢 (Age), 性別 (Gender), 高血圧 (Hypertension) の既往有無を共変量として設定し 2 群間の比較を行い、得られた領域の MNI 座標を解剖学的座標と重ね合わせて脳部位を同定した。

4. 研究成果

(1) 全被験者における認知機能検査として実施した MMSE の平均値は有歯顎者群で 28.5 点、無歯顎者群では 28.2 点を示した (図 1)。両群ともすべての被験者において正常値を示しており、認知症の疑いがある被験者は認めなかった。本研究の被験者は神経変性疾患を持たないこと、認知症に罹患していないことを予め確認することが出来た。このことから、本研究では認知症の発症の以前に、歯の喪失による脳への影響を観察可能であることを示した。

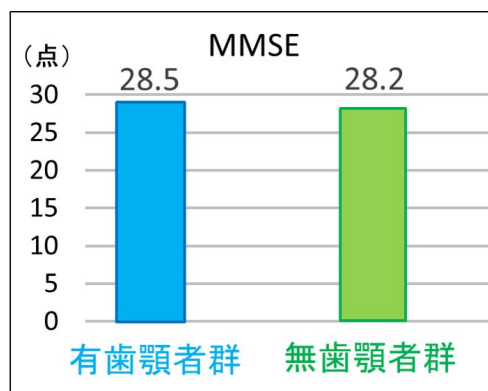


図1 認知機能検査

(2) 全被験者の構造画像を用いて有歯顎者群と無歯顎者群の脳容積を比較した結果、白質では、形態変化は認められなかった。灰白質においては有歯顎者群と比較して無歯顎者群で有意な萎縮を認めた ($P < 0.001$, uncorrected, cluster size > 10 voxels)。萎縮を認めた部位は、大脳辺縁系の一部で記憶や空間学習能力に関わる右側の海馬 (Hippocampus)、大脳基底核を構成する神経核の中で学習と記憶システムに関与している右側の尾状核 (Caudate Nucleus)、側頭葉の前端部に位置しており、意味記憶や、相貌認知や他者の心的状態を推理するといった社会的・情動的機能に関与していると考えられている右側の側頭極 (Temporal pole) (図 2) であった。

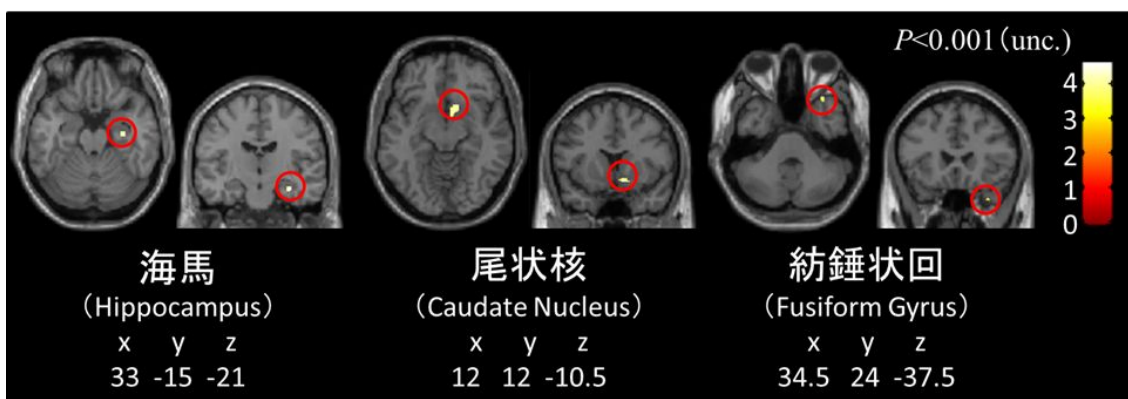


図2 脳萎縮部位

(3) 海馬の灰白質密度は、有歯顎者群の中央値が 0.55 を示し、無歯顎者群は 0.49 であった。大脳基底核の尾状核における灰白質密度は、有歯顎者群の中央値が 0.52 を示し、無歯顎者群は 0.46 であった。また、側頭葉に含まれる側頭極の灰白質密度は、有歯顎者群の中央値は 0.36 を示し、無歯顎者群においては 0.30 であった (図 3)。これらの海馬、尾状核、側頭極において有歯顎者群と比較して無歯顎者群では有意に灰白質の密度が小さい値を示した。

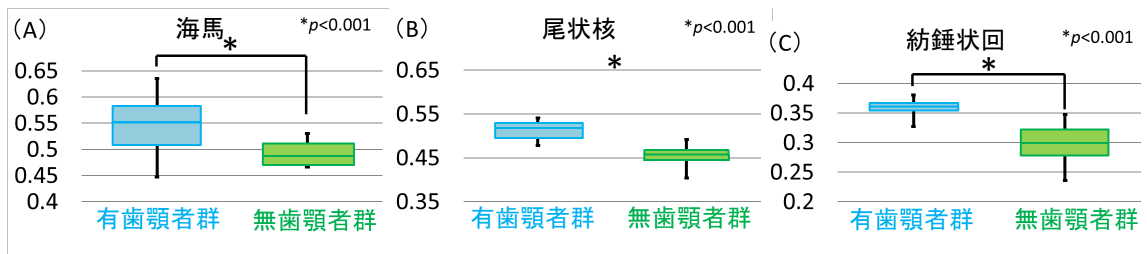


図3 灰白質密度

これまで、動物研究とヒトの横断研究から歯の喪失は認知機能の低下に関与していること示唆されてきたが、ヒトの歯の喪失と脳容積と認知機能の関係を検討した報告はなかった。本研究では認知症と脳萎縮に関する過去の報告と同様に、高齢有歯顎者に対して高齢無歯顎者では、認知機能に関与する脳部位の容積が有意に低くなっていることから、歯の喪失が脳の器質的変化を惹起し、認知機能の低下に関与する可能性を示唆した。

一方で、歯の喪失による咀嚼能力の低下によって特定の栄養素の減少が脳の萎縮に影響するとの過去の報告もある。本研究では、摂取栄養に関する調査は行わなかった。脳の萎縮の原因が、歯の喪失による脳への刺激伝達の減少から、脳の退行性変化を引き起こしているのか、摂取可能食品の減少から特定の栄養素の低下から脳萎縮を引き起こしているのか、その詳細は明らかにすることは出来なかった。また、歯の喪失による脳萎縮が認知症に直接の影響を及ぼすのかまでは、本研究では明らかにすることは出来ず、認知機能検査や栄養摂取状態を併せて検討を行うことで明らかにしていく必要があり、今後の検討課題となった。

引用文献

- 1) Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc*, 138: 1314-1322, 2007.
- 2) Yamamoto T, Kondo K, Hirai H, Nakade M, Aida J, Hirata Y. 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*, 74: 241-248, 2012.
- 3) Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil*, 37: 624-640, 2010.
- 4) Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging*, 32(10):1733-41, 2011.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

T Kobayashi, M Kubota, T Takahashi, A Nakasato, T Nomura, J Furuya, H Kondo. Effects of tooth loss on brain structure: a voxel-based morphometry study. *Journal of Prosthodontic Research*, 62(3):337-341, 2018 (peer review)

〔学会発表〕(計 3件)

中里文香, 小林琢也, 久保田将史, 野村太郎, 米澤悠, 米澤紗織, 佐藤宏明, 道又俊, 近藤尚知. 義歯治療における咬合力の上昇が脳活動に及ぼす影響, 日本補綴歯科学会第127回学術大会, 2018

中里文香, 小林琢也, 久保田将史, 折祖研太, 安藝紗織, 近藤尚知. 義歯装着者における口腔機能の改善が脳活動ならびに認知機能に及ぼす影響, 日本補綴歯科学会第126回学術大会, 2017

久保田将史, 小林琢也, 櫻庭浩之, 中里文香, 野村太郎, 近藤尚知. 歯の喪失が高次脳に及ぼす影響 VBM を用いた脳容積の客観的評価, 日本補綴歯科学会第125回学術大会, 2016

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。