

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：47131

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K19858

研究課題名(和文) 口腔機能向上効果プログラムが有する大脳認知機能局在部位との機能的結合の探索的解析

研究課題名(英文) Exploratory investigations of functional connection with the cognitive functional regions of the cerebrum and oral function improvement programs.

研究代表者

力丸 哲也 (Rikimaru, Tetsuya)

福岡医療短期大学・歯科衛生学科・教授

研究者番号：10299589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)： 口腔機能向上プログラムの実施による大脳認知機能局在部位の活性化や認知機能・学習効率の変化を明らかにすることは高齢社会の中で重要な課題である。

本研究で我々は、歯肉マッサージによる大脳機能局在部位の活性化に関する新たな知見や、遂行機能や選択的注意機能の評価検査の一つであるストロープ課題の学習効率に関して、三叉神経領域(頬部)寒冷刺激による前頭前皮質(PFC)の活性化を伴う認知機能(ストロープ課題の遂行機能)の向上に関する知見、舌筋(舌圧)のトレーニング器具の装着による左背外側領域(Lt.DL-PFC)等の機能局在部位の活性化の特徴に関する新たな知見を見出し、成果発表を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において見出した新たな知見は、認知機能向上のための口腔ケアプログラムの構築のための科学的根拠となりうる。さらに、高齢者施設入所者を対象とした口腔ケアプログラムによる認知機能の変容・向上のための新たな臨床応用につなげられる臨床研究として自己評価している。

研究成果の概要(英文)： It has been an important issue in the aging society to clarify the activation changes of cognitive functional regions of the cerebrum and the changes of cognitive function and learning efficiency by the implementation of oral function improvement programs. In this research, we have clarified that (1) new findings on the activation of the cerebral cognitive functional regions induced by gingival massage, and (2) new findings on enhanced learning efficiency of the Stroop task, which is one of the evaluation tests of executive function and selective attention function, accompanied by the prefrontal cortex (PFC) activation after cold stimulus of the trigeminal nerve area of the cheek, and (3) new findings in terms of activated changes in the left dorsolateral area of the PFC (Lt.DL-PFC) by using training equipment for the tongue muscle (tongue pressure).

研究分野：社会医学、看護学およびその関連分野

キーワード：認知機能 口腔機能向上プログラム 大脳前頭前野 機能局在部位 学習効率 近赤外線分光法(NIRS)  
近赤外線分光法 口腔機能向上

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、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

認知症は、高齢者の生活の質(QOL)に大きく影響を与える病態であり、長寿化の進展に伴いアルツハイマー型をはじめとする認知症を有する患者数は、団塊世代が認知症の好発年齢を迎える2025年には約320万人になると推定されている。しかしながら、認知症の進行に対する有用な解決法は未だ確立されておらず、認知機能の保持・向上に関する解析研究は重要な研究課題である。それゆえ、その病態解析と認知機能の悪化抑制への予防的介入治療は重要となってくる。

口腔機能向上プログラムに内在することが期待される脳神経や大脳の認知機能局在部位との機能的結合には、「神経生理学」「認知神経科学」「神経内科学」「脳神経科学」等の複合的な学術領域が関連しており、それらの学術領域の融合や深化につながる可能性が示唆される。特に、これまでに本研究代表者・分担者が見出した大脳前頭前野の活性化に関する知見と、本研究課題により新たに得られることが期待される口腔機能向上プログラム課題に関する知見を包括的に統合解析することで、系統的な脳神経〔嗅神経(第I脳神経)～舌下神経(第XII脳神経)]の神経活動と大脳前頭前野の機能局在部位の活性機序との関連性について萌芽的な研究成果が得られることが期待される。

### 2. 研究の目的

本研究は、介護予防事業や歯科診療の口腔機能向上機能訓練法として臨床現場で実施されている口腔機能向上プログラムの中から、これまでに本研究代表者・分担者が見出した口腔関連課題による大脳前頭前野の機能局在部位の活性化に関する知見を学術的に勘案して、検証すべきプログラム課題候補を選定し、それらのプログラムに潜在する認知機能の変容効果について、大脳の認知機能局在部位の活性化や認知機能・学習効率の変化との関連性を明らかにすることを目的として実施した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 歯肉マッサージプログラムによる大脳前頭前野の活性化を伴う認知・学習機能の解析

本研究では、成人男性18名(19～51歳)を対象に非侵襲的な脳機能イメージングである近赤外線分光法(NIRS)を用い、歯肉マッサージプログラムによる大脳前頭前野の活性変化について検討した。

NIRS測定はETG-7100(日立メディコ社、東京)を用い、被験者の足底を接地する椅子坐位の姿勢で実施し、あらかじめ課題遂行中の実施課題に関連のない体動や発声を控えるように口頭指示を行った。縦3列×横5列のプローブ配列のホルダを関心領域(ROI)である大脳前頭前野(PFC)の活動変化を検出するために、脳波計測時に用いられる国際10-20法における[Fpz]を基準としてホルダの最下列の中心チャンネルを合わせ、最下列を[Fp1]-[Fp2]ラインに平行に配置した。プローブ間は3cm間隔であり、右下(腹外側)から左上(背外側)へと配列する22チャンネルを設定した。

検査課題と課題構成については、A)歯肉マッサージプログラムとB)対照であるコントロールを設定した。A)歯肉マッサージプログラムでは、課題1[1回目Stroop課題(後述)60秒]、課題2[歯肉マッサージ(後述)60秒]、課題3[2回目Stroop課題60秒]の順に課題を配置し、各課題の間に30秒の安静状態を保つ時間を設定した。B)コントロールでは、課題2[歯肉マッサージ(後述)60秒]の代わりに、口の前で[歯肉マッサージのふり60秒](歯ブラシを歯肉に当てずに歯肉マッサージの動き)を行った(図1)。

歯肉マッサージは、利き手にペングリップ法で歯ブラシを持ってもらい、歯肉部を根尖部から歯頸部に向かって「縦みがき」と同様の歯ブラシの操作で歯肉に痛みを感じない程度の強さで、歯ブラシの幅に対応する1か所の歯肉部位に1回のマッサージ刺激を加えるよう、歯科医師の指導のもと実施した。手技として、まず上顎歯列の歯肉マッサージを30秒程度かけて、左上顎の前歯唇側から始め、左上顎歯の唇側の4か所の歯肉を、続いて左上顎歯の口蓋側の4か所の歯肉、右上顎歯の口蓋側から右上顎歯の唇側へ4か所ずつ、歯ブラシを移動させながら実施した。下顎歯列についても、上顎歯列と同様に30秒程度かけて、歯ブラシを移動させながら歯肉マッサージを実施した。また、味覚神経や嗅覚神経の関与を除外するために歯磨きペーストは使用しなかった。

NIRSの測定データに基づく脳神経の神経活動の定量化指標として、酸素化ヘモグロビン[mM・mm](以下oxy-Hb)の計測データを用い、各課題遂行時(0秒～60秒)のoxy-Hb最大値[mM・mm](the value of maximum、以下oxy-Hb-Vmax)とoxy-Hb値-時間曲線下面積[mM・mm・

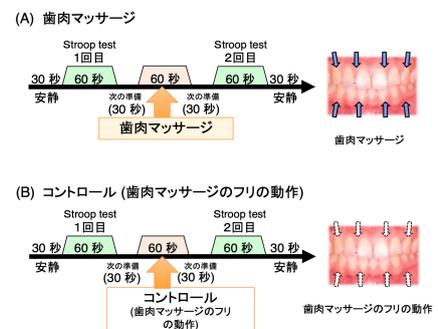


図1. (A)歯肉マッサージプログラムと(B)コントロールプログラム

sec] (AUC, the area under the curve、以下 oxy-Hb-AUC60sec)を算出して統計解析に用いた。大脳前頭前野(PFC)の活性化を伴う認知・学習効率の変化の評価法として、色情報と文字情報のマッチング反応を用いた Stroop 課題 (Color-word matching Stroop task) を用いた。Stroop 課題は日本語で実施し、インクの色 (赤、黄、青、緑の計 4 種類) とは無関係に、色の意味 (赤、黄、青、緑) を表す漢字を印刷した課題シートを用い、被験者は各漢字のインクの名義 (漢字そのものの意味ではなく) を解答し、60 秒間でできるだけ多くの正解を答えるように行い、正解数を Stroop 課題における被験者のパフォーマンス指標として統計解析に用いた。

(2) 三叉神経領域(頬部)の寒冷刺激による大脳前頭前野の活性化を伴う認知・学習機能の解析  
成人男性 18 名 (19~53 歳) を対象に三叉神経領域(頬部)の寒冷刺激による大脳前頭前野の活性化について近赤外線分光法(NIRS)を用い検討した。

NIRS 測定は ETG-7100 (日立メディコ社、東京) を用い、上記の歯肉マッサージプログラムによる大脳前頭前野の活性化の解析と同様の手技を用い、また縦 3 列×横 5 列のプロープ配列のホルダ 2 個を関心領域(ROI)である左右の大脳前頭前野(PFC)の活動変化を検出するために配置することで計 44 チャンネルを設定した。NIRS の測定データに基づく脳神経の神経活動の定量化指標と Stroop 課題における被験者のパフォーマンス指標は、上記の歯肉マッサージプログラムによる大脳前頭前野の活性化の解析に準拠した。

(3) 舌筋 (舌圧) トレーニング器具の装着による大脳前頭前野の機能局在部位の活性化の解析  
成人を対象に舌筋 (舌圧) のトレーニング器具を装着し、大脳前頭前野の中でも左背外側領域 (Lt.DL-PFC) と左腹外側領域 (Lt.VL-PFC) の 2 つの機能局在部位を関心領域(ROI)として設定し、上記の歯肉マッサージプログラムによる大脳前頭前野の活性化の解析や三叉神経領域(頬部)の寒冷刺激による大脳前頭前野の活性化の解析に準拠し近赤外線分光法(NIRS)を用い、用量・反応関係について検討した。

(4) その他の口腔機能向上プログラムによる大脳前頭前野の機能局在部位の活性化の検討  
成人を対象に下記の口腔機能向上プログラムによる大脳前頭前野の活性化の解析を行った。

- (4)-1: ぶくぶくうがい (頬部の膨らませ運動)
- (4)-2: タンギング (舌打ち運動)
- (4)-3: 構音機能訓練 (「パ・タ・カ・ラ」の発音)

#### 4. 研究成果

(1) 歯肉マッサージプログラムによる大脳前頭前野の活性化を伴う認知・学習機能の解析

大脳前頭前野の中の関心領域(ROI)である左背外側領域 (Lt. DL-PFC) において、(A) 歯肉マッサージプログラム群は明らかな脳血流量の増加を示し (図 2)、脳血流量増加の指標である oxy-Hb-AUC60sec の有意な増加を認めたが (p=0.0104, 図 3A)、(B) コントロールプログラム群では有意な脳血流量の増加は認められなかった (p=0.19, 図 3B)。さらに、(A) 歯肉マッサージプログラム群は、パフォーマンス指標である Stroop 課題における正解数の有意な増加を示したが (p<0.0001, 図 4A)、(B) コントロールプログラム群では有意な正解数の増加は認められなかった (p=0.056, 図 4B)。

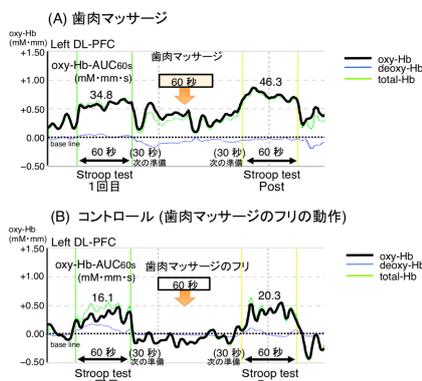


図2. 代表的なNIRSによる脳血流測定データ  
(A)歯肉マッサージプログラムと(B)コントロールプログラム

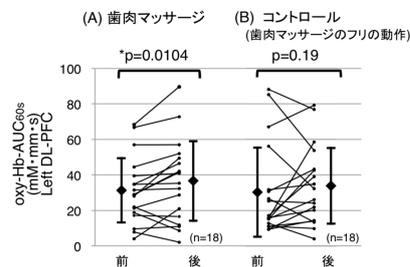


図3. 左背外側領域(Lt.DL-PFC)におけるoxy-Hb-AUC60sの変化  
(A)歯肉マッサージプログラムと(B)コントロールプログラム

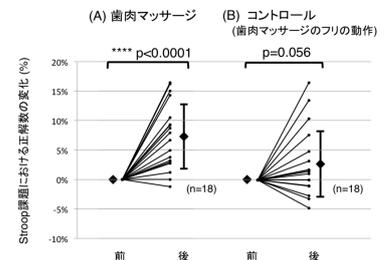


図4. Stroop課題における正解数の変化  
(A)歯肉マッサージプログラムと(B)コントロールプログラム

(2) 三叉神経領域(頬部)の寒冷刺激による大脳前頭前野の活性化を伴う認知・学習機能の解析  
大脳前頭前野の中の関心領域(ROI)である左背外側領域 (Lt. DL-PFC) において、(A) 寒冷刺激群において脳血流量増加の指標である oxy-Hb-AUC60sec の有意な増加を認めたが (p<0.0001, 図 5A)、(B) コントロール群では有意な脳血流量の増加は認められなかった (p=0.22, 図 5B)。さらに、(A) 寒冷刺激群は、パフォーマンス指標である Stroop 課題における正解数の有意な増加を示したが (p=0.0017, 図 6A)、(B) コントロール群では有意な正解数の増加は認められなかつ

た ( $p=0.23$ , 図 6B)。

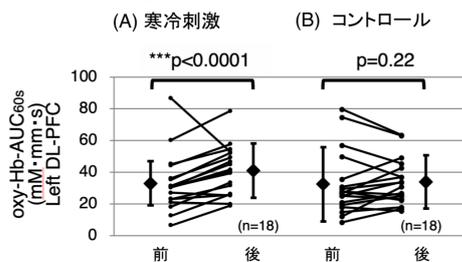


図5. 左背外側領域 (Lt.DL-PFC) における oxy-Hb-AUC60s の変化  
(A)寒冷刺激と(B)コントロール

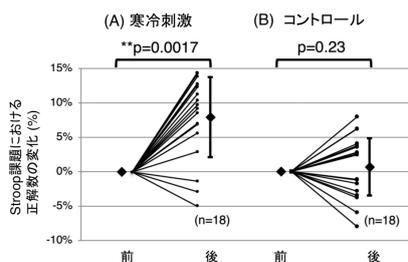


図6. Stroop課題における正解数の変化  
(A)寒冷刺激と(B)コントロール

(3) 舌筋 (舌圧) トレーニング器具の装着による大脳前頭前野の機能局在部位の活性化の解析  
大脳前頭前野の中の関心領域 (ROI) である左背外側領域 (Lt.DL-PFC) と左腹外側領域 (Lt.VL-PFC) において、舌筋 (舌圧) トレーニング器具の装着により明らかな脳血流量の増加が認められ、用量・反応関係を示した。

(4) その他の口腔機能向上プログラムによる大脳前頭前野の機能局在部位の活性化の検討

成人を対象とした(4)-1:ぶくぶくうがい (頬部の膨らませ運動)、(4)-2:タンギング (舌打ち運動)、(4)-3:構音機能訓練 (「パ・タ・カ・ラ」の発音) の口腔機能向上プログラムでは、左背外側領域 (Lt.DL-PFC) や左腹外側領域 (Lt.VL-PFC) 等の大脳前頭前野の機能局在部位には有意な活性変化は見出されなかった。

本研究で検討した (1) 歯肉マッサージプログラムは歯肉粘膜の触覚 (刺激) を介した三叉神経 [V] 活動との関連、(2) 三叉神経領域 (頬部) の寒冷刺激は頬部皮膚・口腔粘膜の寒冷刺激に伴う三叉神経 [V] 活動との関連、(3) 舌筋 (舌圧) トレーニング器具の装着は口蓋粘膜の触覚 (刺激) を介した三叉神経 [V] 活動と舌運動を伴う舌下神経 [XII] の活動との関連を示している。

これらの口腔機能向上プログラムにおける大脳前頭前野の機能局在部位の活性変化や認知・学習効率の変化 (Stroop 課題) に関する新たな知見は、系統的な脳神経 [嗅神経 (第 I 脳神経) ~ 舌下神経 (第 XII 脳神経)] の神経活動と大脳前頭前野の機能局在部位の活性機序との関連性を示す萌芽的な研究成果であり、①口腔機能向上効果プログラムが有する大脳認知機能局在部位との機能的結合のさらなる解明や②認知予防のための口腔関連刺激プログラム課題の臨床応用を進展させる上で重要な研究成果として位置づけられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Y Okura, T Rikimaru	4. 巻 5(2)
2. 論文標題 Cold Stimuli on the Cheeks Activate the Left Ventrolateral Prefrontal Cortex and Enhance Cognitive Performance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cognitive Enhancement	6. 最初と最後の頁 164-175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s41465-020-00192-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tetsuya RIKIMARU, Yoshifumi OKURA	4. 巻 44(3)
2. 論文標題 Trigeminal nerve-related cold stimuli activate the cerebral prefrontal cortex regions related to cognitive performance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Fukuoka Dent. Coll.	6. 最初と最後の頁 85-96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 力丸哲也
2. 発表標題 お口の刺激は脳への刺激
3. 学会等名 第20回福岡医療短期大学公開講座 伸ばそう健康寿命
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y Okura, T Rikimaru
2. 発表標題 Tongue muscle training elicits increased activity of the cognitive localized regions in the cerebral prefrontal cortex
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
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
研究 分 担 者	大倉 義文  (Okura Yoshifumi)  (80352293)	福岡大学・医学部・教授   (37111)	

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
---------	---------