

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03877

研究課題名(和文)咀嚼行動変容による高齢者の高次脳機能の維持・改善

研究課題名(英文) Maintenance and recovery of higher brain function by chewing behavior change in elderly

研究代表者

小野 高裕 (Ono, Takahiro)

大阪歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：30204241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、国民的課題である認知症予防対策に新しい提言を行うために、古くから言われながら学術的検証がなされ得なかった「日常生活においてよく噛むことは高次脳活動の維持・改善に有利ではないか？」という問いに対する検証を本研究の目的とした。若年成人と高齢者を被験者とし、それぞれの年齢群を、咀嚼回数計を用いた咀嚼行動変容介入を行う群とコントロール群の2つに分け、1ヶ月の介入期間前後における認知機能並びに課題中の大脳皮質活動の変化を、介入の有無群間において比較した。その結果、認知機能課題の成績には介入効果は認められなかったものの、介入群では咀嚼回数の増加に比例して前頭前野などの皮質活動の増加を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究において、咀嚼により認知機能に関連する海馬や論理的思考に関連する前頭前野の血流が増加すること、高齢者は若年者と比較して咀嚼による血流変化が大きい事が示され(Onozuka M, et al., 2008)、申請者らも経頭蓋超音波ドプラ法を用いて咀嚼時において脳循環が有意に亢進することを報告してきた(Hasegawa Y, et al., 2007)。本研究の結果より、日常的に「よく噛む」という行動が認知機能に関わる大脳皮質活動の向上に寄与するとすれば、高齢者の認知機能低下予防の手段として簡便かつ有益なものとなる可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：In order to make new proposals for dementia prevention, which is a national issue, the purpose of this research is to verify the question, "Isn't chewing well in daily life advantageous for maintaining and improving higher brain activity?". The subjects were young adults and older adults. Each age group was divided into two groups, a group that underwent a chewing behavior modification intervention using a mastication number counter and a control group. Comparisons were made on the changes in cognitive function test achievement and cerebral activity during tasks between groups. As a result, although there was no intervention effect on the performance of cognitive function test, the intervention group showed an increase in cortical activity such as the prefrontal cortex in proportion to the increase in the number of mastications.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：高次脳機能 咀嚼 行動変容 超高齢社会 認知症 ウエアラブルデバイス

1. 研究開始当初の背景

日本は、2025年には65歳以上高齢者が31%に達すると予想される超高齢化社会であり、国民生活全体を圧迫する高齢者の医療・介護費を抑制し、健康と生きがいを持った「人生100年時代」を実現するために多くの政策が展開されている。中でも認知症予防対策は最重要課題であり、2015年時点で高齢者の3人に1人が認知症あるいは軽度認知障害に該当すると試算されている(内閣府,高齢者社会白書)。認知症に対する根治的療法が確立されていない現状では、認知症の誘因となる疾患の発症予防や生活習慣の改善による一次予防が重要と考えられている。

近年、歯科医療の目的は「歯科疾患の予防」から「口腔機能の維持・改善」へとシフトし、特に高齢期における咀嚼機能の重要性が、低栄養(Wostmann et al. Weijenberg et al. Gerodontology, 2019 2008; Okada et al. Geriat Geront Int, 2010; Pedroni-Pereira at al. Appetite, 2016)、フレイル(Kamdem et al. BMC geriatrics, 2017; Iwasaki et al. Geriat Geront Int, 2018; Horibe et al. J Oral Rehabil, 2018)、認知機能低下(Kim et al. Arch Gerontol Geriatr. 2017; Tada and Miura. Arch Gerontol Geriatr. 2017; Weijenberg et al. Gerodontology, 2019)との関連において報告されている。これら疫学調査の結果に加えて、咀嚼により認知機能に関連する海馬や論理的思考に関連する前頭前野の血流が増加すること、高齢者は若年者と比較して咀嚼による血流変化が大きい事が示され(Onozuka M, et al. Novel Trends in Brain Science, 2008)申請者らも経頭蓋超音波ドプラ法を用いて咀嚼時において脳循環が有意に亢進すること(Hasegawa Y, et al. J Dent Res, 2007)を報告してきた。

こうした背景から、歯科医学ならびに歯科医療の観点に立ち、国民的課題である認知症予防対策に新しい提言を行うために、古くから言われながら学術的検証がなされなかった「日常生活においてよく噛むことは高次脳活動の維持・改善に有利ではないか?」と言う本質的な問いに対する検証を本研究の目的とした。具体的な検証仮説は以下の2点である。

2. 研究の目的

本申請課題は「咀嚼行動の変容によって高齢者の高次脳活動に変化が生じるか」を明らかにすることを最終目標とし、以下の2段階に分けて研究を実施する。

- 健常若年者を対象とした食生活習慣の変容が脳皮質活動に与える影響
- 健常高齢者を対象とした食生活習慣の変容が脳皮質活動に与える影響

3. 研究の方法

研究実施に先立ち、新潟大学研究等倫理審査委員会での承認を得た(承認番号2020-0478)。若年者・高齢者それぞれに実験を行い、研究のデザインは前向き縦断研究、ランダム化比較試験とした。また、UMIN-CTRに登録した(UMIN000044280)。

1) 研究の対象者と割付

被験者は、若年者対象:20-35歳の右利きの健常有歯顎者41名(男性20名、女性21名、平均年齢24.0歳)、高齢者対象:65歳以上の右利きであり、日常生活の食事が問題無い者50名(男性25名、女性25名、平均年齢71.7歳)。被験者の募集は、学内掲示または新聞広告を用いた。

被験者の包含基準は、若年者高齢者ともに、咀嚼時に痛みが無く日常的に食事をするのに問題がなく、スマートフォンを操作できる、右利きのものとした。研究対象者に対して研究開始前に、書面および口頭で研究の概要説明を行い、書面による同意を得たもののみを対象とした。その後、ランダム化比較試験の自動割付ソフト ムジンワリ®を用いて、対象者の割付を、介入・対照の2群かつ性別(男・女)が均等になるように予め設定した上で実施した。

2) 実験プロトコールと計測項目

研究は、初回評価と初回から4~5週間(28-35日後)の間に2回目評価との、計2回実施した。

右図に実験の流れを示す。介入群は、約30日間の間に食事をする際にはbitescanを使用するように指導し、一日の食事回数を記録するように指示した。対照群は特別な指示をしなかった。

また、皮質活動記録を除いた項目を、2回目計測から3ヶ月後に再度計測した。



図 実験プロトコール

患者基本情報の取得: 年齢、性別、

体組成計測。現病歴、既往歴、内服薬を記載する問診票に記入いただいた。

認知機能の評価：認知機能評価ツール(CogEvo®)を用いて認知機能評価を行った。認知機能低下は、記憶力、注意力、計画力からはじまり、さらに認知機能低下が進むと空間認識力や時間の見当識などが影響を受けることがわかっており、本プログラムは、認知機能を「見当識」「注意力」「記憶力」「計画力」「空間認識力」の5側面に分類し、それぞれのゲームを実施することで評価するものである。

咀嚼運動の評価：咀嚼課題は、おにぎり 100 グラムを自由に咀嚼し嚥下した。一連の咀嚼行動を bitescan® (SHARP 社製) を用いて計測した。bitescan は、被験者の右耳に bitescan を装着し、bitescan とスマートフォンアプリケーションを bluetooth 接続する。咀嚼回数、取り込み回数、一口当たりの咀嚼回数、摂取時間、咀嚼スピードは、スマートフォン端末に記録保存した。

口腔機能の評価：口腔内診査より歯数、咬合力および咀嚼能力を、プレスケールおよびグミゼリーを用いた咀嚼能力を実施した。

課題時の皮質活動の記録：functional NIRS (以下, fNIRS) による脳機能イメージング法にて、認知機能に関わる部位および咀嚼行動に関わる部位の脳血流変化を記録した。血流は、48 チャンネルのプロープを左右半球対称に配置した(右図)。すべての課題前と課題後にチャンネル位置をデジタイズし、脳座標を取得し、標準脳座標系上に血流変化を再現した。

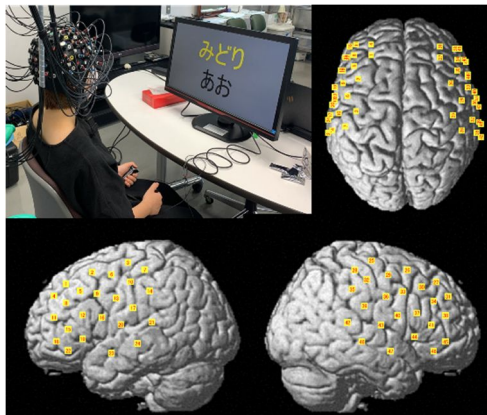


図 実験風景とチャンネル配置位置

3) 皮質活動記録時の課題

いずれの課題についても、被験者前に設置した PC モニターに表示し、指示に従って課題を遂行するように予め説明した。またそれぞれの課題開始直前に、pc 操作について説明・練習を行い、十分実施できることを確認した上で計測を行った。

(1) 認知課題

認知課題は、カラーストループおよび n-back 課題を用いた。左手右手それぞれにボタンを持ち、○ (正解) は左手、× (不正解) は右手ボタンをそれぞれ押すように指示した。また、回答速度は速ければ速いほど良いことを予め伝えた。

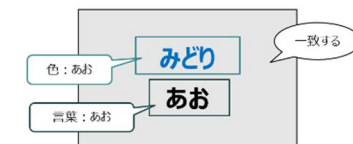
カラーストループは、画面上に表示される上段の文字の色と下段の言葉の意味が一致するかしないかを回答する認知課題である(右図上)。10 問連続出題、休憩を 1 セットとし、5 セット実施した。

n-back 課題は、画面に表示されるアルファベットを順番に記憶する。3 文字目より、画面に表示されている文字が 2 つ前の文字に一致するか否かを回答する(右図下)。10 問連続出題、休憩を 1 セットとし、5 セット実施した。

(2) ガム咀嚼

ガムは、無味無臭のガム(サリバガム, ロッテ社)とした。咀嚼と安静を 15 秒ずつ交互に行う課題とし、左右それぞれ 3 回ずつ咀嚼した。咀嚼はメトロノーム音に合わせて一定速度(0.8 秒に 1 回噛む)で、左右交互にモニターに表示される咀嚼側でガム咀嚼を行った。ガムは咀嚼開始直前に被験者の口腔内に挿入した。

□ カラーストループ課題
画面上に表示される「上段の文字の色」と「下段の言葉の意味」が一致するかしないかを回答する認知課題



□ 2back課題
画面の真ん中に表示される文字を順番に記憶し、その時に画面に表示されている文字と 2 個前に表示された文字が一致するかしないかを回答する認知課題

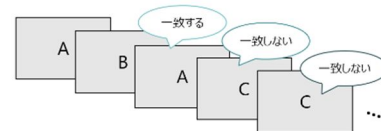


図 認知課題(カラーストループと n-back)

4) データの解析

おにぎり(100g) 摂取時の咀嚼回数の変化量を各群 1 標本 t 検定により比較した。

fNIRS のデータは、oxy-Hb データを用いて一般線形モデル (GLM) 分析を行った。咀嚼時の咀嚼筋活動などの全身反応は血流動態分離法(Yamada et al. (2012) PLOS ONE, 7(11), e50271) を用いて除去した。各チャンネルのモデル関数の係数であるベータ値を算出し、補間することで各被験者の皮質活動マップを決定し、NIRS-SPM12 ソフトウェア(Ye, J. C et al. (2009). Neuroimage)を用いて、課題時の皮質活動マップを用いた群間 2 標本 t 検定を実施した。

介入前後・被験者間(介入群 vs 対照群), について, 2 元配置分散分析を用いて検討を行った。有意確率は 5% に設定した。

4. 研究成果

1) 体組成および咀嚼行動の変容について

ベースラインと 2 回目の評価で、どちらのグループでも身体組成に有意な差は認められなかった。高齢者では、咀嚼回数と食事時間が有意に増加したのは、高齢者では介入群のみであった。第 2 回評価では、両年齢群とも咀嚼回数と食事時間の増加が見られたが、咀嚼行動の変化は高

高齢者の方が顕著で、介入後は食事時間 ($p<0.001$)、咀嚼回数 ($p=0.017$) が有意に増加した。また、介入群における咀嚼回数の増加は、bitescan 使用中止後、少なくとも 3 ヶ月間維持された。食べ物をより多く噛むという習慣を、若年者と高齢者ともに身につけることができた。

2) 認知機能の変化について

Cogevo による認知機能のプランニングテストでは、両年齢群とも 2 回目以降に高い値を示した ($p<0.001$)。また、記憶力について、若年層では 1 回目と 2 回目との間に有意差はなかったが、高齢者では介入群が対照群より有意に高く、1 回目より 2 回目が上昇しており、主効果および咬合作用項すべてにおいて有意差を認めた。その他の認知機能評価項目については、若年層、高齢者ともに 2 回目の評価点が 1 回目の評価点より高かったが、介入の効果は明らかにされなかった。

3) 脳神経活動の変化について

ガム咀嚼課題中の皮質活動は、実験初日の対照群と介入群で同等であった(補正なし、 $p<0.05$)。1 ヶ月間の介入により、両側背外側前頭前野 (DLPFC) と運動前野の咀嚼関連皮質活動は、対照群に比べ増強した(補正なし、 $p<0.05$)。さらに相関分析の結果、介入後の食物摂取課題でより多くの咀嚼ストロークを得た介入群の参加者は、介入後のガム咀嚼課題において、前運動野と DLPFC でより活動の増加を示した ($p<0.05$)。

若年者は、bitescan を用いた介入によりガム咀嚼課題中に DLPFC や運動前野において活動量が高く、介入による咀嚼増加量が大い被験者ほど、これらの部位における活動も大きかった。咀嚼の習慣づけは、咀嚼中の口腔運動や咀嚼感覚への注意を増加させたと考えられる。一方、高齢者では介入による咀嚼回数の増加は咀嚼時における縁上回の活動量増加と関連していた。縁上回は、多感覚統合に關与する頭頂葉領域であり、空間認知能力などの向上に寄与する可能性があることが示唆された。

現在、昨年度まで得た実験結果について、解析を進めており、今後論文として発表する予定である。

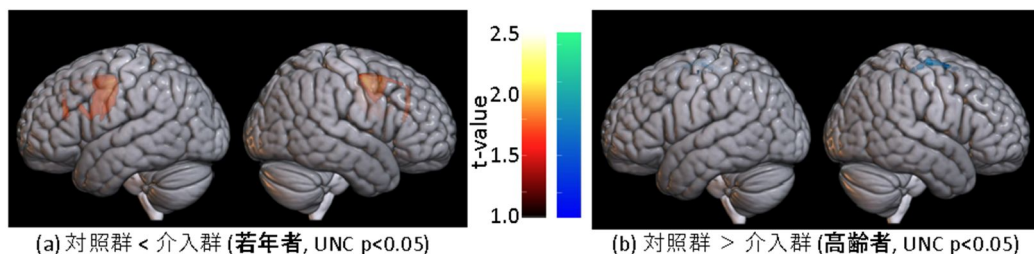


図 2 回目評価時のガム咀嚼中の脳活動(群間 2 標本 t 検定) 介入前は両群に差なし

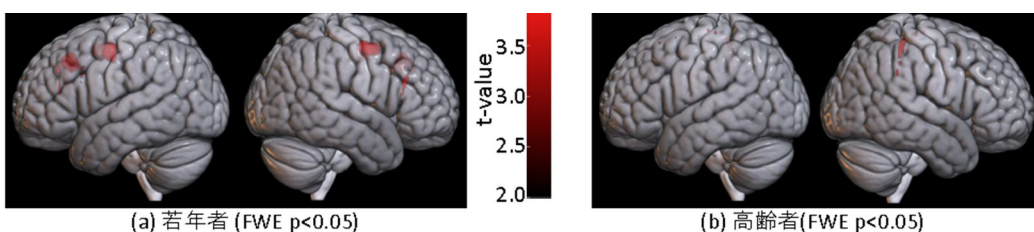


図 おにぎり咀嚼回数増加率とガム咀嚼中の脳活動とに相関する部位

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長谷川陽子
2. 発表標題 咀嚼研究の最新像 「咀嚼と脳機能 たべることが脳にもたらす変化」
3. 学会等名 日本老年歯科医学会第33回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎透奈, 竹原 遼, 鈴木達也, 嶋田総太郎, 長谷川陽子, 吉村将悟, サンタマリア マリアテリース, 堀 一浩, 山村健介, 小野高裕, 小野弓絵
2. 発表標題 意図的に噛むことの習慣化による咀嚼に関連する前頭前野の活動の促進
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎透奈, 竹原 遼, 嶋田総太郎, 長谷川陽子, 吉村将悟, サンタマリア マリアテリース, 山村健介, 小野高裕, 小野弓絵
2. 発表標題 Evaluation of systemic artifact removal methods for functional near-infrared spectroscopy signals
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎透奈, 鈴木達也, 長谷川陽子, 吉村将悟, サンタマリア マリアテリース, 堀 一浩, 山村健介, 小野高裕, 小野弓絵
2. 発表標題 咀嚼行動の変容による認知機能と脳活動パターンの変化
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第68回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木達也, 宮崎透奈, 長谷川陽子, 吉村将悟, サンタマリア マリアテリース, 堀 一浩, 山村健介, 小野高裕, 小野弓絵
2. 発表標題 近赤外分光法を用いたガム咀嚼課題中の脳血流計測および皮膚血流ノイズ除去手法の評価
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第68回学術大会
4. 発表年 2022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	小野 弓絵 (Ono Yumie) (10360207)	明治大学・理工学部・専任教授 (32682)	
研究分担者	長谷川 陽子 (Hasegawa Yoko) (60432457)	新潟大学・医歯学総合病院・講師 (13101)	
研究分担者	堀 一浩 (Hori Kazuhiro) (70379080)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	山村 健介 (Yamamura Kensuke) (90272822)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	村上 和裕 (Murakami Kazuhiro) (60804490)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	

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