

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 24 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390562

研究課題名（和文） 口腔ケアによる高齢者の認知脳機能回路の賦活と再生

研究課題名（英文） Oral care-induced activation and reproduction of the functional brain cognitive circuit in the elderly

研究代表者

小野塚実（ONOZUKA MINORU）

神奈川歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：90084780

研究成果の概要（和文）：高齢者の認知機能向上に「口腔ケア」を活用するために、ヒトの脳機能計測により口腔ケアを施した場合と施さない場合の前頭前野の活動を検討した。高齢者において、2種類の神経認知検査（MMSEとかな拾いテスト）を行った時、両検査の正答率は口腔ケアを行うことにより高まることがわかった。さらに、口腔ケアにより、かな拾いテスト遂行時の前頭前野の賦活化が増強されることから、口腔ケアは前頭前野を介して認知機能を向上する有力なツールであることが見出された。

研究成果の概要（英文）：We used neurocognitive tests, mini-mental status examination (MMSE) and Kana-hiroi test (KT), to investigate how oral care increases cognitive function in the elderly. Analysis using MMSE and KT revealed that oral care causes the correct answer rate in both tests, when compared with that in the absence of oral care. Furthermore, since oral care increases BOLD signals in the prefrontal cortex during KT performance, this care may be useful tool for enhancing cognitive function in the elderly via activation of the prefrontal cortex.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	9,400,000	2,820,000	12,220,000
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2011年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯科学

キーワード：口腔ケア、認知記憶、前頭前野、MMSE、かな拾いテスト、fMRI、NIRS

1. 研究開始当初の背景

2006年介護保険法の改正施行により、介護予防プログラムに口腔ケアが新設され、新介護予防給付としてその適用を受けた。口腔ケアは、“口腔の疾病予防、健康保持増進、リハビリテーションにより、QOLの向上を目指した科学・技術である”と定義（鈴木ら、高齢者のためのトータル口腔ケア、医歯薬出版

2003）されている。具体的には、フッ素塗布、ブラッシング、うがい、清拭、義歯の保管や手入れ、摂食嚥下リハビリテーション、食介護、マッサージ、舌苔や口腔乾燥への対応などであるが、この保険制度の施行以来、医師、歯科医師、看護師、歯科衛生士などによる口腔ケアへの積極的な取り組みにより、今や口腔ケアは口腔の疾患予防だけでなく、誤嚥性

肺炎の予防 (Sasaki et al., Intern Med 36: 851-5, 1997; Yoneyama et al., Lancet 354: 515, 1999, Am Geriatr Soc 50: 430-3, 2002)、QOLの向上 (Astrom et al., Eur J Oral Sci 1014: 115-21, 2006; Montandon et al., J Dent Educ 70: 1261-2, 2006)、さらにADLの改善 (Watando et al., Chest 126: 1066-70, 2004) など全身的にもきわめて有用であることがわかってきた。

一方近年、健常な高齢者と認知症 (軽度の認知症疾患およびアルツハイマー病) に陥った患者にブラッシングを適用することにより、認知レベルの向上が認められることが報告された (Wu et al., Am J Public Health 97: 2216-21, 2007)。また fMRI を用いた研究において、Heunincks et al. (J Neurosci 25: 6787-96, 2005) は高齢者の認知行動を増強させるためには脳に感覚情報を入力させることが重要であることを指摘した。さらに Miyamoto et al. (Cereb Cortex 16: 6669-75, 2006) は同様の方法を用い、歯牙、舌、口唇などの口腔器官からの感覚情報は階層的に一次体性感覚野に入力し、その representation は Penfield による古典的な “homunculus” (Penfield and Raussen, The Cerebral Cortex, Macmillan, 1952) に一致することを見出した。我々はこれまでに fMRI を用い、高齢者がガムチューイングを行うことにより、体性感覚野、運動野、補足運動野、島、小脳などの感覚系や運動系だけでなく、思考、計画、学習、創造、意欲、情操、注意などの高次元の内容を処理する働きが集中している前頭連合野 (とくに前頭前野) の神経活動が増強されることを、世界に先駆けて発見し (Onozuka et al., J Dent Res 82: 657-60, 2003; Hirano et al., Neurosci Lett 436: 189-92, 2008)、多くの関心を得てきた。

さらについて最近、ブラッシングにより前頭前野を含め咀嚼時の脳賦活と類似したパターンが惹起され (図 2)、ブラッシング刺激による情報は一次感覚領野に入力し、その後連合野で統合され、認知機能発現に最も重要な前頭前野の神経活動を高めることが強く示唆された。今後はブラッシング刺激による高齢者の認知機能増進を目指した神経科学的解明が必須であり、しかも生きている脳の認知機能と前頭前野活動を直接結びつけシステム的に研究する必要がある。これを可能にするのは、神経認知検査と非侵襲的な先端医療技術 (fMRI と光トポグラフィ) を併用した研究である。

2. 研究の目的

本研究は高齢者ボランティア (60-75 歳) を用い、3 ヶ年計画で行った。

初年度では、社会活動を営んでいるか或いは家庭で健常生活している高齢者ボラン

ティアに Mini-Mental-State Examination

(MMSE ; 国際的に使用されている認知検査) 及びかな拾いテスト (わが国で近年広く使われるようになった認知検査) をブラッシングしないときとブラッシングした直後に実施し、高齢健常者の認知機能に及ぼすブラッシングの効果を定量解析した。

2 年目は、老人保健施設に収容されている高齢者 (寝たきり老人を含む) を対象に同様の実験を行い、施設高齢者の認知機能に及ぼすブラッシングの効果を検索した。そして、認知機能に及ぼすブラッシングの効果が健常者と寝たきり患者で違いが認められるか解析した。

最終年度では、初年度と 2 年目に使用したボランティアの中から MR 装置に入ることが可能な者を無作為に選択し、fMRI と光トポグラフィを用い、ブラッシング時の前頭前野の fMRI シグナル (blood oxygenation level-dependent シグナル) 及びヘモグロビン濃度変化を計測した。そして、2 種類の認知評価テストにおけるブラッシング効果と前頭前野における両シグナルに対するブラッシング効果に相関が見られるかを評価した。

3. 研究の方法

本研究目的を達成するために、2 種類の神経認知検査 (MMSE、かな拾いテスト) 及び fMRI と光トポグラフィを用い、ブラッシングによる認知スコアの解析ならびに前頭前野の機能マッピングとその定量分析を行い、ブラッシング刺激による高齢者の認知機能の維持と再生をアプローチし、高齢者の認知症の先延ばしに対するブラッシングの有用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だけでなく、木沢記念病院 (附属老人保健施設と独立行政法人自動車事故対策機構 (NSAVA) 中部療護センターを含む) (美濃加茂市) の医師を含む医療スタッフ (研究協力者)、及び下有知歯科診療所 (関市) スタッフの全面協力を得て遂行した。本研究の如くヒトボランティア (介護を要するボランティアを含む) を認知心理学的検索及び先端医療技術 (fMRI、光トポグラフィ) の実験に適用する場合、常に不慮の事故に備えた体制で実験を行う必要があるため、病院スタッフとの連携体制を常に心がけた。

ボランティア: 咬合咀嚼状態が正常 (正常でない場合適宜治療) な高齢者ボランティア (60~75 歳) に対し、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。

ブラッシングの実施: ブラッシングで使用する歯ブラシはボランティアが日常生活で使用しているものを用い、ブラッシング方法はボランティアが日常的に行っている通り

に行ってもらった。

神経認知検査：神経認知検査はブラッシングしないときとブラッシングした直後に実施し、MMSE とかな拾いテストの2種類を用いて行った。

fMRI 法を用いた実験：ボランティアは MR 装置に入ることが可能な者を選出し、ブラッシング前後の前頭前野の fMRI シグナルを計測した。そして、2 種類の認知機能検査におけるブラッシング効果と前頭前野におけるシグナル強度に対するブラッシング効果に相関が見られるかを検証した。

光トポグラフィを用いた実験：ボランティアは fMRI 実験に供したものと同様の者を用いた。そして、2 種類の認知評価検査におけるブラッシング効果と前頭前野におけるヘモグロビン濃度に対するブラッシング効果に相関が見られるかを評価した。

これらのデータを検討し、高齢者の認知機能におけるブラッシング（口腔ケア）の神経科学的意義と「口腔ケア」のガイドラインの策定に貢献できるかを考察した。

4. 研究成果

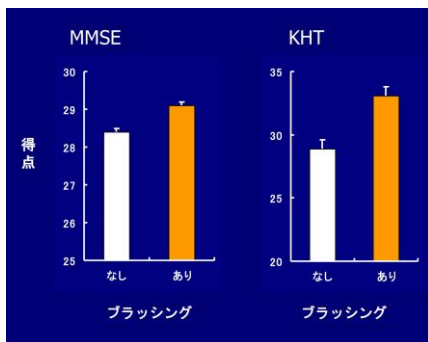


図1 MMSE とかな拾いテスト (KHT) のスコアに及ぼすブラッシングの効果

ブラッシングを行ったときと行わなかったときの神経認知テストの正答率 (スコア) を調べた結果、MMSE およびかな拾いテストの両者ともブラッシングによってスコアの上昇が認められた (図1)。MMSE におけるスコアはブラッシングをしなかった場合が 28.4 ± 0.12 点、ブラッシングをした場合が 29.1 ± 0.08 点であり、スコア間に有意な差が認められた ($t = 6.73$, $p < 0.01$)。他方のかな拾いテストについては、ブラッシングをしなかった場合とブラッシングをした場合のスコアがそれぞれ 28.9 ± 0.77 点、 33.1 ± 0.67 点であった ($t = 15.17$, $p < 0.01$)。また、各認知神経科学的テストにおけるスコアと被験者の年齢との関係を検索し、二元配置分散分析を行った結果、MMSE とかな拾いテストにおいて年齢が高くなるほどブラッシングによるスコアの上昇効果が増強された

($p < 0.01$)。

かな拾いテストの提示による脳賦活がブラッシングにより増強された部位を同定するために、76 歳以上の被験者を対象として、撮像した脳機能画像に対して、ブラッシングをした場合の BOLD シグナル強度から、ブラッシングをしなかった場合の BOLD シグナル強度を引き算し、その結果、残存した画素を 3D-T1 強調画像上にスーパーインポーズさせ、ブラッシングによって増強される脳部位を抽出したところ、右側前頭前野に著明な BOLD シグナルの上昇が認められることがわかった (図2)。

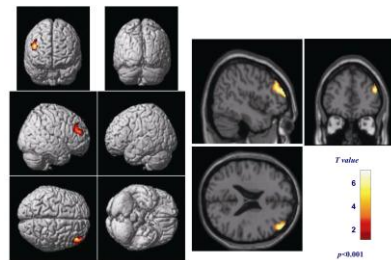


図2 かな拾いテストによる前頭前野の賦活化に及ぼすブラッシングの効果。マップ上のカラー部位は前頭前野の位置を示している。

最も高値を示した領域は、Talairach 座標の $47 \times 32 \times 20$ [X x Y x Z] に照合したとき ($t = 3.96$)、Brodmann の第 46 野に相当していた。従って、口腔ケアは前頭前野を介して認知機能を向上する有力なツールであることが見出された。

これらの成果は Journal of Oral Rehabilitation や「噛むチカラで脳を守る」などの国際雑誌や書籍へ発表したほか、脳神経科学関連の学会で発表した。

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 35 件)

- ① Miyake S, Yoshikawa G, Yamada K, Sasaguri K, Yamamoto T, Onozuka M, Sato S, Chewing ameliorates stress-induced suppression of spatial memory by increasing glucocorticoid receptor expression in the hippocampus, Brain Res 1446: 34-9, 2012 査読有

- ② Ohno A, Yoshino F, Yoshida A, Hori N, Ono Y, Kimoto K, Onozuka M, Lee MC, Soft-food diet induces oxidative stress in the rat brain, *Neurosci Lett* 508: 42-6, 2011 査読有
- ③ Koizumi S, Minamisawa S, Sasaguri K, Onozuka M, Sato S, Ono Y, Chewing reduces sympathetic nervous response to stress and prevents poststress arrhythmias in rats, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H1551-8, 2011 査読有
- ④ Tachibana A, Noah JA, Bronner S, Ono Y, Onozuka M, Parietal and temporal activity during a multimodal dance video game; a fMRI study, *Neurosci Lett* 503: 125-30, 2011 査読有
- ⑤ Chen Huayue, Washimi Y, Kubo K, Onozuka M, Gender-related changes in three-dimensional microstructure of trabecular bone at the human proximal tibia with aging, *Histol Histopathol* 26: 563-70, 2011 査読有
- ⑥ Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, Kondo H, Mizuno N, Kawada H, Shiratori Y, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT, Gadoxetate disodium-enhanced MR imaging: Differentiation between early-enhancing non-tumorous lesions and hypervascular hepatocellular carcinomas, *Eur J Radiol* 79: 108-12, 2011 査読有
- ⑦ Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT, Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging-preliminary observations, *Radiology* 259: 142-50, 2011 査読有
- ⑧ Goshima S, Goshima S, Kanematsu M, Nishibori H, Sakurai K, Miyazawa D, Watanabe H, Kondo H, Shiratori Y, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT, CT of the pancreas: comparison of anatomic structure depiction, image quality, and radiation exposure between 320-detector volumetric images and 64-detector helical images, *Radiology* 260: 139-47, 2011 査読有
- ⑨ Kimoto K, Ono Y, Tachibana A, Hirano Y, Otsuka T, Ohno A, Obata T, Onozuka M. Chewing-induced regional brain activity in edentulous patients who received mandibular implant-supported overdentures: a preliminary report. *J Prosthodont Res.* 55: 89-97, 2011 査読有
- ⑩ Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, Watanabe H, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT, Aortic and hepatic enhancement at multidetector CT: Evaluation of optimal iodine dose determined by lean body weight, *Eur J Radio* 80: e273-7, 2011 査読有
- ⑪ Tsugi Y, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Yokoyama R, Miyoshi T, Onozuka M, Moriyama N, Bae KT, Abdominal vascular and visceral parenchymal contrast enhancement in MDCT: Effects of injection duration, *Eur J Radiol* 80: 259-64, 2010 査読有
- ⑫ Yamashita A, Kunimatsu T, Yamada K, Kojo A, Yamamoto T, Sato S, Onozuka M, Hypothermic and normothermic ischemia-reperfusion activate microglia differently in hippocampal formation, *Arch Histol Cytol* 73: 73-80, 2010 査読有
- ⑬ Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, Kondo H, Shiratori Y, Onozuka M, Moriyama N, Hepatic hemangioma and metastasis: differentiation with gadoxetate disodium-enhanced 3-T MRI, *Am J Roentgenol* 195: 941-6, 2010 査読有
- ⑭ Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, Tomita Y, Kim MJ, Moriyama N, Onozuka M, Shiratori Y, Bae KT, Body size indexes for optimizing iodine dose for aortic and hepatic enhancement at multidetector CT: comparison of total body weight, lean body weight, and blood volume, *Radiology* 254: 163-9, 2010 査読有
- ⑮ Ono Y, Yamamoto T, Kubo K, Onozuka M, Occlusal and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction, *Oral Rehabil* 37: 624-40, 2010 査読有

- ⑬ Kato K, Ono Y, Kubo K, Sasaguri K, Watanabe K, Onozuka M, Sato S, Occlusal disharmony suppresses long-term potentiation in the rat hippocampal CA1 region, J Stomat Occ Med 3: 71-5, 2010 査読有
- ⑭ Takahashi T, Shirasu M, Shirasu M, Kubo K, Onozuka M, Sato S, Itoh K, Nakamura H, The locus coeruleus projects to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats, Neurosci Res 68: 103-6, 2010 査読有
- ⑮ Iwamoto M, Taguchi C, Sasaguri K, Kubo K, Horie H, Yamamoto T, Onozuka M, Sato S, Kadoya T, The galectin-1 level in serum as a novel marker for stress, Glycoconj J 27: 419-25, 2010 査読有
- ⑯ Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, Tomita Y, Kim MJ, Moriyama N, Onozuka M, Shiratori Y, Bae KT, Body size indexes for optimizing iodine dose for aortic and hepatic enhancement at multidetector CT: comparison of total body weight, lean body weight, and blood volume, Radiology 254: 163-9, 2009 査読有
- ⑰ Kubo KY, Ono Y, Yamamoto T, Nagatsu I, Karasawa N, Onozuka M, Occlusal disharmony and cognitive function. Biogenic Amines 23: 115-133, 2009 査読有

[学会発表] (計 10 件)

- ① 川本翔一, 川畑政綱, 木本克彦, 小野塚實, 小野弓絵, 咀嚼はワーキングメモリ課題遂行時の前頭前野と上側頭回の活動を促進する. 日本補綴歯科学会西関東支部会, 2012. 1. 8, 横浜
- ② Kawamoto S, Kawahata M, Onozuka M, Kimoto K, Ono Y, Chewing accelerates working memory acquisition in the prefrontal cortex and superior temporal gyrus. Society for Neuroscience, 2011. 11. 12, Washington, DC
- ③ Ono Y, Kimoto K, Tachibana A, Hirano Y, Otsuka T, Ohno A, Obata T, Onozuka M, Restoration of occlusion with implant-supported overdentures normalizes chewing-induced regional

brain activity in edentulous patients. Society for Neuroscience, 2011. 11. 13, Washington, DC

- ④ Kawahata M, Y Ono, Ohno A, Kawamoto S, Kimoto K, Onozuka M: Reduced mastication accelerates impairment of the hippocampal-dependent spatial learning ability of SAMP8 mice. Society for Neuroscience, 2011. 11. 14, Washington, DC
- ⑤ 川本 翔一, 川畑政綱, 木本克彦, 小野塚實, 小野弓絵, 咀嚼は短期記憶課題遂行時の前頭前野活動を促進する: 光トポグラフィーによる検討, 第 34 回日本神経科学学会, 2011. 9. 17, 横浜,
- ⑥ 水野潤造, 丹羽政美, 久保金弥, 湯山徳行, 小野塚實, ストレスの緩和に及ぼすチューニングの効果-fMRI による研究. 第 34 回日本神経科学学会, 2011. 9. 17, 横浜
- ⑦ 川本翔一, 小野弓絵, 川畑政綱, 木本克彦, 小野塚實, 認知記憶課題遂行に伴う前頭前野活動の咀嚼刺激による促進. 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2011. 9. 2, 京都
- ⑧ Koizumi S, Ono Y, Sasaguri K, Sato S, Onozuka M, Chewing ameliorates sympathetic nervous response to stress and prevents arrhythmias. 88th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, 2010. 7. 16, Barcelona
- ⑨ Ono Y, Fukui M, Koizumi S, Kawahata M, Onozuka M, Chewing counteracts stress-induced anxiety-like behavior by activating the dopaminergic system. 88th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research. 2010 7. 16, Barcelona
- ⑩ Ono Y, Lin HC, Chen HH, Tzen KY, Onozuka M, Yen CT, FDG-PET imaging of the rat hypothalamus during stress-coping. Society for Neuroscience 40th Annual Meeting. 2010. 11. 15, San Diego

[図書] (計 4 件)

- ① 小野塚實, 噛むチカラで脳を守る、健康と良い友だち社、2009

- ② 小野塚實、噛むチカラで肥満を防ぐ、健康と良い友だち社、2010
- ③ 小野塚實、噛むチカラでストレスに勝つ、健康と良い友だち社、2011
- ④ 小野塚實、噛めば脳が若返る、PHP 研究所、2011

[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)

神奈川歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：90084780

(2) 研究分担者

兼松 雅之 (KANEMATSU MASAYUKI)

岐阜大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40252134

富田 美穂子 (TOMIDA MIHOKO)

松本歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：00366329

久保 金弥 (KUBO KIN-YA)

星城大学・リハビリテーション学部・教授

研究者番号：00329492