

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：32682

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870802

研究課題名(和文) 認知機能の向上を目指した咬合治療論の確立：皮質間機能回路解析による研究

研究課題名(英文) Prosthodontic treatment for maintenance of cognitive function in elderly population: a cortical connectivity study

研究代表者

小野 弓絵 (Ono, Yumie)

明治大学・理工学部・准教授

研究者番号：10360207

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：下顎にインプラントを埋入し、その上に義歯を装着することで咀嚼しやすさが向上するとされるインプラントオーバーデンチャー(IOD)治療の前後において、咀嚼時の感覚運動野ならびに前頭前野活動の活動パターンが、有歯顎者の活動パターンに近づくことが示された。また前頭前野では、IOD治療前では運動の計画をつかさどる前頭極が活動し不安定な顎位を意識的に制御しようとする脳活動が示唆されたが、治療後では前頭前野背外側部に活動の中心が移動し、口腔内感覚に対する認知活動が自動的かつ円滑に行われるようになるという皮質間機能回路の変化が示された。脳機能計測による、補綴治療の適切さの定量評価が可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Implant-supported overdentures (IOD) can expect significant improvements in oral functional status and quality of life of edentulous patients. We used functional brain imaging to investigate the change in brain regional activity during gum chewing and/or cognitive task when edentulous subjects switched from mandibular complete dentures (CD) to IOD. CD treatment altered the chewing-induced regional brain activity from those obtained from dentate age-matched participants, possibly due to the denture mobility and the change of general oral condition. IOD treatment returned the chewing-induced regional brain activity to the pattern similar to the dentate participants. The significant change with IOD was found as decreased activity in the frontal pole (FP) area and increased activity in the dorsolateral prefrontal cortex. Suppressed activity in FP after IOD treatment may reflect the improved mood with chewing, such as easiness and comfort.

研究分野：機能系基礎歯科学

キーワード：NIRS 機能的結合 咬合 認知

### 1. 研究開始当初の背景

急速に超高齢化した我が国は今や 65 歳以上の高齢者が人口の 25% 超となった。認知症患者数も今後飛躍的に増加することが見込まれ、患者の家族や介護者を含めると 1,000 万人以上の国民が直接的・間接的に認知症問題と向き合わざるを得ない状況にある。現代の医療において認知症は不治の病であり、認知症をいかに進行させずに維持するか、あるいは認知症を発症しないような生活習慣を高齢者の生活の中にどのように導入していくかが重要な課題となっている。こうした社会状況のもと、我々を含む内外の歯科医学研究グループが、「噛むこと(咀嚼刺激)」が高齢者の認知機能を向上させることを明らかにしてきた。このことは、よい噛み合わせを与える歯科治療が認知症対策の一助となる可能性を示している。

しかし臨床の現場では、様々な生活習慣や口腔内環境をもつ患者に対して、噛み合わせを正常化するための多種多様な補綴治療が行われている。「認知機能の維持と向上」を目的とした歯科治療を実現するためには、治療後の噛みやすさに大きく影響する補綴手法の違いが認知機能増強に及ぼす影響を定量的に解明する必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、咬み合わせ治療が認知機能を改善する神経科学的なエビデンスを創出し、認知機能の維持・向上を目的とした補綴治療の方法論に展開する基盤を確立するための以下の研究を行った。

(1) 認知課題遂行中の皮質間ネットワーク活動の可視化：非侵襲脳機能計測装置である近赤外分光法(NIRS)と脳波の同時計測により、噛み合わせ治療の前後で、認知活動に関わる複数的大脑皮質活動の機能的結合性(活動の同期性)の強度を認知脳活動指標として抽出し、これらが咀嚼刺激によって向上する割合と、課題の正答率などの行動指標、咬合力など従来の咬合検査指標との関連性を解明する(図1)。

(2) 噛み合わせ治療の方針が認知機能の向上に与える影響の解明：総義歯、ブリッジ、およびインプラント症例における認知脳活動指標の変化を統計的に比較し、認知機能を可塑的に変化させる噛み合わせ治療の因子を明らかにする。

(3) 咀嚼刺激と認知機能とをつなぐ神経活動のクロストークの解明：噛み合わせの適合性に相関して変化する認知活動関連の皮質部位・皮質間回路の同定により、咀嚼感覚を伝達する三叉神経経路とのクロストークを明らかにする。

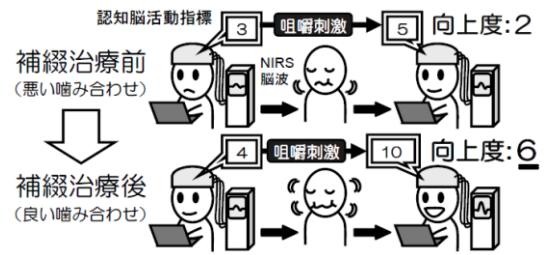


図1 補綴治療効果の脳機能計測による解明(モデル図)

### 3. 研究の方法

総義歯、インプラント、ブリッジによる噛み合わせ治療を受ける患者ボランティアを対象とし、治療の前後において認知課題遂行に伴う脳活動を NIRS と脳波の同時計測、ならびに fMRI を用いて測定した。これらの脳機能計測結果により認知脳活動に関わる皮質部位を同定し、脳波からその皮質部位間の機能的結合性の強度を検出して認知活動の円滑性の定量的な指標とすることを目指した。咬合力など従来の咬合指標の治療前後での変化もあわせて、認知機能の維持・改善を目的とした噛み合わせ治療の指針について検討を行った。

### 4. 研究成果

初年度は脳機能計測実験を行い、咬合刺激に関する認知機能を同定する解析手法の開発を中心に研究を進めた。実験では視覚認知課題中の脳活動を前頭葉ならびに後頭葉からの NIRS 計測により検出し、咬合咀嚼刺激を与えた場合と与えない場合における皮質間機能的結合性の有無を Phase Locking Value (PLV) により評価する手法の開発を行った。PLV はこれまで脳波や脳磁図データにおいて、認知課題遂行に伴う皮質間連絡の解析手法として提案されてきた統計的手法であるが、この PLV が NIRS データにも適用できることを、シミュレーションならびに実データ解析を用いて明らかにした(NIRS-PLV)。その結果、視覚的な認知課題への注意が高まっている場合には、注意が引き起こされない場合に比べ、トップダウン的に注意を引き起こす前頭前野背外側部と、対側の周辺視覚野(V2/V3)との位相同期が有意に亢進する(皮質活動間の位相同期が高まる)ことが示された。また、咀嚼刺激を行った際にはこの位相同期関係が変調することも示された。咀嚼刺激による認知脳活動の変調を評価する手法が確立できたといえる。

次年度(最終年度)では 64-79 歳の無歯顎(上下総義歯)被験者を対象とし、前年度に開発した認知脳活動の変調を評価する手法を適用して下顎インプラントオーバーデンチャー(IOD)治療を行う前後での脳活動変化の検討を主に行った。IOD 治療により脳認知機能への寄与が見込まれる 2 つの知見を得た(図2参照)。(1)咀嚼による口腔領域の一次体性感覚野ならびに一次運動野の賦活パ

ターンが安定化した。(2) 咀嚼による前頭前野領域内での賦活部位が変化し、前頭極(FPC)活動の抑制と右前頭前野背外側部(DLPFC)の活動の増加がみられた。DLPFCの活動増加は天然歯での咀嚼時脳活動のパターンと一致した。(1)(2)の知見はいずれも、IODによる咀嚼刺激時の脳活動が、天然歯をもつ同年代被験者の脳賦活パターンに近づく結果を示していた。また、咬合バランスや咀嚼効率などの咬合状態も有意に改善が見られた(図3)。FPCは意識的に実行しようとする運動の計画にかかわる脳部位であり、CDでは咀嚼時の顎位の不安定性などから、咀嚼運動を行うことに被験者が強い意識や注意を向けていたことがうかがえる。一方でIOD治療によって咀嚼時のFPCの活動が減少したことは、顎位が安定し、咀嚼運動そのものに意識を向けなくても半自動的に咀嚼が行えるようになったことを示しており、より天然歯に近い咀嚼活動が可能となったことを示している。DLPFCは前年度までの研究で明らかにしてきた注意ならびに実行機能ネットワークの中核領域であり、IOD治療がDLPFCを中心とした皮質間ネットワークを増強し、認知機能の改善に寄与するものであることが示唆された。当初の計画では臼歯部のみ義歯やブリッジ症例も含めて検討を予定していたが、時間的な制約と研究協力者の異動などにより、これらについては期間内に十分なデータの集約ができなかった。IOD症例から得られた結果は、脳機能計測による補綴治療の適切さの定量評価に大きく貢献できる成果であり、より細分化した症例ごとの研究については今後の課題としたい。

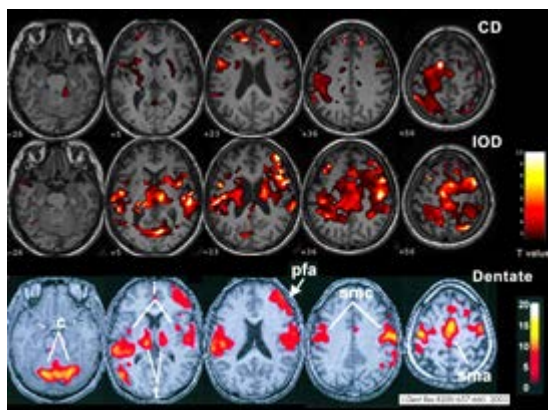


図2 総義歯(CD)、インプラントオーバーデンチャー(IOD)、有歯顎者(Dentate)における、咀嚼刺激で引き起こされる脳賦活の比較。CDでは前頭極(上段中央)の賦活が強いが、IODでは賦活パターンが右側方の前頭前野背外側部(中段中央)へ移動し、有歯顎者の賦活パターン(下段中央、pfa)に近づいた。

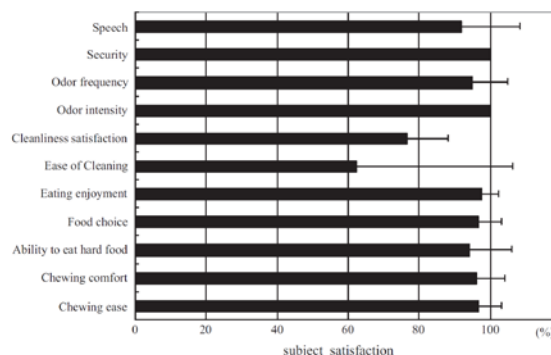


図3 CDからIODに移行した患者の満足度調査の結果

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計9件)

① JA Noah, Y Ono, Y Nomoto, S Shimada, A Tachibana, X Zhang, S Bronner, J Hirsch, fMRI validation of fNIRS measurements during a naturalistic task, *Journal of Visualized Experiments*, 2015, in Press

② Y Ono, G Kobayashi, R Hayama, R Ikuta, M Onozouka, H Wake, A Shimada, T Shibuya, K Tamaki, Prefrontal hemodynamic changes associated with subjective sense of occlusal discomfort, *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 395705, 2015, 1-10  
DOI: 10.1155/2015/395705

③ 小野弓絵, 脳機能画像検査で観る情動と身体のコロストーク, 自律神経, Vol. 52, No. 1, 2015, 28-31  
<http://mol.medicalonline.jp/archive/select?jo=cj3jirit>

④ Y Ono, Y Nomoto, S Tanaka, K Sato, S Shimada, A Tachibana, S Bronner, JA Noah, Frontotemporal oxyhemoglobin dynamics predict performance accuracy of dance simulation gameplay: temporal characteristics of top-down and bottom-up cortical activities, *NeuroImage*, 85(1), 2014, 461-470  
DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.05.071

⑤ M Kawahata, Y Ono, et al., Loss of molars early in life develops behavioral lateralization and impairs hippocampus-dependent recognition memory, *BMC Neuroscience*, vol.15, 2014, 4  
DOI: 10.1186/1471-2202-15-4

⑥ Y Ono, T Nanjo, A Ishiyama, Pursuing the flow of information: connectivity between bilateral premotor cortices predicts better accuracy in the phonological working memory task, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, 2013, 7404-7407  
DOI:10.1109/EMBC.2013.6611269

⑦ K Yamada, Y Ono, T Yamamoto, S Sato, M Onozuka, Occlusal Disharmony Transiently Impairs Learning and Memory in the Mouse by Increasing Dynorphin A Levels in the Amygdala, The Tohoku Journal of Experimental Medicine (TJEM), vol. 230, 2013, 49-57  
<http://ci.nii.ac.jp/naid/130004460061>

⑧ 木本克彦、小野弓絵、小野塚實、咀嚼機能と脳—補綴治療の果たす役割—、補綴臨床, Vol. 46, No. 4, 2013, 349-362.  
<http://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=aa7hoshm&vo=46&nu=4>

⑨ 玉置勝司、豊福 明、井上富雄、小野弓絵、咬合違和感の原因とその対応、デンタルダイヤモンド, Vol. 38, No. 11, 2013, 25-47  
<http://www.dental-diamond.co.jp/item/521>

[学会発表] (計 11 件)

① 菊池龍、小野弓絵ら、Beamformer 法と PLV による短期記憶時の脳の機能的結合、第 12 回マルチモーダル脳情報研究会, 2015/1/27, 明治大学駿河台キャンパス (東京都・千代田区)

② K Sakurai, Y Ono et al., Detecting the feeling of somatic discomfort using near-infrared spectroscopy on prefrontal cortex, Society for Neuroscience 2014, 2014/11/16, Washington DC (USA)

③ 小野弓絵、咬合違和感の脳神経科学：高次脳機能計測による診断・治療の可能性、第 29 回日本歯科心身医学会総会・学術大会 (招待講演), 2014/7/27, 神奈川歯科大学横浜クリニック (神奈川県・横浜市)

④ Y Tsunoda, K Kimoto, Y Ono et al., Measuring Tolerance to Visually-Evoked Emotional Stress using Near-Infrared Spectroscopy, IEEE EMBC 2014, 2014/6/28, Chicago (USA)

⑤ 寺中智、小野弓絵、水口俊介、馬場尊、健康成人における口腔内認識能力と前頭前野活動の関連性、第 51 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2014/6/6, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)

⑥ 菊池龍、恩田壮恭、石山敦士、小野弓絵、ビームフォーマと PLV を組み合わせた脳の機能的結合に関する解析手法の検討、第 29 回日本生体磁気学会大会, 2014/5/29, 大阪大学吹田キャンパス (大阪府・吹田市)

⑦ 櫻井耕平、小野弓絵ら、NIRS 波形のパターン認識による咬合違和感の自動判定、日本補綴歯科学会第 123 回学術大会, 2014/5/24, 仙台国際センター (宮城県・仙台市)

⑧ 有井丈朗、國峯林太郎、小野弓絵、木本克彦、咬合咀嚼刺激による PTSD の予防に関する研究 第 1 報 IAPS 画像の応用、日本補綴歯科学会第 123 回学術大会, 2014/5/24, 仙台国際センター (宮城県・仙台市)

⑨ Y Ono, et al., Functional cortical network during negative emotional processing: a NIRS study, The 30th Conference of Japanese Society for Brain Electromagnetic Topography (JSBET2013), 2014/1/11, 福岡山王ホール (福岡県福岡市)

⑩ Y Tsunoda, K Kimoto, Y Ono et al., Exposure to damaged body picture suppresses hemodynamic response in the dorsolateral prefrontal cortex: A NIRS study, Society for Neuroscience 2013, 2013/11/12, San Diego (USA)

⑪ K Tamaki K, Y Ono et al., Regional brain activity corresponding to the experimental occlusal discomfort, 15th Biennial Meeting of International College of Prosthodontists, 2013/9/17, Trino (Italy)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：周波数検出装置、周波数検出方法およびプログラム

発明者：小野弓絵、池本健亮、佐伯謙太郎、浦野貴文

権利者：同上

種類：特許

番号：特許願 2013-191074 号

出願年月日：平成 25 年 9 月 13 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

明治大学理工学部健康医工学研究室ホームページ 研究テーマ

<http://www.isc.meiji.ac.jp/~yumie/research.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

小野 弓絵 (ONO, Yumie)

明治大学・理工学部・准教授

研究者番号：1 0 3 6 0 2 0 7