

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：47131

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2017

課題番号：26671027

研究課題名(和文)脳神経刺激を介する大脳前頭前野活性化の解析と認知機能リハビリテーションへの展開

研究課題名(英文)Analysis of cerebral prefrontal cortex activation via cranial nerve stimulation and development into cognitive function rehabilitation

研究代表者

大倉 義文 (Okura, Yoshifumi)

福岡医療短期大学・保健福祉学科・教授

研究者番号：80352293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー型をはじめとする認知症は、高齢者の生活の質(QOL)を大きく低下させる病態である。本研究でわれわれは、認知・学習機能に関連する大脳前頭前野領域の活動変化を可視化できる近赤外線分光法(NIRS)の測定技術を用い、脳神経である三叉神経(第V脳神経)や顔面神経(第VII脳神経)を刺激する口腔内寒冷刺激やミント系嗅覚・味覚刺激等により、大脳前頭前野領域の活性化とともに、遂行機能や選択的注意機能の評価検査の一つであるStroop テストの学習効率が向上することを見出した。さらに、口腔ケアプログラムに脳神経刺激課題を取り入れ、高齢者を対象とした認知機能の変容・向上の検討を進めることができた。

研究成果の概要(英文)：Dementia including Alzheimer's disease is a pathological condition that seriously deteriorates the quality of life (QOL) of the elderly persons. In this research, using measurement technique of the Near Infrared Spectroscopy (NIRS) that can visualize the changes in the cerebral prefrontal cortex activity related to cognitive and learning functions, we found that learning efficiency of Stroop test, that is one of the evaluation test for execution function and selective attention function, has been improved by the cranial nerve stimulation, such as intra-oral cold stimulation via the trigeminal nerve (cranial nerve V) or mint-related olfactory and/or taste stimulus via the facial nerve (cranial nerve I and VII), accompanied by the activation of the prefrontal cortex area. Furthermore, we have proceeded with the investigation on the improvement of cognitive function in the elderly persons, following incorporation of the cranial nerve stimulation tasks into the oral care program.

研究分野：医歯薬学

キーワード：認知機能 学習効率 大脳前頭前野 脳内変化 近赤外線分光法

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型をはじめとする認知症は、高齢者の生活の質(QOL)を大きく低下させる病態である。65歳以上の高齢者の4人に1人が、認知症とその“予備軍”である軽度認知障害(MCI)であり、認知症状発現前の早期発見と認知症状の重症化に対する早期介入がますます重要になる。

このような背景のもと、研究代表者らは、高齢者医療・看護・福祉の視点からの介護予防プログラムに関するこれまでの研究のアイディアに基づき、脳内活動変化を可視化できる非侵襲的神経イメージング技術を用い、神経生理学の観点から認知機能に大きく関連する大脳前頭前野の機能局在部位の活性化について研究を進め、最近明らかにした研究成果の一部を報告している。

非侵襲的神経イメージング技術を用いた研究として、統合失調症やうつ病における臨床研究はあるものの、介護予防や認知機能障害の学問領域では、①介護予防プログラムにおける認知機能と大脳前頭前野活性化との関連、②各脳神経刺激を介する前頭前野の機能局在部位の活動変化や③認知機能の変容・向上との関連についてはいまだ検討されておらず、解明されていない課題が多い。高齢看護学の介護予防の学問分野(介護予防学)における大脳前頭前野の神経活動に関する科学的根拠の集積と臨床応用に展開するための研究が求められている。

2. 研究の目的

研究代表者らはこれまでに、認知機能に大きく関連する大脳前頭前野の活動について、嗅神経、視神経、三叉神経等の各脳神経刺激に対応した特異的な機能局在部位が活性化することを見出した。本研究は、各脳神経刺激を介する大脳前頭前野の機能局在部位の活性機序の差異を明らかにし、各脳神経刺激による大脳前頭前野の活性化に伴う認知機能や学習効率の変容・向上を検証することが目的である。

近赤外線分光法(NIRS)等の非侵襲的脳機能イメージングを用い脳内活動変化を可視化することで、①各脳神経刺激を介する大脳前頭前野活性化のメカニズム解析、②大脳前頭前野の活性化に伴う認知機能・学習効率の変容・向上の検証、③高齢者における大脳前頭前野の機能局在部位の活性化と認知機能等の向上との関連を明らかにし、認知症状出現前からの認知機能リハビリテーションの開発をめざす。

3. 研究の方法

①脳神経刺激を介する大脳前頭前野の機能局在部位活性機序の解析

近年、高齢者における介護予防やリハビリテーションの手段として、口腔ケアは注目されている。これまでの研究で口腔ケアプログラムと大脳活性化との関連を見出してきた

が、口腔ケアプログラムの構成要素としての、A)口腔内ブラッシング(三叉神経：第V脳神経を介する刺激)、B)口腔ケアとしての口腔内寒冷刺激(三叉神経：第V脳神経を介する刺激)、C)歯磨きペーストに含まれるミント系成分によるミント系嗅覚刺激(嗅神経：第I脳神経を介する刺激)・味覚刺激(顔面神経：第VII脳神経を介する刺激)等と大脳前頭前野の活性化との関連は不明瞭な点も多く、本研究において再検証を含め解析を進めた。

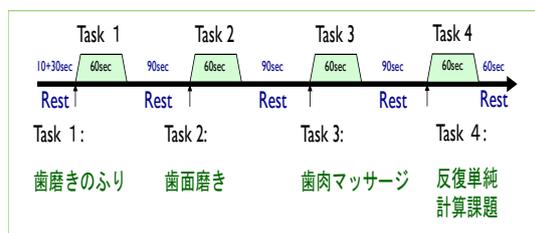
本研究では、成人男性15名(18~50歳)を対象に口腔内ブラッシング刺激による大脳前頭前野の活性変化を検出するために、非侵襲的な脳機能イメージングである近赤外線分光法(NIRS)を用い検討した。

NIRS測定はETG-7100(日立メディコ社、東京、)を用い、被験者の足底接地での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制約する口頭指示を与えた。安静時には両手を肘掛けにかけて机の上に楽に置かせ、視線は視線の高さの5メートル先の壁の円形マークを見つめさせた。

縦3列×横5列×2枚のプロープ配列のホルダを関心領域である両側前頭前野に装着するために、脳波計測時に用いられる国際10-20法における[Fpz]を基準として最下列の中心チャンネルを合わせ、[Fp1]-[Fp2]ラインの1.5cm下に最下列プロープを平行に配置した。プロープ間は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。

A)口腔内ブラッシング(三叉神経：第V脳神経を介する刺激)について

検査課題と課題構成については、課題1〔歯磨きのふり〕と課題4〔反復単純計算課題〕の2つの対照課題の間に、課題2〔歯面磨き〕、課題3〔歯肉マッサージ〕の順に課題を配置し、各課題を60秒ずつ遂行するとともに各課題の間に90秒の安静状態を保つ時間を設定した。



B)口腔ケアとしての口腔内寒冷刺激(三叉神経：第V脳神経を介する刺激)について

検査課題と課題構成については、課題1〔頬部の寒冷刺激〕と課題5〔反復単純計算課題〕の2つの対照課題の間に、課題2〔手掌の寒冷刺激〕、課題3〔足底部の寒冷刺激〕、課題4〔口腔内の寒冷刺激〕の順に課題を配置し、各課題を60秒ずつ遂行するとともに各課題の間に90秒の安静状態を保つ時間を設定した。

C)歯磨きペーストに含まれるミント系成分

によるミント系嗅覚刺激(嗅神経:第I脳神経を介する刺激)・味覚刺激(顔面神経:第VII脳神経を介する刺激)について

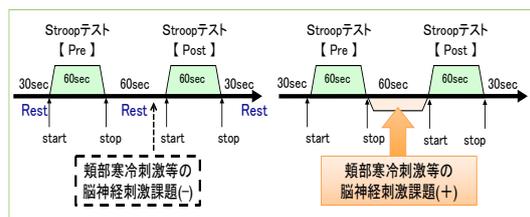
検査課題と課題構成については、課題4[反復単純計算課題]の対照課題の前に、課題1[ミント系嗅覚刺激]と課題2[ミント系味覚刺激]、課題3[ミント系嗅覚刺激と味覚刺激]の順に課題を配置し、各課題を60秒ずつ遂行するとともに各課題の間に90秒の安静状態を保つ時間を設定した。

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・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。

統計解析は、各課題遂行時(0秒~60秒)のoxy-Hb-Vmaxとoxy-Hb-AUC60secの比較を、関連多群の差のノンパラメトリック検定法であるNonparametric comparisons for each pair using Wilcoxon methodを用いて実施した。有意水準は $p<0.05$ とした(JMP10.0.2, SAS institute Japan)。

②脳神経刺激課題による前頭前野活性化に伴う認知機能や学習効率の変容・向上の検証

三叉神経(第V脳神経)を介する頬部の寒冷刺激を中心として、注意機能・遂行機能検査の一つであるストロープテストの作業学習効率の変化についてCounterbalanced orderの研究デザインにより検討した。頬部寒冷刺激等の脳神経刺激課題の遂行(-)と遂行(+)¹の差について大脳前頭前野の中の機能局在部位の活性状態とストロープテストの作業学習効率を同時に測定し、注意機能・遂行機能の向上について解析した。



③高齢者を対象とした認知障害危険因子の変化や認知機能(注意機能・遂行機能)等の変容・向上の臨床研究

本学倫理審査委員会の承認を得た臨床研究(許可番号170番)として、あらかじめインフォームドコンセントを得た高齢者介護施設の入所者(軽度認知症を含む)を対象被験者として、3ヶ月程度の日常的な口腔ケアの期間の後、3ヶ月間程度の歯科医師・歯科衛生士等による専門的な口腔ケア手技を実施し、①ペーパーテスト形式や問診形式の認知機能の評価検査と②口腔内診査とRSST

(反復唾液嚥下テスト)、③血液中の炎症関連指標等の解析のための血液検査、④日常生活動作(ADL)等の評価検査を行い、認知機能の変容・向上についての検証を開始した。

4. 研究成果

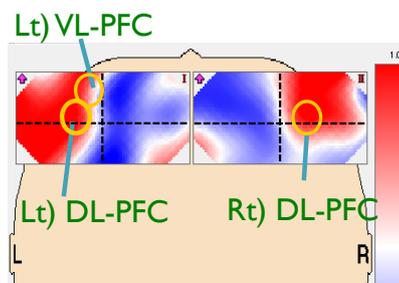
①脳神経刺激を介する大脳前頭前野の機能局在部位活性機序の解析

A)口腔内ブラッシング(三叉神経:第V脳神経を介する刺激)について

課題2[歯面磨き]や課題3[歯肉マッサージ]の課題遂行時(下記の図)には、対照課題1である課題1[歯磨きのふり]と比べ、大脳前頭前野の機能局在部位である左腹外側部領域(以下、Lt.VL-PFC)と左背外側部領域(以下、Lt.DL-PFC)において有意なoxy-Hb値の増加が見出された。

Representative NIRS image:
Gingival massage

三叉神経(上顎V2,下顎V3)を介する
脳神経刺激



また、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のoxy-Hb-Vmaxとoxy-Hb-AUC60secの変化は、Lt.VL-PFC領域におけるoxy-Hb-Vmaxとoxy-Hb-AUC60secは、課題1[歯磨きのフリ]に比べ、課題2[歯面磨き]と課題3[歯肉マッサージ]において統計学的に有意な増加を認められ($p<0.0001$, data not shown)、三叉神経(上顎神経V2と下顎神経V3)を介した脳神経刺激によるLt.VL-PFC領域の活性化の効果が示唆された。

B)口腔ケアとしての口腔内寒冷刺激(三叉神経:第V脳神経を介する刺激)について

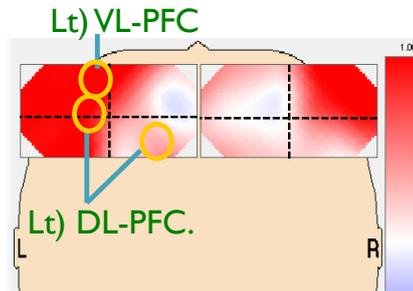
課題1[頬部の寒冷刺激]や課題4[口腔内の寒冷刺激]の課題遂行時(下記の図)には、大脳前頭前野の機能局在部位である左腹外側部領域(Lt.VL-PFC)と左背外側部領域(Lt.DL-PFC)におけるoxy-Hb値の増加が見出された。

さらに、課題3[足底部の寒冷刺激]と比べ、課題1[頬部の寒冷刺激]の遂行時には、左腹外側部領域(Lt.VL-PFC)と左背外側部領域(Lt.DL-PFC)において、統計学的に有意なoxy-Hb-AUC60secの増加が見出された。

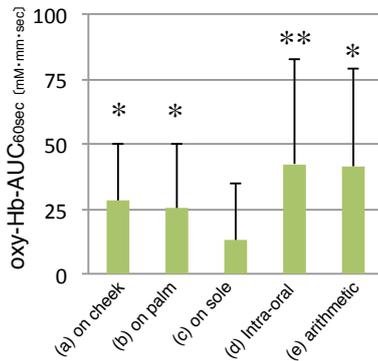
神経解剖学的に頬部寒冷刺激は、三叉神経(上顎神経V2と下顎神経V3)を介した脳神経刺激であり、上記の口腔内ブラッシングと同様、Lt.VL-PFC領域の活性化の効果が示唆さ

れた。

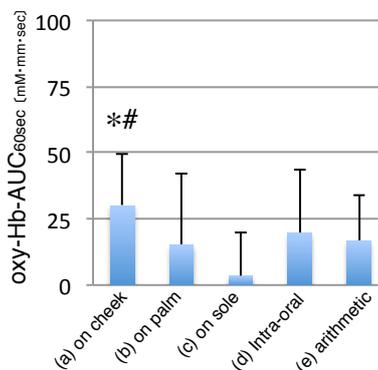
Representative NIRS image:
Intra-oral cooling
三叉神経(上顎V2, 下顎V3)を介する
脳神経刺激



(A) Left VL-PFC



(B) Left DL-PFC



* $p < 0.05$ versus (c) cold stimulus on sole.

** $p < 0.01$ versus (c) cold stimulus on sole.

$p < 0.05$ versus (e) serial arithmetic calculation.

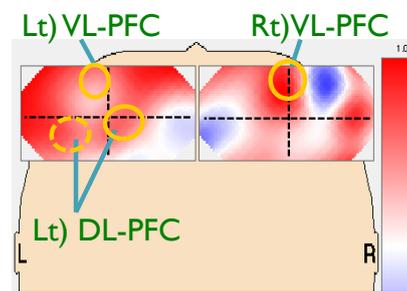
C) 歯磨きペーストに含まれるミント系成分によるミント系嗅覚刺激(嗅神経: 第 I 脳神経を介する刺激)・味覚刺激(顔面神経: 第 VII 脳神経を介する刺激)について

課題 1 [ミント系嗅覚刺激] や課題 2 [ミント系味覚刺激] の課題遂行時(下記の図)には、大脳前頭前野の機能局在部位である左腹外側部(Lt.VL-PFC)領域と左背外側部(Lt.DL-PFC)領域における oxy-Hb 値の増加が見出された。

ミント系味覚刺激(60 秒間)により、左腹外側部(Lt.VL-PFC)と左背外側部(Lt.DL-PFC)の活性化を示唆する局在血流の増加が認められ、さらにミント系嗅覚刺激による相乗効

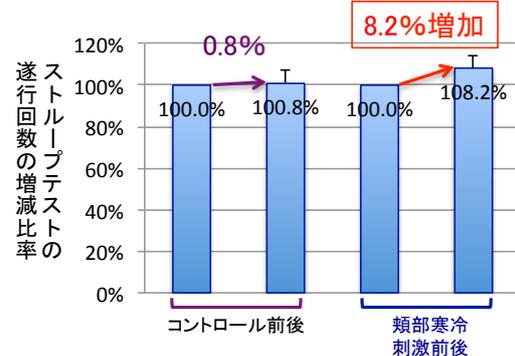
果が明らかになった($p < 0.05$, data not shown)。

Representative NIRS image:
Mint taste in the mouth
顔面神経VIIを介する脳神経刺激



② 脳神経刺激課題による前頭前野活性化に伴う認知機能や学習効率の変容・向上の検証

頬部の寒冷刺激において、コントロール群(足裏)と比べ、左腹外側部領域(Lt.VL-PFC)の活性化が認められ、また、ストループテストの効率もコントロール群(0.8%)と比べ、平均 8.2%の増加が認められた。



③ 高齢者を対象とした認知障害危険因子の変化や認知機能(注意機能・遂行機能)等の変容・向上の臨床研究

対象者数 6 名の pilot study の段階ではあるが、3 ヶ月程度の日常的な口腔ケアに比べ、3 ヶ月間程度の歯科医師・歯科衛生士等による専門的な口腔ケア手技により、上記の②口腔内診査と RSST (反復唾液嚥下テスト)等の口腔機能の向上のみならず、①認知機能の評価検査と④日常生活動作(ADL)の改善傾向とともに、③血液中の炎症関連指標等の改善が示唆される解析データが得られており、専門的な口腔ケアプログラムの実施を通じて、認知機能・ADL の変容・向上が得られる可能性が見出された。

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 2 件)

- ① Rikimaru T, Okura Y. Trigeminal nerve-related cold stimuli activate the cerebral prefrontal cortex regions

related to cognitive performance.
Journal of Fukuoka Dental College.
2018 (in press) (査読有).

- ② 力丸 哲也, 大倉 義文, 栢 豪洋. 口腔内ブラッシングによる大脳前頭前野の活性変化についての検討 —近赤外線分光法を用いた機能局在の解析. 老年歯科医学, 29巻, p 329-339, 2015. (査読有)
<https://doi.org/10.11259/jsg.29.329>

[学会発表] (計3件)

- ① 大倉義文, 力丸哲也, 栗生修司, 栢豪洋, 山川烈. The evaluation of the effect of intra-oral menthol stimulus on the activity of prefrontal cortex in young adult subjects. (ミント系刺激による大脳前頭前野活性化についての検討). 第38回日本神経科学大会, 神戸国際会議場, 2015年(平成27年)7月29日.
- ② 山川 烈, 今村律子, 大倉義文. Brain-Science-Based Training System for Autistic Disorder2014. 第27回バイオメディカル・ファジィ・システム学会年次大会, 昭和大学, 2014年(平成26年)11月15-16日.
- ③ 今村律子, 山川 烈, 大倉義文, 力丸哲也. For Exercise Program Construction in Facility that Supports the Disabled2014. 第27回バイオメディカル・ファジィ・システム学会年次大会, 昭和大学, 2014年(平成26年)11月15-16日.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

大倉 義文 (OKURA, Yoshifumi)
福岡医療短期大学・保健福祉学科・教授
研究者番号: 80352293

(2)研究分担者

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

(3)連携研究者

山川 烈 (YAMAKAWA, Takeshi)
一般財団法人ファジィシステム研究所・研究部・所長
研究者番号: 00005547

栗生 修司 (AOU, Shuji)
九州工業大学・生命体工学研究科(研究院)・教授
研究者番号: 40150908

堀尾 恵一 (HORIO, Keiichi)
九州工業大学・生命体工学研究科(研究院)・教授
研究者番号: 70363413

(4)研究協力者

今村 律子 (IMAMURAYA, Ritsuko)
福岡大学・スポーツ科学部・准教授
研究者番号: 90289554