

令和 2 年 6 月 21 日現在

機関番号：33915

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05560

研究課題名（和文）高齢者の再生可能な海馬ネットワーク機能変化に及ぼす口腔環境の影響

研究課題名（英文）Effect of Oral environment on hippocampal network in the elderly

研究代表者

久保 金弥（Kubo, kin-ya）

名古屋女子大学・健康科学部・教授

研究者番号：00329492

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,300,000円

研究成果の概要（和文）：口腔環境（現存歯数）と認知機能など社会心理学的検査および脳内ネットワークとの関係を調査した。現存歯数の少ない高齢者は、現存歯数の多い高齢者に比べて、デフォルトモードネットワークの減衰傾向やMMSE（Mini-Mental State Examination）などの認知機能検査、前頭葉機能検査および注意機能検査において検査結果の低下傾向がみられたが、顕著な有意性は認められなかった。また、現存歯数の少ない高齢者では他の脳内ネットワークのつながりにも減衰傾向が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は記憶の中核である海馬の萎縮など脳の不可逆的な変化に至る前の回復可能なステージにスポットをあて、脳内ネットワークの機能低下におよぼす口腔環境の影響を神経科学的に追跡調査し、口腔機能による認知症予防の可能性を検討したことに学術的意義がある。本研究により、回復可能な段階での認知症予防プログラムの開発が可能になり、認知症を大幅に減少させることができる可能性が生まれ、破綻が懸念される医療費の削減に大きく寄与することが期待できる。

研究成果の概要（英文）： We examined the relationship between number of teeth and default mode network activity and connectivity, and score of social psychological test, e.g., MMSE (Mini-Mental State Examination). Default mode network activity and connectivity, and score of MMSE in the elderly with 9 teeth tends to decrease than those of the elderly with 10 teeth, however, no statistical significant was seen. Another network activity and connectivity in the central nervous system tends to decrease in the elderly with decrease in teeth. There is a possibility that another oral environment other than tooth number, e.g., swallowing function, involves in default mode network and connectivity, and score of MMSE.

研究分野：神経科学

キーワード：口腔環境 デフォルトモードネットワーク 神経心理学的検査 磁気共鳴画像法 脳内ネットワーク

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

少子高齢化は日本だけでなく、今や先進国に共通する大きな社会問題になっている。とりわけ高齢者の健康寿命を延長するための対策(寝たきり老人の減少と認知症進行の遅延)は世界的な懸案となっている。近年口腔環境と認知症の関連が指摘されるようになり、とくに咬合・咀嚼機能と高齢者の認知機能との関係が注目されている。申請者らはこれまでに、ヒトを用いて、ガムチューイング時に記憶形成の座である海馬、および海馬とネットワークし知的機能を発現する大脳皮質の前頭前野が活性化されることを見いだした(Onozuka et al, J Dent Res 2002; J Dent Res 2003; *Novel Trends in Brain Science* 2008)。また、チューイングがストレス負荷時に惹起されるストレス物質(アドレナリン、ノルアドレナリン、ACTH)の血中濃度の上昇と扁桃体活動の増強を抑制することを解明した(Ono et al, Neuroscience 2008; J Oral Rehabil 2010; Stress 2011)。

また Yamamoto et al は、65 歳以上の健康な男女約 4000 名を対象に認知症の発症と残存歯数との関係を追跡調査し、歯が 20 本以上残っている人は歯がほとんどない人よりも認知症になりにくく、加えて義歯を使っている人も認知症になりにくいことを報告した(Yamamoto T et al, Psychosom Med 2012)。

最近 Jin et al は、何もしていない安静状態での脳内神経ネットワーク(デフォルトモードネットワーク)の機能低下が海馬の不可逆的な萎縮がスタートする前に起こることを明らかにした(Jin et al, Magnetic resonance imaging, 2012)。さらに、このデフォルトモードネットワークは“脳のアイドリング状態”として捉えることができ、このネットワークの低下は早期の認知機能の低下とクlostokするだけでなく、外部刺激に注意を向ける“注意ネットワーク”や意思決定に関与する“顕著性ネットワーク”と干渉・協調し合っているため、これらのネットワーク間の相互作用の変化が認知症発症にリンクすることも明らかになった(Nakano et al, PNAS, 2012)。

従って、口腔環境整備による認知症予防を目指したこれまでの我々の研究をより発展させるためには、デフォルトモードネットワークの機能低下に及ぼす口腔環境の影響を解明することが必要である。本法の導入で回復の見込みがある段階で口腔環境整備を実施し、認知症発症を抑制させる可能性が見込めることから、安静時機能的磁気共鳴画像法と神経心理学的検査法を用いた本研究計画をデザインするに到った。

### 2. 研究の目的

本研究では、一般健常高齢者において、安静時機能的磁気共鳴画像法と神経心理学的検査を用いて、海馬の萎縮に先行して起こるデフォルトモードネットワークの減衰と認知機能を計測し、高齢者の回復可能なステージでの認知機能変化と口腔環境との関連性を神経科学的に分析した。そして、得られた結果から、口腔環境整備の重要性を社会に浸透させることとした。

### 3. 研究の方法

本研究の目的を達成するために、安静時機能的磁気共鳴画像法によりデフォルトモードネットワークの機能低下と脳内ネットワーク間の相互作用の変化を調査し、これに対する口腔環境の効果を神経心理学的検査の結果と対応させて抽出すると共に、海馬の萎縮など不可逆的な器質的变化に至る前の段階で口腔環境整備による認知機能の維持と再生をアプローチし、口腔環境と脳内ネットワークの機能低下と認知機能の相関性を神経科学的に解析した。

ボランティア募集：65 歳以上で認知症の症状がない健常高齢者を被験者とした。被験者に対して十分なインフォームドコンセントを行い、書類で了解を得られた場合にのみ本研究に参加していただいた。

口腔環境の調査：年 1 回のペースで口腔内診査を実施し、現存歯数やう蝕の有無、歯周病の罹患状況、義歯使用の有無および義歯の適合状態などを確認した。現存歯数により被験者を 10 本未満群、10-19 本群、20 本以上群の 3 群に分類した。

神経心理学的検査：年 1 回のペースで認知機能検査や前頭葉機能検査、注意機能検査を実施した。MMSE 検査 (Mini-Mental State Examination: Folstein et al, J Psychiatry Res 1975)、MoCA-J (Instruction manual of Japanese version of Montreal Cognitive Assessment: Fujita et al, Geriatr Gerontol Int 2010) を実施し、認知機能を評価した。また、前頭葉機能検査 FAB (Frontal assessment at bedside: Dubois et al, Neurology 2000) や TMT-AB (Trail Making Test, Parts A & B: Partington et al, Psychological Service Center Bulletin, 1949) を実施し、前頭葉機能や注意機能を評価した。

安静時機能的磁気共鳴画像法による撮影：1.5T 東芝製磁気共鳴画像診断装置 (MRI: Magnetic Resonance Imaging) を用いて、リラックスしてできるだけ何も考えないような状態で、安静時機能的磁気共鳴画像を撮影した。撮影は年 1 回のペースで実施した。

デフォルトモードネットワークの解析：解析には、Conn (Mathworks, Sherborn, MA) と SPM (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 12 を用いた。安静時脳機能画像の前処理と、Conn が規定した ROI すべてを対象とし機能的接続性の解析を行った。

統計解析：統計処理は多重比較検定 (P-FDR) を用いた。

倫理的配慮：本研究は名古屋女子大学、ヒトと対象とする研究に関する委員会の承認を得て実施した。

データ管理：個人情報に ID 化し、連結可能匿名化を行い、その番号と個人を特定する情報を記載したものおよび紙媒体や電子データを厳重に管理した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 現存歯数と認知機能について

MMSE 検査および MoCA-J 検査では、現存歯数の減少とともに検査結果の低下傾向がみられたが、明らかな有意性は認められなかった。

##### (2) 現存歯数と前頭葉機能について

前頭葉機能検査 FAB では、現存歯数の減少とともに検査結果の低下傾向がみられたが、明らかな有意性は確認できなかった。

##### (3) 現存歯数と注意機能について

TMT-AB 検査において、現存歯数の減少とともに検査結果の低下傾向がみられたが、明らかな有意性はみられなかった。

##### (4) 現存歯数とデフォルトモードネットワークの変化（図 1 を参照）

3 群間でデフォルトモードネットワークの活動状況に明らかな有意性は確認できなかった。

##### (5) 現存歯数と他の脳内ネットワークの変化（図 2 を参照）

3 群間で下記のネットワーク間のつながりに減衰がみられた。

- ・ 顕著性ネットワーク：重要なことに注意を集中し、それに関連する行動を成し遂げるようとする脳内ネットワーク

顕著性ネットワーク（右側吻側前頭前野） - 小脳（Salience network right rostral prefrontal cortex – cerebellum）

- ・ 背側注意ネットワーク：ある行為を行う場合に自発的（意識的）に注意を払って、物事を成し遂げようとする脳内ネットワーク

背側注意ネットワーク（頭頂間溝） - 海馬傍回後部（Dorsal Attention network, Intra parietal sulcus – Parahippocampal Gyrus posterior division）

- ・ 前頭頭頂制御ネットワーク：認知の開始とそのを制御を行う脳内ネットワーク

前頭頭頂制御ネットワーク（側頭前頭前野） - 中前頭回（FrontoParietal network, lateral Prefrontal cortex – Middle Frontal Gyrus right）

- ・ 視覚ネットワーク：複雑な感情刺激に関与する脳内ネットワーク

視覚ネットワーク（横方向視覚） - 側坐核（Visual network Lateral - accumbens）

視覚ネットワーク（横方向視覚） - 小脳（Visual network Lateral - Cerebellum）

視覚ネットワーク - 側頭極（Visual network Occipital – Temporal Pole Left）

視覚ネットワーク - 中側頭回前部（Visual network Occipital – Middle Temporal Gyrus, anterior division）

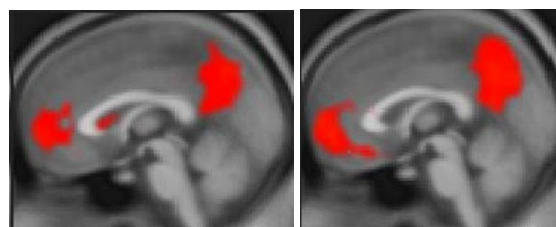


図 1. デフォルトモードネットワーク

現存歯数により 3 グループに分類した場合、認知機能検査や前頭葉機能検査、注意機能検査の成績の低下は、口腔環境の悪化によって影響される傾向がみられたものの、各検査の成績には個体差が大きく、デフォルトモードネットワークを含め、統計学的な有意性を明らかにすることができなかった。また、今回の研究期間を通じて現存歯数が 10 本未満の被験者の方々を集めることは難しかった。これらの点を改善するためには、高齢者施設などに入所され生活環境が比較的均質な方々を被験者として採用することが考えられる。

今回の研究では、研究期間を通じて収集データに経時的な変化があまりみられなかった。今後、研究期間を延長し、データを蓄積していこうと計画している。さらに、現存歯数だけではなく、咀嚼能力や嚥下機能など他の口腔環境にも着目して、データ収集を行うことを計画している。

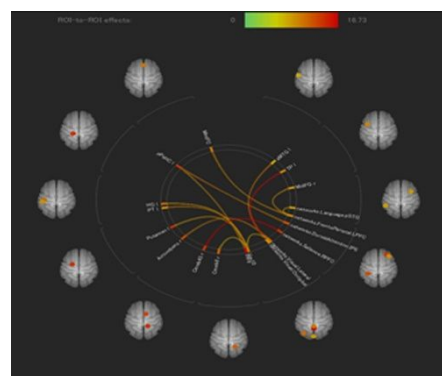


図 2. 変化のみられた脳内ネットワーク

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kubo K, Suzuki A, Iinuma M, Sato Y, Nagashio R, Ohta E, Azuma K	4. 巻 97
2. 論文標題 Vulnerability to stress in mouse offspring is ameliorated when pregnant dams are provided a chewing stick during prenatal stress	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 150-155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.10.014	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 該当する
1. 著者名 Katano M, Kajimoto K, Iinuma M, Azuma K, Kubo K	4. 巻 17(4)
2. 論文標題 Tooth loss early in life induces hippocampal morphology remodeling in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Med Sci	6. 最初と最後の頁 517-524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.7150/ijms.40241	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kubo K, Murabayashi C, Kotachi M, Suzuki A, Mori D, Sato Y, Onozuka M, Azuma K, Iinuma M	4. 巻 74
2. 論文標題 Tooth loss early in life suppresses neurogenesis and synaptophysin expression in the hippocampus and impairs learning in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 21-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.11.005	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 該当する
1. 著者名 Azuma K, Zhou Q, Niwa M, Kubo K	4. 巻 18
2. 論文標題 Association between mastication, the hippocampus, and the HPA axis: A comprehensive review	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3390/ijms18081687	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 該当する

1. 著者名 Kubo K, Kotachi M, Suzuki A, Iinuma M, Azuma K	4. 巻 15
2. 論文標題 Chewing during prenatal stress prevents prenatal stress-induced suppression of neurogenesis, anxiety-like behavior and learning deficits in mouse offspring	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Med Sci	6. 最初と最後の頁 849-858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.7150/ijms.25281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki A, Iinuma M, Hayashi S, Sato Y, Azuma K, Kubo K	4. 巻 1651
2. 論文標題 Maternal chewing during prenatal stress ameliorates stress-induced hypomyelination, synaptic alterations, and learning impairment in mouse offspring	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Brain Res	6. 最初と最後の頁 36-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.007	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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	笹栗 健一 (Sasaguri Kenichi) (10235286)	自治医科大学・医学部・講師  (32202)	
研究分担者	東 華岳 (Kagaku Azuma) (20273146)	産業医科大学・医学部・教授  (37116)	
研究分担者	飯沼 光生 (Mitsuo Iinuma) (70184364)	朝日大学・歯学部・教授  (33703)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	高橋 徹  (Toru Takahashi)  (80324292)	金沢学院大学・栄養学部・教授    (33305)	
研究 分担者	小野塚 実  (Minoru Onozuka)  (90084780)	神奈川歯科大学・歯学部・名誉教授    (32703)	