

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2018～2021
 課題番号：18K09830
 研究課題名(和文)咀嚼がヒト脳機能を介し全身身体機能に与える影響：非侵襲的脳機能測定法による検討

研究課題名(英文)Effect of mastication on systemic function via the human brain: a study using noninvasive measurements of brain function

研究代表者
 宮本 順(Miyamoto, Jun)
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：10451949
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：1)咀嚼が高次中枢摂食調節機構に与える影響の解明：ヒト高次中枢における摂食調節機構のひとつである報酬処理センターに着目し、それが関与する興味指向性に咀嚼が与える影響を、眼球運動測定により検討した。すると、咀嚼は食物への指向性を減少させることが示唆された。2)咀嚼時の感覚情報が高次中枢運動制御機構に与える影響の解明：前歯部および臼歯部咬合における咀嚼運動制御機構の違いを解明するため、機能的MRIと咀嚼筋筋電図の同時計測を行い脳賦活パタンの違いを検討したところ、前歯/臼歯部咬合により相反する様相を呈し、前歯/臼歯部では高次中枢の咀嚼運動制御機構、特に力の制御システムが異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1)咀嚼が高次中枢摂食調節機構に与える影響の解明：咀嚼が脳の報酬処理センターに影響を与え、食物への興味指向性を減少させることが証明された。これは、咀嚼が食欲を抑え、肥満予防に貢献する可能性が示唆された。

2)咀嚼時の感覚情報が高次中枢運動制御機構に与える影響の解明：前歯/臼歯における咀嚼運動制御機構が異なることが明らかとなった。これは、単に咀嚼時に働く運動司令塔の仕組みを解明するだけに留まらず、咀嚼時に歯から入力される感覚情報が、脳の機能に及ぼす影響を明らかにする一助となり、さらには、咀嚼が脳を介し、全身の健康にどのような役割を果たすかを解明する新たな道を拓くものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：1) Exploring the effect of mastication on the cerebral appetite regulation system: The brain's reward circuits, which are involved in appetite regulation, were considered, and the effect of mastication on the attentional bias toward food, which reflects the reward circuits, was investigated using an eye-tracking method. This study suggested that chewing stimulation reduced subjective appetite and attentional bias toward food. 2) Exploring the effect of sensory information during mastication on the cerebral motor control system: Simultaneous measurement of functional MRI and masticatory muscle electromyography was performed to elucidate the difference in the masticatory motor control system in incisor and molar biting. Reciprocal cortical activation patterns during incisal and molar biting correlated with bite force levels.

研究分野：顎顔面矯正学

キーワード：咀嚼 口腔 脳機能

1. 研究開始当初の背景

近年、歯の喪失がアルツハイマー型痴呆の危険因子となることや、よく咀嚼することにより満腹感が増大することが報告されているが、現在まで「咀嚼」に関与する末梢器官の機能障害が、「高次中枢を介して」全身身体機能に与える影響に関する知見は、歯科医学の重要課題であるにも係らず皆無である。そこで本研究は、「咀嚼による歯（歯根膜）からの感覚情報が、高次中枢にどのような影響を与えるかを解明」するために、以下の具体的な研究課題を設定した。また、それぞれの研究課題の背景を示す。

(1) 咀嚼が高次中枢摂食調節機構に与える影響の解明

糖尿病・高血圧等の生活習慣病の一因とされる肥満は増加傾向にあり、その予防法としての「よく咀嚼すること」に対する関心が高まりつつある。咀嚼により満腹感が得られることが、ヒトでは代謝生理学的に、ラットでは神経科学的に検証されているが、ヒト高次中枢を評価している研究は皆無であり、咀嚼が摂食調節機構に与える影響については未だ解明されていない。

(2) 咀嚼時の感覚情報が高次中枢運動制御機構に与える影響の解明

咀嚼時は、脳には膨大な感覚情報が送り込まれており、その感覚情報によるフィードバック制御を受けて咀嚼運動調節が行われる。

また咀嚼運動は非常に複雑であり、口腔に取り込む食塊を、初めに前歯が保持し破断するが、その後大きな力で細砕する役割は臼歯が担っている。つまり、前歯/臼歯の末梢における機能は全く異なっている。

先行研究において、咀嚼時の脳の運動制御機構に関しては、臼歯における咀嚼を対象とした検討は散見される。しかしながら、前歯/臼歯による咀嚼時において、脳の運動制御機構は末梢機能と同様に異なるのか、またそれらに感覚情報がどのような影響を与えているかに関して、ヒト高次中枢を検討した研究は存在しない。

2. 研究の目的

(1) 咀嚼が高次中枢摂食調節機構に与える影響の解明

eye-tracking 研究において、空腹時および満腹時では、食物の視覚刺激に対する指向性（注意力）の違いが報告されている。これは、食物の視覚刺激が脳内報酬回路を変容し、食物に対する指向性を増大させると考えられている。

過食対策として食物への指向性を低減する方法の開発は、衝動的な摂食行動を防ぐことにつながる可能性がある。したがって、咀嚼による食物視覚刺激に対する指向性への影響を、eye-tracking 装置にて眼球運動を測定して検証することを、本研究の目的とした。

また上記の脳内報酬回路とは異なる摂食調節機構として、栄養センサーとして機能する脳部位が存在する。安静時機能的磁気共鳴画像法 [resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI)] を用いた研究において、空腹時および糖摂取時において、栄養センサーの脳信号値が異なることが報告されている。

したがって、咀嚼が脳の栄養センサーに与える影響を解明することを目的として、研究計画を新たに立案した。

(2) 咀嚼時の感覚情報が高次中枢運動制御機構に与える影響の解明

咀嚼に関して、前歯/臼歯部咬合の末梢機能は、力の制御の観点から多く検討がなされてきた。臼歯部咬合においては、前歯部咬合と比較し、発揮咬合力および咀嚼筋力が大きいことが示されている。一方前歯部咬合においては、臼歯部咬合と比較し、より繊細な力の制御がなされる可能性が示されている。よって、両者の中枢神経機構も異なることが予想される。そこで、前歯および臼歯咬合時の中枢における運動制御機構について、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) を用いて、特に力の制御の観点から検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 咀嚼が高次中枢摂食調節機構に与える影響の解明

被験者は、body mass index が 25 未満の健常成人を対象とし、食物視覚刺激等の画像提示下、visual probe task (VPT) および eye-tracking (ET) を用い、反応時間と眼球運動の測定を行った。実験条件として、ガム咀嚼条件（無味無臭のガム咀嚼を施行）と摂食条件（実際に食物を摂食）

を別日に実施し、両条件においてガム咀嚼前後または摂食前後に、VPT または ET を測定した。さらに、何もしない安静条件前後においても、VPT または ET を施行した。解析として、反応時間および眼球運動データから、食物への指向性の指標となる「注意バイアス」を算出し、各条件における課題施行前後の変化を検討した。

被験者は、body mass index が 25 未満の健常成人を対象とし、50 分間の rs-fMRI 測定を行った。実験条件は、空腹時条件、ガム咀嚼条件、糖摂取条件とし、それぞれ別日に施行した。

(2) 咀嚼時の感覚情報が高次中枢運動制御機構に与える影響の解明

正常咬合を有する健常成人 15 名を対象とし、各被験者について、前歯部または臼歯部のみで咬合が可能な装置を一つずつ作成した。実験では、各装置を装着した状態での咀嚼課題を指示し、前歯および臼歯咀嚼時それぞれにおいて、fMRI および両側咬筋と側頭筋筋電図の同時計測を行った。

また、発揮する力に応じて脳における運動制御機構がどのように変化するかを観察するために、弱、中、強（最大咬合力の 20%、50%、80%）三段階の力を設定し課題内で変動させた。

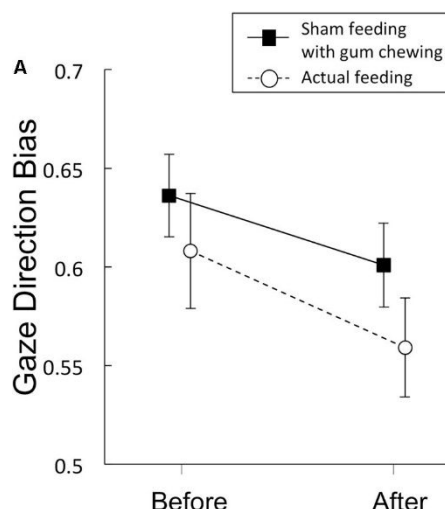
解析においては、筋電図データをパラメータとした上で、前歯/臼歯部咬合の脳賦活の比較を行い、脳賦活パタンの違いを検討した。具体的には、仮説に基づいた関心領域を設定し、前歯/臼歯部咬合時における、咀嚼筋筋活動と脳賦活の相関の強さを比較検討した

4. 研究成果

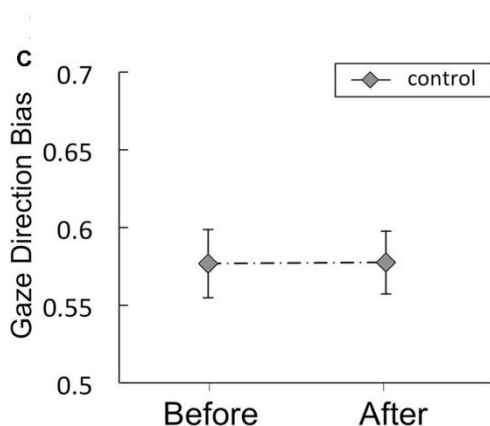
(1) 咀嚼が高次中枢摂食調節機構に与える影響の解明

ガム咀嚼前後と摂食前後において、眼球運動から算出される食物への指向性の中でも、食物刺激呈示直後の初期注意を反映する「注意方向バイアス」が減少した（図 1）。

（図 1）注意方向バイアスの変化：
Sham feeding with gum chewing（ガム咀嚼条件）も actual feeding（摂食条件）も、注意方向バイアスは有意に減少した。



一方、安静条件前後では変化が認められなかった（図 2）。



（図 2）注意方向バイアスの変化：
Control（安静条件）においては、注意方向バイアスに有意な変化は認められなかった。

本研究より、咀嚼刺激は食物への指向性を減少させ、特に初期注意が減少し、衝動的な摂食行動を防ぐことに寄与する可能性が示唆された。

咀嚼刺激が主観的に、また代謝生理学的に満腹感を増大することは報告されていたが、指向性の観点から検証した研究は、国内外を通じ初めての報告となる。今後は、肥満予防の客観的なエビデンスを提示するため、指向性が減少する最適の咀嚼刺激条件を模索したい。

rs-fMRI 測定の予備実験にて実験プロトコルを十分検討した後、最終年度は本実験を遂行し、目標の被験者数のデータ採得を達成した。そして現在は、採得された脳信号データのアーチファ

クトの除去方法を試行錯誤している。

(2) 咀嚼時の感覚情報が高次中枢運動制御機構に与える影響の解明

臼歯咬合時は咀嚼筋の筋活動の上昇に応じて、一次運動野をはじめとした運動の命令を送る指令を行う領域の脳活動が活性化し、前歯咬合時に比べ有意に強い正の相関が示された。一方、前歯咬合時は、逆に咀嚼筋の筋活動の上昇に応じて帯状皮質運動野をはじめとした繊細な力のコントロールに参与する領域の脳活動が減少し、臼歯咬合時に比べ有意に強い負の相関が示された。すなわち、臼歯咬合時は、噛む力が大きい程、脳内の力強く噛む機能がより強く働くことが示され、逆に前歯咬合時は、噛む力が小さい程、脳内の繊細に力をコントロールする機能がより強く働くことが明らかとなり、前歯/臼歯部咬合により異なる運動制御機構が示された。この結果より、前歯/臼歯部の役割の違いについて、解剖学的形態の違いに基づいた説明のみならず、中枢神経における咀嚼運動制御機構、特に力の制御の観点から説明することができると思われる。

咀嚼に関する中枢神経機構を検証する fMRI 実験にて、筋活動と同時計測した研究は国内外を通じて皆無であり、咀嚼時の運動制御機構に着眼した初めての研究であると言える。今後は、脳領域の特異性に関して、検討していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ikeda A, Miyamoto JJ, Usui N, Taira M, Moriyama K.	4. 巻 9(99)
2. 論文標題 Chewing stimulation reduces appetite ratings and attentional bias toward visual food stimuli in healthy-weight individuals.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyg.2018.00099.	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 -
1. 著者名 池田安紀津, 宮本順, 臼井信男, 泰羅雅登, 森山啓司.	4. 巻 85(2)
2. 論文標題 咀嚼が食欲制御機構に与える影響	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 口腔病学会雑誌.	6. 最初と最後の頁 69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Ekprachayakoon I, Miyamoto JJ, Inoue-Arai MS, Honda EI, Takada JI, Kurabayashi T, Moriyama K.	4. 巻 19(1)
2. 論文標題 New application of dynamic magnetic resonance imaging for the assessment of deglutitive tongue movement.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Progress in orthodontics	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40510-018-0245-x.	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 -
1. 著者名 Takada JI, Miyamoto JJ, Sato C, Dei A, Moriyama K.	4. 巻 40(3)
2. 論文標題 Comparison of EMG activity and blood flow during graded exertion in the orbicularis oris muscle of adult subjects with and without lip incompetence: a cross-sectional survey.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Orthodontics	6. 最初と最後の頁 304-311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ejo/cjx061	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 -

1. 著者名 Yoshizawa Hideyuki, Miyamoto Jun J., Hanakawa Takashi, Shitara Hitoshi, Honda Manabu, Moriyama Keiji	4. 巻 9
2. 論文標題 Reciprocal cortical activation patterns during incisal and molar biting correlated with bite force levels: an fMRI study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44846-4	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 -

1. 著者名 宮本順、吉澤英之、森山啓司.	4. 巻 74(7)
2. 論文標題 脳機能からみた「咀嚼」～非侵襲的脳機能計測法(fMRI)、視線計測法(eye-tracking)を用いた新たな視点～	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 17-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 宮本 順
2. 発表標題 顎口腔機能評価の進歩：治療結果向上を目指して
3. 学会等名 第30回日本顎変形症学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yohsizawa H, Miyamoto JJ, Hanakawa T, Shitara H, Honda M, Moriyama K.
2. 発表標題 Reciprocal cortical activation patterns during molar and incisal biting correlated with bite force levels: an fMRI study.
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress. The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference. The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Lin Tun Oo, Miyamoto JJ, Takada J, Moriyama K.
2 . 発表標題 Correlation between the position of the glenoid fossa and condylar movement in mandibular asymmetry patients.
3 . 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress. The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference. The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society. (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Matsumura K, Miyamoto JJ, Ogura K, Unnai Y, Takada J, Baba Y, Moriyama K.
2 . 発表標題 Clinical study of Marfan syndrome patients: craniofacial morphology including frontal and maxillary sinuses.
3 . 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress. The 12th Asian Pacific Orthodontic Conference. The 79th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society. (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Miyamoto Jun
2 . 発表標題 The human brain and mastication; broad impact on systemic functions.
3 . 学会等名 The 68th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Yoshizawa H, Miyamoto JJ, Hanakawa T, Shitara H, Honda M, Moriyama K
2 . 発表標題 Correlations between brain and masticatory-muscle activities during molar- and incisal-biting.
3 . 学会等名 97th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Ekprachayakoon I, Miyamoto JJ, Inoue-Arai MS, Takada J, Moriyama K
2. 発表標題 New application of dynamic magnetic resonance imaging for the assessment of deglutitive tongue movement
3. 学会等名 95th European Orthodontic Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉澤英之、宮本順、花川隆、本田学、森山啓司.
2. 発表標題 前歯・臼歯咬合時の高次中枢における咀嚼運動制御機構の検討.
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮本順、小倉健司、山崎安晴、森山啓司.
2. 発表標題 下顎骨体部骨切り術を併用した下顎枝矢状分割術を施行し下顎左方偏位を改善した陳旧性下顎骨骨折症例の三次元形態および機能的評価.
3. 学会等名 第77回東京矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takada JI, Miyamoto JJ, Sato C, Dei A, Moriyama K.
2. 発表標題 Electromyography activity and blood flow during graded exertion in the orbicularis oris muscle of adult subjects with and without lip incompetence.
3. 学会等名 94th European Orthodontic Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉澤英之、宮本順、花川隆、設楽仁、本田学、森山啓司.
2. 発表標題 臼歯および前歯咬合時における咀嚼筋活動と相関する脳賦活パタンの差異：機能的磁気共鳴画像法を用いた検討
3. 学会等名 第80回東京矯正歯科学会記念学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤英之、宮本順、森山啓司.
2. 発表標題 臼歯および前歯咬合時における咀嚼筋活動と相関する脳活動パタンの差異：機能的磁気共鳴画像法を用いた検討
3. 学会等名 第24回日本歯科医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Natthaporn Pravitharangul, Tsutomu Matsumoto, Shoichi Suzuki, Hideyuki Yoshizawa, Jun J Miyamoto, Pintu-on Chantarawaratit, Keiji Moriyama.
2. 発表標題 Sound difference between Skeletal Class III malocclusion and normal groups: A preliminary study.
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Orthodontic Society & The 5th International Congress. (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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