

平成 21 年 6 月 8 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19791374

研究課題名（和文） 咀嚼刺激による記憶増強：マルチモダリティ脳計測による解明

研究課題名（英文） Enhancement of memory acquisition by chewing:  
a multimodal brain imaging study

研究代表者

小野 弓絵 (ONO YUMIE)

神奈川歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：10360207

研究成果の概要：

近年、咀嚼が認知症の予防法として注目されている。本研究は、脳活動を計測する fMRI・MEG と、脳内の神経連絡を描出する DSI を併用したヒト脳マルチモダリティ計測によって、記憶獲得・想起時における「記憶回路」の解明、そしてこれらにおけるガムチューイングの効果を評価した。その結果、(1)視覚的記憶課題遂行において、一次視覚野を介した脳内記憶回路が存在し、後頭部  $\alpha$  波活動が課題遂行における記憶負荷を表すこと、(2)ガムチューイングは、記憶課題遂行に伴う記憶負荷の増加を抑え、記憶活動を長時間、円滑に維持させることが明らかとなった。これらの成果は、廃用性認知症対策としての咀嚼刺激の有用性を裏付けている。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	420,000	3,520,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：口腔生理学, 咀嚼, 記憶, 海馬, 脳磁図, fMRI, 拡散スペクトラムイメージング

## 1. 研究開始当初の背景

近年、咀嚼が海馬賦活を高めるという報告があり、認知症の予防法として注目されている。先行研究から日常生活に簡単に取り入れることのできるガムチューイングが認知記憶に関連する大脳辺縁系（海馬）・頭頂連合野・前頭前野を賦活化させることが示されて

きたが、実際の記憶獲得・想起過程においてこれらの部位が脳内でどのように連絡しあって記憶を蓄積・想起させているか、またガムチューイングがそれらの経路においてどのように影響しているかについてはいまだ不明であった。

## 2. 研究の目的

本研究は、脳機能計測法として普及しつつある fMRI に加え、新しい MRI 応用手法である拡散スペクトラムイメージング (DSI) と MEG を用いたヒト脳マルチモダリティ計測によって、短期記憶獲得・想起時における「記憶回路」の解明、そしてこれらにおけるガムチューイングの効果を定量的に評価することを目的とした。

## 3. 研究の方法

初年度(平成 19 年度)では記憶の記銘・保持・想起を時間的に分離できる Sternberg task(図 1)を MEG および fMRI 計測用に開発し、延べ 20 人の被験者に対して fMRI・MEG 計測を行った。続く平成 20 年度ではこれらの計測データに対してスペクトラム解析(図 2)、脳内賦活部位推定(図 3)を行った。予備実験において課題の難易度により後頭部一次視覚野における  $\alpha$  波活動が増強することを確認し、この後頭部  $\alpha$  波を記憶課題遂行における記憶回路の負荷を表す指標として用い、課題への正答率・反応時間や課題への集中度を示す visual analog scale などの各種行動指標と合わせて検討した。

## 4. 研究成果

後頭部  $\alpha$  波活動強度はガムチューイングを行わずに記憶課題を連続試行した場合には有意に増加し、記憶回路の負荷の増加を示唆したが、ガムチューイングを行った場合には  $\alpha$  波活動強度は増加せず一定に保たれた(図 4)。加えて、短期記憶課題の連続試行による集中度と正答率の低下もガムチューイングにより防がれることがわかった。

本研究により、(1)視覚的記憶課題遂行において、後頭部一次視覚野を介した脳内記憶回路が存在し、後頭部  $\alpha$  波活動が課題遂行における記憶負荷を表すこと、(2)ガムチューイングは、長時間の記憶課題遂行に伴う疲労などの影響を緩和して脳内記憶回路の負荷の増加を抑え、記憶活動を持続的に、円滑に維持させることが明らかとなった。これらの成果は、廃用性認知症対策としての咀嚼刺激の有用性を裏付けるものである。

これまで咀嚼刺激と記憶に関する内外の研究は、抜歯マウスなどの動物モデルを用いた研究が主であった。ヒトに関する研究も報告されていたが、ほとんどが行動心理学的な側面からの報告か、fMRI によるコントロール状態との相対的な賦活部位の差を述べたものにとどまっており、リアルタイムの脳内情報処理に咀嚼刺激の効果がどのように影響しているかという報告はなかった。その点で、時間分解能に優れる MEG を用いて記憶遂行時の自発脳活動から咀嚼の効果を評価した本研究結果は新しい知見をもたらした

といえる。しかしながら 2 年間の研究期間内では、当初目的とした DSI との有機的な応用には至らなかった。今後は、fMRI 計測により同定した課題遂行時の脳賦活部位を seed point として、DSI による各賦活部位間の解剖学的な神経走行の同定、そして MEG データへ Beamformer 法を適用することによる機能的連絡の解析を加え、記憶保持における脳内神経回路の解明と咀嚼刺激の効果をより詳細に検討していく予定である。

## 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 3 件)

①Ono Y, Kataoka T, Miyake S, Cheng SJ, Tachibana A, Sasaguri K, Onozuka M, Chewing ameliorates stress-induced suppression of hippocampal long-term potentiation, *Neuroscience*, 154(2), 1352-1359, 2008, 査読有

②Kasai Y, Oikawa T, Saitoh Y, Ono Y, Ishiyama A, Kasai N, Odawara A, Chinone K, Continuous observation on heart-disease-model mice using biomagnetic measurement system, *Journal of Physics: Conference Series (JPCS)*, 97, 012239 (Online journal), 2008, 査読有

③Kako M, Kimura T, Kamiyama H, Ono Y, Ishiyama A, Kasai N, MCG on heart disease modified mice, *International Congress Series*, 1300, 496-499, 2007, 査読有

[学会発表] (計 7 件)

①Dowaki K, Effects of gum chewing on alpha band activity during human working memory: a magnetoencephalographic study, 16th International Conference on Biomagnetism, 2008.8.26., Sapporo, Japan

②Yu JS, Tracking the cerebro-cerebellar verbal working memory circuitry using functional MRI and Diffusion Spectrum Imaging, 14th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2008.7.15., Melbourne, Australia

③Ono Y, Chewing rescues stress-attenuated hippocampal memory by reducing stress, 86th International Association for Dental Research general session,

2008.7.4., Toronto, Canada

④堂脇可菜子, 咀嚼が脳活動に及ぼす影響—短期記憶課題実行時のMEG計測による検討—, 電気学会マグネティックス研究会, 2007.9.21, 東京大学柏キャンパス

⑤Miyake S, Ameliorative effect of biting on the stress-attenuated hippocampal memory process: A Morris water maze study, 第30回日本神経科学大会, 2007.9.11., パシフィコ横浜

⑥Ono Y, Ameliorative effect of biting on the stress-attenuated hippocampal memory process: A CA1-LTP study, 第30回日本神経科学大会, 2007.9.11., パシフィコ横浜

⑦堂脇可菜子, ガムチューイングが短期記憶獲得時の $\theta$ 波活動に及ぼす影響, 第22回日本生体磁気学会大会, 2007.6.21., 生理学研究所(岡崎)

[図書] (計3件)

① Ono Y and Ishiyama A, Springer, Magnetoencephalography: basic theory and

estimation techniques of working brain activity, in *Novel Trends in Brain Science*, 2007, 77-93

②Onozuka M, Hirano Y, Tachibana A, Kim W, Ono Y, Sasaguri K, Kubo K, Niwa M, Kanematsu K and Watanabe K, Springer, Interactions between chewing and brain activities in humans, in *Novel Trends in Brain Science*, 2007, 99-113

[その他]

ホームページ等

神奈川歯科大学 高次脳・口腔科学研究センター

<http://www.kdcnet.ac.jp/college/rcbos/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小野 弓絵 (ONO YUMIE)

神奈川歯科大学・歯学部・講師

研究者番号: 10360207

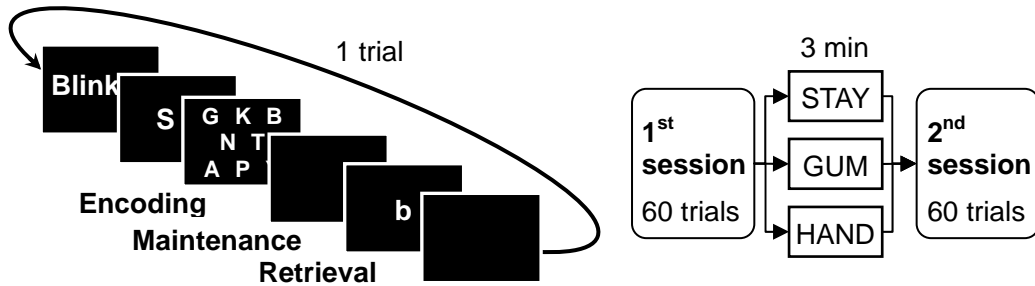


図1: (左図)視覚的記憶課題(Sternberg task)の概念図。被験者はスタートの合図(S)の後に出てくるランダムなアルファベットを記録し(Encoding),数秒間保持したのち(Maintenance),キューとして出されたアルファベットが記録したリストの中に含まれていたかどうかボタン押しで回答する(Retrieval)。(右図)実験は2セッションに分かれ,各セッションで被験者は60回の課題を行う。2つのセッションの間に3分間の休憩時間があり,この時に安静(STAY),ガムチューイング(GUM),手の運動(HAND)のいずれかを行う。

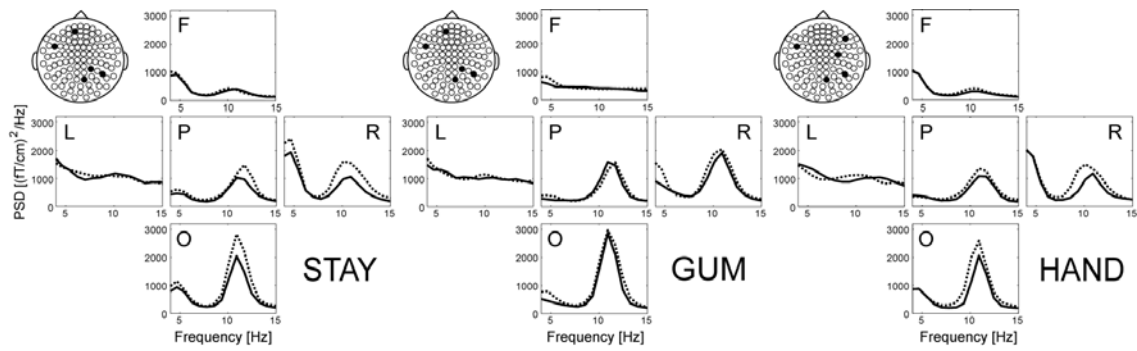


図 2 : MEG (脳磁図) にて計測された、記憶課題遂行に伴って現れる自発脳活動。F : 前頭葉, P : 頭頂葉, L : 左側頭葉, R : 右側頭葉, O : 後頭葉の活動をそれぞれ表す。実線が開始から 60 回施行までの平均値, 点線が 3 分間の休憩後の 61~120 試行までの平均値を表す。休憩時にガムチューイングを行った群(GUM, 中央)では、後頭葉領域(O)における  $\alpha$  波活動が変化しないのに対して、その他の安静(STAY), 手の運動を行った群(HAND) では  $\alpha$  波活動は増大している。

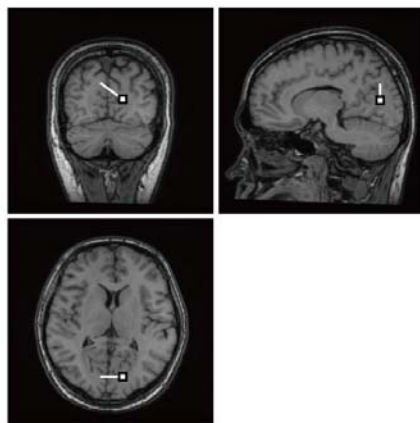


図 3 : 記憶課題遂行時に観測される  $\alpha$  波帯域の脳内活動源。一次視覚野と呼ばれる烏距溝付近に推定され、視覚的な記憶課題遂行による脳活動部位として報告されている先行研究の結果と一致した。

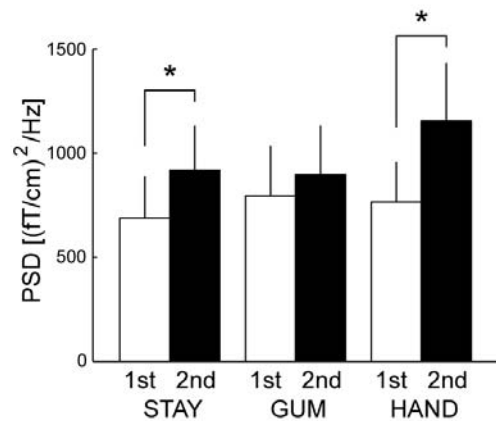


図 4 : 第 1 セッション, 第 2 セッションにおける記憶課題遂行時の後頭葉  $\alpha$  波活動強度 (被験者 11 人の平均値)。記憶課題遂行時の負荷を表す  $\alpha$  波活動が、休憩時にガムチューイングを行った群(GUM, 中央)では変化しないのに対して、その他の安静(STAY), 手の運動を行った群(HAND)では増大しており、課題遂行が困難になりつつあることを示している。