

平成21年 5月15日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19791433
 研究課題名（和文）顎口腔機能の回復が脳血流に及ぼす影響についての研究
 研究課題名（英文）Influence of restration of stomatognathic function on cerebral blood flow
 研究代表者
 長谷川 陽子(HASEGAWA YOKO)
 大阪大学・歯学部附属病院・医員
 研究者番号：60432457

研究成果の概要：

本研究では咀嚼をはじめとする顎口腔機能運動時の脳循環，体循環，体循環を制御する自律神経活動，咀嚼筋活動量の同時計測を行い，これらの経時的変化について分析を行った．その結果，咀嚼やクレンチングにより脳循環と体循環は亢進するが筋活動の種類や量に影響されること，運動側を片側に限定しても脳循環は両側性に亢進すること，またその亢進の程度は咀嚼側，咀嚼リズムの意識的制御の有無に影響されないことを明らかにした．さらに咀嚼時の循環応答の数理モデル化を目指した結果，咀嚼時の脳循環は心血管系や体循環を制御する自律神経活動の変化より，局所脳血流量の影響を受け変化する特徴を有していることが示された．

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	0	2,600,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	210,000	3,510,000

研究分野：歯科補綴

科研費の分科・細目：補綴理工系歯学

キーワード：歯学, 脳神経, 循環器・高血圧, 生理学

1. 研究開始当初の背景

(1) 口腔の健康と全身の機能は密接に関連しており，健康で長生きするためにも顎口腔系の正常な機能の維持・管理が重要であるといわれている．これまで，顎口腔系機能を回復・維持することと全身的な健康状態との関

連性について，様々な検討が歯科領域を越えて多く行われてきたが，いまだ未知な事象が多い．

これまで申請者は，老化に伴って生じる脳機能の低下が咀嚼をはじめとする顎口腔系機能運動によって改善し得るという仮説(藤

田雅文ら.THE BONE, 2003)に注目し、顎口腔系の機能運動が脳血流に与える影響を明らかにするために様々な実験を行ってきた。その結果、脳血流は全身の循環応答に影響されるが、顎口腔系機能運動により賦活化し、その運動の種類や強度により変化が生じること(Hasegawa Y. et al. J Dental Res, in press)を明らかにしてきた。しかし、咀嚼時の体循環や、体循環を制御する自律神経活動の変化が、脳循環の変化に影響を与えているかどうかについて詳細に検討した報告は未だ見当たらない。

そのため、今後は顎口腔系機能運動にかかわる因子が脳血流にどのような変化をもたらすのかを検討し、これらに関する因子の相互関係について検討する必要があると考えた。

2. 研究の目的

本研究は、咀嚼運動時における循環動態を定量的に評価する方法を確立するとともに、これを用いて脳血流自動調節作用の存在を明らかにすることを目的として、ガム咀嚼時の脳循環、体循環を同時計測し、体循環を制御する自律神経活動を分析し、これらの変化について定量的な評価を行い、これらの相互関係について多変量解析を用いて検討を行った。さらに、血圧と脳血流との伝達関数解析を行い、ガム咀嚼時の脳血流自動調節作用についての検討を行った。

研究目的は以下3つに分けて行った。

- (1)ガム咀嚼時の脳循環、体循環および自律神経活動の定量的評価。
- (2)中大脳動脈平均血流速度の変化量に関与する因子の検索
- (3)中大脳動脈平均血流速度と平均血圧との伝達関数解析

3. 研究の方法

本申請課題に挙げた研究を遂行するための必要なデータやソフトウェアの整備を行い、計測に耐える実験システムを構築する(図1)。脳循環の指標として、経頭蓋超音波ドプラ法(Transcranial Doppler sonography,

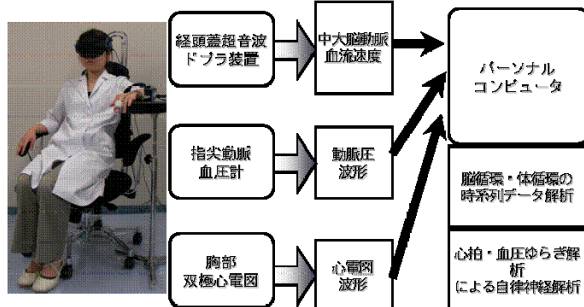


図1：実験システムの概要

以下 TCD 法) を用いて、中大脳動脈平均血流

速度(Middle cerebral artery mean blood flow velocity, 以下 MCAV) を左右側(1-MCAV, r-MCAV) 同時に計測した。計測には、経頭蓋超音波ドプラ装置を用いた。

また、脳血管抵抗の指標として、左右側中大脳動脈の拍動係数(Pulsatility Index, 以下 PI) 13) を左右それぞれ算出した(1-PI, r-PI)。算出方法を以下に示す。

$PI = (\text{収縮期血流速度} - \text{拡張期血流速度}) / \text{平均血流速度}$

体循環の指標として、心電図波形および動脈圧波形を記録した。

心電図波形は、被験者の胸部に電極を貼付し、テレメータ心電計を装着し、外部コンピュータにサンプリング周波数 1000Hz で記録し、循環動態波形・ゆらぎ解析ソフトウェア(Fluclet, Dainippon Pharmaceutical, Tokyo, Japan) を用いて、R 波と R 波の間隔(RR 間隔) から心拍数(Heart Rate, 以下 HR) を求めた。

動脈圧波形は、連続指血圧測定装置(を用いて左手中指尖から 200Hz で外部コンピュータに記録し、収縮期血圧(Systolic blood pressure, 以下 SBP), 平均血圧(Mean blood pressure, 以下 MBP), 脈圧(Pulse pressure, 以下 PP) を求めた。

自律神経活動の指標として、心電図 RR 間隔および SBP の周波数解析を行い、心臓および血管系を制御すると考えられる自律神経活動の解析を行った。

解析には前述の Wavelet 変換による解析ソフトウェア Fluclet を用い、RR 間隔の高周波成分(0.15~0.4Hz, High frequency, 以下 RR-HF) を心臓迷走神経活動の指標として、RR 間隔の低周波成分(0.04~0.15Hz, Low frequency, 以下 RR-LF) と高周波成分の比(RR-LF/HF) を心臓交感神経活動の指標として求めた 15)。また SBP の低周波成分(0.04~0.15Hz, Low frequency, 以下 SBP-LF) を血管運動性交感神経活動の指標として求めた。

ガム咀嚼時の脳循環ならびに体循環の記録は、室温を 25°C に設定した静かな部屋で行った。計測姿勢は坐位とし、頭位がフランクフルト平面と平行になるように頸部をヘッドレストで支持し、両足が床につく状態とした。また右手の下腕はアームレストにおき、左手は医療用注射台の上におき、下腕および手指が被験者の心臓と同じ高さになるように設定した。光の刺激を遮断するためアイマスクを着用させ、両目を軽く閉じるよう指示した。

被験者には、実験前日より、喫煙、飲酒、カフェイン摂取、薬物摂取を一切禁止し、実験前夜は十分な睡眠をとり、実験 4 時間前より絶食するよう指示した。

タスクは、市販のガム 2 枚を用いて、咀嚼

側および咀嚼リズムを規定しない自由ガム咀嚼を5分間行わせた。タスク前安静10分間、自由ガム咀嚼5分間、タスク後安静10分間をそれぞれ連続して計測を行った。各被験者に対し1日1回の一連のタスクを3日間、計3回行った。なお、ガムはタスク開始直前に験者が被験者の口腔内に挿入し、タスク終了時に験者が撤去した。

ガム咀嚼時の循環動態を定量的に評価するために、各データについて、1秒毎に代表値を算出し、MCAVについては、タスク前の平均値を100%とした変化率に換算した。指標毎にタスク前5分間の平均値を基準としたタスク中、タスク後の変化量 (Area Under the Curve, 以下AUC) および95%信頼区間を求め、咀嚼による各指標の変化について検討を行った。有意水準は5%とした。また、ガム咀嚼による脳循環と体循環および自律神経活動の関連を検討するために、まずガム咀嚼中のMCAVのAUCと各指標 (PI, HR, MBP, PP, RR-HF, RR-LF/HF, SBP-LF) のAUCとの相関を、Pearsonの相関係数を用いて検討した。さらに、MCAVのAUCを目的変数とし、体循環および自律神経活動に関する各指標のAUCを説明変数としたステップワイズ法による重回帰分析を行った。有意水準は5%とした。さらに、ガム咀嚼時の脳循環が体循環による影響を持続的に受けているか否かを検討する目的で、MBPおよびMCAVの時系列変動データに対して、高速フーリエ変換を用いた周波数解析を行い、MBPを入力信号、MCAVを出力信号とした伝達関数解析を行った一拍ごとのデータに対し3次スプライン補間を行い、1Hzに再サンプリングした後、窓関数にHanning windowを適用し、FFT長を128ポイントとして50%のオーバーラップでタスク前、タスク中、タスク後のそれぞれの区間の周波数解析を行った。解析には統合データ解析ソフトウェア (FlexPro7 Professional, Weisang, Ingbert, Germany) を用いた。

入力信号および出力信号との伝達関数 $H(f)$ を以下のように算出した。 $S_{xx}(f)$ は入力信号の自己相関関数、 $S_{xy}(f)$ は入力信号と出力信号の相互相関関数をあらわす。

$$H(f) = S_{xy}(f) / S_{xx}(f)$$

また、伝達関数 $H(f)$ の Gain および Phase ($\Phi(f)$) を以下のように求めた。 $HR(f)$ は $H(f)$ の実数部、 $HI(f)$ は $H(f)$ の虚数部をあらわす。 Gain は入力から出力に信号が伝達するにあたり、どの程度減衰しているか、また Phase は入力と出力間の位相のずれをあらわす。

$$|H(f)| = [HR(f)^2 + HI(f)^2]^{1/2}$$

$$\Phi(f) = \tan^{-1}[HI(f)/HR(f)]$$

そして、Coherence (MSC(f)) を以下のように算出した。 $S_{yy}(f)$ は出力信号の自己相関関数をあらわす。

$$MSC(f) = |S_{xy}(f)|^2 / [S_{xx}(f)S_{yy}(f)]$$

Coherence は入力と出力の線形相関性を0から1の間の値であらわすものであり、Coherenceが0ならば、両者の線形相関性が全くなく、Coherenceが1ならば両者は完全な線形相関性があるといえる。

脳血流自動調節作用は、ハイパスフィルターとして働くとされており (11)、本研究においては低周波数帯 (0.05-0.15Hz, LF) において Gain, Phase, Coherence を求め、タスク前とタスク中、タスク後の3区間の間の比較をおこなった。統計学的解析には一元配置分散分析を用い、有意差が認められた場合には多重比較を行った。

4. 研究成果

計測結果の一例を図2に示す。

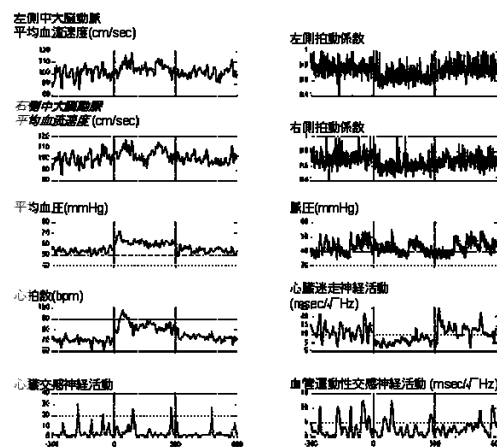


図2 計測結果の一例 (男性, 28歳)
タスク開始時間を0として表示している。

(1) ガム咀嚼中の脳循環 (中大脳動脈血流速度) は、安静時に比べ、左右側とも約4%の増加を示した。また、ガム咀嚼時において、脳循環と、体循環やそれを制御する自律神経活動の指標との間に有意な相関は認められなかった。したがって、ガム咀嚼中の脳循環の変化量と他の指標の変化量との間には単相関が存在しないことが示唆された。また、ステップワイズ法を用いた重回帰分析においても、有意な説明変数が選ばれなかったことから、ガム咀嚼時の脳循環の変化には、体循環や自律神経活動の変動は関与していない可能性が示された。さらに、体循環の変化量が脳循環の変化量に影響しなかったことから、ガム咀嚼時の脳血流自動調節作用の存在が推察され、脳循環制御の独立性が示唆された。

(2) 入力を血圧、出力を脳循環とした伝達関数解析の結果、Gain, Phase, Coherence はタスクによる有意な変化を認めなかった。また、Coherence はタスクを通して0.5以上の値を示した。これは、血圧と脳循環と

の間にある程度の線形相関性が存在し、かつ血圧の変動が脳循環の変動におよぼす影響は安静時とガム咀嚼時とで差がないことを示すものであり、安静時における脳血流自動調節作用がガム咀嚼によって影響を受けないことを示唆するものと考えられる。

以上の結果から、伝達関数解析や周波数解析など、データ分析方法に工夫を凝らし、多変量解析を用いた分析は済み、今年度は学会発表でその成果を発表した。欧文として雑誌掲載を目指し、現在は査読中が2本、投稿準備中が1本ある。

また、臨床でのデータ収集にむけて、環境づくりと倫理委員会への申請書類を整えている。

5. 代表的な研究成果

(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)

1. Hasegawa Y, Sakagami J, Ono T, Hori K, Zhang M, Maeda Y. Circulatory response and autonomic nervous activity during gum chewing. *European Journal of Oral Sciences*, in press (査読あり)

2. Ono T, Hasegawa Y, Hori K, Nokubi T, Hamasaki T: Task-induced activation and hemispheric dominance in cerebral circulation during gum chewing. *Journal of neurology*, 254 :1427-1432, 2007 (査読あり)

<http://www.springerlink.com/content/t737hxn7085h80k2/>

1. Hasegawa Y, Ono T, Hori K, Nokubi T: Influence of human jaw movement on cerebral blood flow. *Journal of dental research*, 86: 64-68, 2007 (査読あり)
<http://jdr.sagepub.com/cgi/content/full/86/1/64>

[学会発表] (計7件)

1. 小野高裕, 長谷川陽子, 阪上穰, 堀一浩, 前田芳信. 咀嚼運動時の循環動態を調整するメカニズム. 第21回日本歯科医学会総会, 2008年11月16日, 横浜

2. 阪上穰, 長谷川陽子, 小野高裕, 堀一浩, 前田芳信. ガム咀嚼時における脳血流量の変化に関与する因子 -多変量解析を用いた検討-. 第19回日本老年歯科医学会学術大会, 2008年6月19日, 岡山.

3. Hasegawa Y, J. Sakagami, M. Zhang, K. Hori, T. Ono, Y. Maeda. Effects of unilateral clenching and static handgrip to bilateral cerebral circulation. 18th

Meeting of the European Neurological Society, 2008年6月9日, Nice, France.

4. 張旻, 長谷川陽子, 阪上穰, 堀一浩, 小野高裕, 前田芳信: 作業側を規定した等尺性筋活動が脳循環に及ぼす影響. 平成19年度日本補綴学会関西支部会, 2008年1月27日, 大阪.

5. 阪上穰, 長谷川陽子, 堀一浩, 張旻, 小野高裕, 前田芳信: ガム咀嚼時における脳血流量の変化に関与する因子 -多変量解析を用いた検討-. 第18回日本咀嚼学会学術大会, 2007年8月25日, 大阪.

6. 長谷川陽子, 阪上穰, 堀一浩, 小野高裕, 野首孝祠: ガムの甘味・香りの違いが咀嚼時の循環動態および自律神経活動に与える影響. 第18回日本老年歯科医学会学術大会, 2007年6月20日, 札幌.

7. Ono T, Hasegawa Y, Hori K, Sakagami J: Task-induced Activation and Hemispheric Dominance in Cerebral Circulation during Gum Chewing. 25th The Society of Oral Physiology, May 25th, 2007, Turku, Finland.

[図書] (計1件)

1. 小野高裕, 池邊一典, 堀一浩, 長谷川陽子, 森居研太郎, 岩田久之, 雨宮三起子, 松田謙一, 前田芳信, 野首孝祠. 「咀嚼」を多面的に科学する -口腔から全身への広がりを探る-. 生命歯科医学のカッティング・エッジ (米田俊之編), 大阪大学出版会, 199-211, 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川 陽子 (HASEGAWA YOKO)

大阪大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号: 60432457

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者