

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10202

研究課題名(和文)咀嚼時の情動変化が脳賦活に与える影響

研究課題名(英文)influence of emotional change on brain activation

研究代表者

長谷川 陽子 (Hasegawa, Yoko)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：60432457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：日常的な食事では「美味しい、楽しい」と感じる快情動と、「まずい、嫌い」と感じられる不快情動とが混在し、人によって「美味しさ」の感じ方は様々である。本申請課題は、「咀嚼時の情動(快・不快)は脳神経活動にどのような影響を与えるのか？」を明らかにすることを目的に、美味しい/美味しく、ない食品を咀嚼時の賦活脳血流変化を脳機能イメージング法により解析し、「快・不快どちらが脳活性化に有利に働くのか？」を時間的・空間的に明らかにすることを目的に実施した。さらに、咀嚼する食品の味/香りの強さ、情動変化の大きさが脳血流変化に与える影響について、それぞれ検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果より、好きな食べ物または嫌いな食べ物を食事している際の皮質活動領域が特定する事ができ、食事をおいしく・楽しく食べることの生理的意義の一端を明らかにすることができた。本研究のように、快楽を伴う他の行動と咀嚼とは報酬系の働きが異なると報告されており、咀嚼に伴う情動変化を可視化する取り組みは、摂食行動にまつわるヒトの行動を理解するために有意義と考える。咀嚼時の快不快は、認知機能との関わりが深い皮質でコントロールされている可能性が明らかとなり、咀嚼運動による認知症予防の可能性について検討可能となった。

研究成果の概要(英文)：In daily meals, pleasant emotions such as "tasty/pleasant" and unpleasant emotions such as "bad/unpleasant" are mixed, and the sensation of "tasty" varies from person to person. This project aims to clarify "how emotions (pleasant and unpleasant) during chewing affect cerebral hemodynamics" with this study. Furthermore, we examined the effects of the intensity of the taste/smell of the food to be chewed and the magnitude of the emotional change on cerebral blood flow changes, respectively. Hemodynamic responses were significantly elevated in the bilateral primary sensorimotor cortex during chewing as compared to resting. Although the hemodynamic responses of wide brain regions showed little difference between resting and gum chewing states, a difference was detected in the corresponding left frontopolar/dorsolateral prefrontal cortex.

研究分野：歯科補綴、口腔生理学

キーワード：咀嚼 味 香り 情動 脳血流 顎口腔機能 好き嫌い

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食事は人が生きている限り毎日行う行為である。「咀嚼」という行為の特徴は、半ば自動化された運動でありながら、遂行時に脳で処理される感覚情報の豊さにある。咀嚼運動により脳の広範囲な領域のニューロン活動が上昇し、脳血流を増加させることが知られている。脳神経細胞が活動するにはエネルギーとしてのグルコースの供給が必要であり、組織に蓄積することもできないため、脳血流の増加は脳神経活動の亢進と正相関であることが知られている (Fox, PT et al, Science, 1988)。アルツハイマー病など認知機能低下患者は脳血流の低下が認められること (Iadecola C, Nat Rev Neurosci, 2004)、脳血流の回復には「運動」が有効であること、「運動」によって脳の毛細血管が発達し血流量が増加し、結果的に脳神経細胞の働きを活性化することが報告されている (Critchley HD et al, J Physiol-London, 2000)。

申請者らは、「生体にとって良い咀嚼運動とは何か？」を明らかにするために、主に「咀嚼に伴う脳および全身の血流(循環)変化」について2001年より継続して研究を行ってきた(3応募者の研究遂行能力を参照)。咀嚼運動の神経処理システムについての研究は、主にPETやf-MRIなどの脳機能イメージング法を用いて行われてきた(ex. Momose T et al, Arch Oral Biol, 1997. Onozuka M, J Dent Res. 2002)。脳マッピング法は空間分解能が高い長点を備えているものの、我々がターゲットとしているのは日常的な食事の際の脳血流の変化であり、脳マッピング法では姿勢の拘束も大きく、自然な食事とはほど遠い環境での脳血流計測となる。そのため申請者らは、座位のまま日常の喫食環境に近い条件で脳血流動態を評価する経頭蓋超音波ドプラ法 (Hasegawa Y et al, J Dental Res, 2007. Sakagami J et al, J Dental Res, 2011) や近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS, Hasegawa Y et al. PLoS ONE, 2013) NIRSによる大脳皮質の血流計測原理を応用した光脳機能イメージング法(functional-NIRS: f-NIRS, 95th IADRにて報告)を用い、被験者の体勢に拘束がない状態での咀嚼時の計測を行ってきた。

申請者らは近年、食事によって生じる情動(快/不快)と脳および全身の循環応答との関連性に注目し、研究を行ってきた(3応募者の研究遂行能力を参照)。得られた結果から、おいしいと感じるものを食べることで、すなわち「快情動」を伴う咀嚼は、ストレス発散(低減)に繋がる循環調節や自律神経調節が加速することが明らかになった。一方で咀嚼時に感じる快情動が中枢神経において"どのような機序"で処理されて、脳および全身の血流コントロールに繋がっているかは未だに不明なことが多い。ヒトは快感を追い求めることに時間と費用と労力とを注ぎ込む性にあり、何かを能動的にしようとする動機は快感を生じる未来への期待であることが殆どである。一方でヒトは不快や苦痛を伴うことが予想できても、能動的に行動を起こす場合もある。古くから「良薬口に苦し」というように、不快情動であっても結果的には脳神経活動を惹起することが予想できる。すなわち快情動と不快情動、どちらが脳活性化に有利に働くかについては未だ不明な点が多い。

申請者らは先行研究として、美味しいガム(快情動)と美味しくないガム(不快情動)の咀嚼時脳血流変化をf-NIRSを用いて計測し比較を行った。その結果、左側前頭部のみに2つのガムで血流増加の有意差を認め、その部位は基準点から背外側前頭前皮質と推察出来たが、相対位置からの推察であり確証を持てなかった。また前頭部血流における情動の影響は、咀嚼運動による大脳皮質知覚運動野における血流変化と比較すると小さいことが示された(95th IADR、日本補綴歯科学会第126回学術大会、日本咀嚼学会第27回学術大会、英文投稿中)。すなわち、情動の影響を検証するためには僅かな血流変化を拾う必要がある。すなわち、無味無臭のガムベースを対照群として、美味しいガム(快情動)と美味しくないガム(不快情動)とを介入群としたランダム化比較試験の方が、咀嚼時の情動による脳血流変化をより明確に検討できると考えた。

もう一つの先行研究として、咀嚼時の暗算テストの結果により咀嚼時の情動と脳高次機能との関連について検討を行った。不快情動を惹起させる味として酸味と苦味が代表的であるため(Rosenstein and Oster, Child Dev, 1988)、この研究では不快情動を惹起させる食品として通常の6倍濃度酸味を添加したガムを採用した。結果、快/不快といった情動の影響は暗算テストの結果に反映されなかったが、このガムよりも刺激性(酸味)が全くないガム咀嚼時のほうが暗算テストの結果が悪かった(Hasegawa Y, et al, J Nutr Food Sci, 2017)。すなわちこの研究結果からは、咀嚼時の情動変化より味刺激が脳高次機能により強く影響している可能性を否定できなかった。さらに、日本人が不快と感じる香料を含んだガム咀嚼時のストレスホルモンを定量し、無味無臭のガムや美味しいガムとのストレスホルモン量との比較を行った結果、ストレス緩和作用は、美味しいガム>美味しくないガム>無味無臭のガム、となり、咀嚼時の情動変化と生体反応は単純な相関では説明できないことが明らかとなった(Hasegawa Y et al. PLoS ONE, 2017)。

以上の研究経緯と申請者の先行研究結果を踏まえ、咀嚼時に生じる情動変化が脳および全身に与える影響についてさらに検討することで咀嚼時の情動と脳神経活動との関連性がより明らかになると考え、本研究計画を立案した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまで行ってきた咀嚼時における情動変化と脳および全身との関連性の研究に続き、「咀嚼時の情動変化が脳神経活動に与える影響」を検討することを目的に、摂取食品によって生じる情動が脳血流に与える影響について定量的な解析を行い、快情動と不快情動

のどちらが脳賦活に有利に働くかについての検討を行う。

3. 研究の方法

ガム咀嚼時の皮質活動の情動的変調について

(1) 倫理委員会への申請と承認

研究計画書は新潟大学倫理委員会の承認を得た（承認番号 2019-0216）。本研究は、ヘルシンキ宣言および厚生労働省が定めた「人を対象とする医学・保健学的研究に関する倫理指針」に準拠して実施された。参加者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。

(2) 研究対象者と実験プロトコル

研究には、内科的・精神科的疾患や薬物使用のない右利きのボランティア 36 名（男性 19 名、女性 17 名、平均年齢 28.0 ± 4.0 歳）が参加した。実験プロトコルを **図 1** に示す。実験はすべて 25 の遮蔽された室内で行った。咀嚼テストは食後 4 時間以上経過してから行った。被験者は椅子に座り、首をヘッドレストで支え、目を静かに閉じるように指示された。

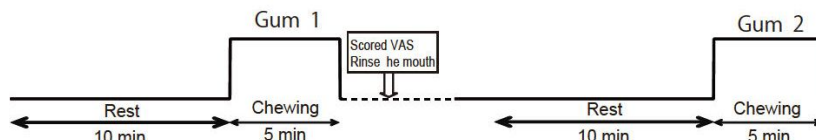


図 1 実験プロトコル

ポジティブな感情を誘発するレモン味の甘いガム（Free zone、ロッテ、東京）とネガティブな感情を誘発する塩味のリコリス味の甘いガム（Unpalatable gum、ロッテ、東京）の 2 種類の風味のガムを用意した。リコリスは、ほとんどの日本人にとって初体験から不愉快でなじみのない味である。被験者に、メトロノーム音を用いて 1 分間に 70 回の一定のリズムで試験ガムを噛むように指示した。ガムは咀嚼開始直前に被験者の口に入れられ、咀嚼終了直後に験者によって取り出された。被験者は、終了後、それぞれのガムの味/匂い/おいしさをビジュアルアナログスケール（VAS：0-100 = とても悪い-とても良い）を用いて評価した。その後、ミネラルウォーターで口をすすぎ、10 分間休息した後、次のガムを噛んだ。血行動態の変化と感情との関連を評価するため、VAS の相対値を以下の式で算出した。

$$\text{Palatable gum} = X / \{(X+Y)/2\}, \text{Unpalatable gum} = Y / \{(X+Y)/2\}$$

X: VAS of palatable gum

Y: VAS of unpalatable gum

(3) NIRS モニタリングとデータ解析

咀嚼による大脳皮質の血行動態の変化を検出するために、55ch (ch) の f-NIRS システムを使用した。f-NIRS システムは、3 波長（780, 805, 830nm）の近赤外連続光（LABNIRS；島津製作所、京都）を用い、19 光源、19 検出器、サンプリングレート 3.3 Hz で計測した。各オプトードは、特注の硬質プラスチック製キャップを用いて、オプトード間距離 3.0cm で頭蓋骨表面に取り付けた。対応する光源-検出器ペアの中点を f-NIRS チャンネルと定義した。

MATLAB (MathWorks, Natick, MA, USA) 上で動作する NIRS_SPM_v4 を用いて、3D デジタイザで求めた標準脳座標で大脳皮質上にプローブとチャンネルを配置し、血流変化を評価した。55 チャンネルの位置は、エミッタと検出プローブの中点として算出した。プローブ位置は 6 名の参加者から得られたため、各チャンネルの平均 MNI 座標を算出し、全参加者のチャンネル位置座標として使用した。55 チャンネルのそれぞれに対応する皮質領域と Broadman area (BA) は、Anatomy 1.8 toolbox for SPM を用いて推定した。

(4) 心拍数と自律神経反応

心電図測定は、生体信号テレメータ (Polytele STS; TEAC, Tokyo, Japan) で増幅し、A/D 変換カード (CBI-3133A; Interface, Hiroshima, Japan) を介してサンプリング周波数 1 kHz でパーソナルコンピュータに転送された。心電図データは、生体信号解析ソフト (Fluclet®) を用いて心拍数値を求めた。また、心電図の RR 間隔を求めるために、生体信号解析ソフトウェアプログラムによるウェーブレット解析を行い、ゆらぎ解析を行った。RR 間隔の高周波成分 (0.04-0.15Hz) (RR-HF) を心臓迷走神経活動の指標として算出した。また、低周波成分と高周波成分 (0.15-0.40Hz) の比 (RR-LF/HF) を心臓の交感神経活動の指標として算出した。

(5) データ解析

ガム咀嚼前とガム咀嚼中の f-NIRS を除く各指標の変化を AUC で評価した。ガム咀嚼 5 分前の中央値をベースラインとし、ガム咀嚼中とガム咀嚼後の変化を各指標について算出した。作業による各 AUC の変化は、1 標本 Kolmogorov-Smirnov 検定を用いて評価した。時間的変化を評価するため、30 秒ごとに代表値を算出した。ベースライン（咀嚼開始 5 分前の中央値）と咀嚼開始後の各 30 秒間の各指標の変化を調べるために、繰り返し分散分析を行った。差が有意であった場合、Dunnett t の検定を用いて、ガム咀嚼前の値と他の間隔の値との比較を行った。2 つの試料を比較するために、対の t 検定または 2 標本の t 検定を行った（味覚性ガム対非味覚性ガム、

同じ位置チャンネルでの左側対右側)。Spearman の順位相関は、oxy-Hb の AUC と官能評価の相関を分析するために使用された。

すべての統計解析は、市販のソフトウェアパッケージ(IBM SPSS Statistics, version 22.0.0 for Windows; SPSS, Armonk, NY, USA) を使用して実施した。有意水準は 5% とした。

好きな食品または嫌いな食品を咀嚼した際の脳皮質活動について

(6) 実験内容

研究には、内科的・精神科的疾患や薬物使用のない右利きのボランティア 20 名(男性 10 名、女性 10 名、平均年齢 29.0 歳) が参加した。対象者の参加同意を得た後、予め食品の嗜好に関する調査を Google フォームを用いて行った。被験食品は、コントロールとして舌で押しつぶせる硬さの白米を、美味しいと感じる物・美味しくないもの・未体験の味それぞれについて舌で押しつぶせる硬さの食品を用意した。被験食品はスプーン 1 杯量とし、摂取順序は、コントロール 美味しいものまたは美味しくない物 未体験のもの、の順とし、計測間にはコントロール食品摂取を行った。それぞれ食品摂取後に、味しい~美味しくないについての VAS を採得するために、被験者の手元にスライダックを設置し、タスク毎にレバーを操作し、官能試験の結果を得た。データ解析は、(3) - (5) と同様に実施した。

4. 研究成果

(1) 官能試験について

被験者によるガムの味、におい、おいしさについて、2 種類のガムの間で有意に異なっていた。これらのデータは、被験者が事前情報なしにガムの種類を識別できることを示唆していた。

(2) 脳血流変化について

ガムの種類に関係なく、ガム咀嚼時に一次運動野と一次体性感覚野で oxy-Hb レベルが増加することが示された。この領域は大脳皮質咀嚼領域として知られている。Broadman area10 に相当する前頭前野のチャンネルでは、咀嚼開始直後から oxy-Hb が減少し、30 秒後に増加することが示された。口当たりの悪いガムを噛むと、BA8-10 に位置する一部のチャンネルで咀嚼前よりも oxy-Hb レベルが上昇し、AUC が有意に増加した。口当たりの良いガムでは、このような増加は見られなかった。左半球でも有意差はないものの、AUC の減少がみられた。

左前頭極皮質は、Palatable ガムよりも Unpalatable ガムの方が、統計的に有意な oxy-Hb 値の上昇を示した。右前頭領域(前頭極および背外側前頭前野: DLPFC に相当) では、ガム咀嚼開始から 0-150 秒後、Palatable ガム咀嚼時よりも Unpalatable ガム咀嚼時の方が oxy-Hb 値は高くなった。左前頭葉では、ガムを噛み始めてから 30-60 秒後を除く 30 秒間のすべての区間で、Palatable ガムを噛んでいるときよりも高い値を示した。

ガム咀嚼時の oxy-Hb の AUC を半球間で比較した。左半球の前頭葉眼野皮質を含む運動前野および補足運動野は、Palatable ガムおよび Unpalatable ガムを噛んでいるときに、右半球のそれよりも高い値を示した。5 分間の咀嚼時間全体では有意差は認められなかったが、咀嚼中 30 秒ごとに分析したところ、Unpalatable ガムを咀嚼しているときの oxy-Hb の AUC は Palatable ガムよりも高いことが多いことが示された。このことは、Palatable ガムよりも Unpalatable ガムの方が血行動態の反応が強かったことを示唆している。

左前頭チャンネルでは、Palatable ガムを噛んだときに、血流応答が官能検査結果と負の相関を示した。Palatable ガム咀嚼時の血流反応の低下は、Palatable ガムへの反応として左前頭葉皮質の血流が減少することを示していた。また、S1、M1、SMAss に相当する BA1-7 では、Unpalatable ガムの咀嚼で負の相関が観察された。

(3) 心拍数、自律神経活動、咬筋活動

どちらのガム咀嚼時にも、咀嚼時に心拍数が有意に増加することが示された。5 分間の咀嚼時間では、ガムの種類による心拍数の有意差は認められなかった。また、30 秒ごとにガムの種類によってパラメータを比較した。咀嚼開始から 60 秒から 90 秒の間、Unpalatable ガムの心拍数は、Palatable ガムの心拍数より高かった。HF の低下と LF/HF の上昇は、両方のガムの咀嚼中に顕著であった。これらのパラメータは、咀嚼開始直後から有意な変化を示した。HF および LF/HF の AUC には、それぞれのガムの咀嚼中に有意な差は認められなかった。一方、心拍数およびある 30 秒間の自律神経活動には、ガム種間で有意な差が観察された。また、咬筋の活動をガムの種類で比較したところ、有意な差は観察されなかった。このように、ガムの種類による差は認められなかった。

(4) 好きな食品または嫌いな食品を咀嚼した際の脳皮質活動について

上記の結果と類似している部分での血流増加を嫌いな食品および好きな食品咀嚼時に認められた。また、嫌いな食品のほうが好きな食品咀嚼時よりも血流が増加した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hasegawa Yoko, Sakuramoto-Sadakane Ayumi, Yoshida Mitsuyoshi, Yoshikawa Mineka, Nozaki Sonoko, Hikasa Shinichi, Horii Nobuhide, Sugita Hideyuki, Ono Takahiro, Shinmura Ken, Kishimoto Hiromitsu	4. 巻 37
2. 論文標題 Basic survey for the prevention of intraoral residual medication in older adults: A pilot study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gerodontology	6. 最初と最後の頁 93 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ger.12441	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 Hasegawa Yoko, Horii Nobuhide, Sakuramoto-Sadakane Ayumi, Nagai Koutatsu, Ono Takahiro, Sawada Takashi, Shinmura Ken, Kishimoto Hiromitsu	4. 巻 16
2. 論文標題 Is a History of Falling Related to Oral Function? A Cross-Sectional Survey of Elderly Subjects in Rural Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 3843 ~ 3843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph16203843	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長谷川 陽子, 堀井 宣秀, 定兼 亜弓, 小野 高裕, 新村 健, 澤田 隆, 岸本 裕充
2. 発表標題 咀嚼能力と全身との関わり よく噛めることは本当に健康に良いのか?
3. 学会等名 日本老年歯科医学会総会
4. 発表年 2019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
研究分担者	小野 高裕 (Ono Takahiro) (30204241)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	小野 弓絵 (Ono Yumie) (10360207)	明治大学・理工学部・専任教授 (32682)	
研究分担者	黒瀬 雅之 (Kurose Masayuki) (40397162)	新潟大学・医歯学系・助教 (13101)	
研究分担者	山村 健介 (Yamamura Kensuke) (90272822)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	岸本 裕充 (Kishimoto Hiromitsu) (30291818)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	

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