

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2021
課題番号：19K10205
研究課題名(和文) 咀嚼が認知機能に与える影響の検討および認知症早期診断バイオマーカーの網羅的探索

研究課題名(英文) Examination for the effect of chewing on cognitive function and comprehensive search for biomarkers for early diagnosis of dementia

研究代表者
三野 卓哉 (Mino, Takuya)

岡山大学・医歯薬学域・助教

研究者番号：10625718
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)：ヒトにおいて、咀嚼運動刺激により唾液ならびに血液中の脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor; BDNF)濃度が上昇するか否かは現在までに明らかではない。われわれは、健康成人男性2名を対象に無刺激ガムを用いた60分の試験的咀嚼運動刺激を行い唾液、血漿中のBDNF濃度をBDNF ELISA kitにて測定した。その結果、60分の試験的咀嚼運動刺激では唾液、血液中のBDNF濃度の上昇は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本邦の認知症患者は増加の一途を辿っており、医療経済学的にも大きな社会問題となっている。咀嚼運動により血液中あるいは唾液中のBDNF濃度が上昇することが証明されれば、「咀嚼運動が認知機能を改善する(機能低下を抑制する)」という仮説の後押しになったが、60分の無刺激ガムを用いた咀嚼運動刺激程度では、刺激前後で血漿中、唾液中のBDNF濃度は上昇しない可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Whether chewing stimulation increase BDNF consistency or not has not been revealed on humans. We conducted 60 minutes chewing stimulation experiments with gum base on healthy male adults to investigate BDNF consistency in saliva and plasma using the BDNF ELISA kit. As a result, there were no increase of BDNF consistency in saliva and plasma during 60 minutes chewing stimulation experiments.

研究分野：歯科補綴学，口腔インプラント学，老年歯科医学

キーワード：咀嚼運動 認知機能 脳由来神経栄養因子 血漿中BDNF濃度 唾液中BDNF濃度

1. 研究開始当初の背景

本邦の認知症患者は増加の一途を辿っており、厚生労働省は、2025年には高齢者の約20% (約700万人)が認知症になると予測し、医療経済学的にも大きな社会問題となっている。また、根治的な治療法がないことから、認知症の発症を早期に発見し、予防することが何より重要とされている。

近年、脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor; BDNF)が神経疾患治療に応用可能ではないかと注目されている。BDNFは、記憶形成の場である海馬に高濃度に存在し、学習や記憶に関連する分泌タンパク質である。実際に、アルツハイマー型認知症患者の海馬や大脳皮質において、BDNF発現量が低下していることがすでに報告されている(Thoenen H, 1995)。また、ヒトにおいて血漿BDNF濃度と認知機能に正の相関を認めることが報告され(Siuda J, 2017)、血漿BDNF濃度は認知症の発症、進行過程を反映する客観的バイオマーカーの一つとして認識されつつある。

一方、認知症と口腔環境との関連が示唆されるようになり、咀嚼能力や残存歯数と認知機能が相関すること(Hansson P, 2013; Weijenberg RA, 2015; 小山, 2014)、残存歯数が20本以下で義歯を使用していない場合に、認知症発症リスクが高くなること(Yamamoto T, 2012)などが報告されてきた。そのメカニズムの一つとして咀嚼運動による脳内のBDNF濃度の増加が挙げられる。ラットでは咀嚼することで唾液腺からのBDNFの

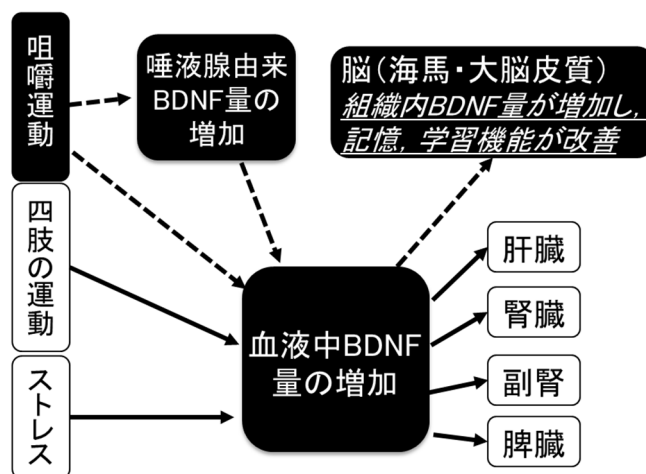


図1. 咀嚼が認知機能を改善する概念図

分泌が促され、唾液中のBDNF濃度が上昇することも示されている(Saruta J, 2010)。また、通常の飼料を与えたマウスと比較し、粉末飼料により咀嚼運動が抑制されたマウスでは、著明に記憶・学習機能が低く、海馬におけるBDNFの発現が低下することが報告された(Fukushima-Nakayama Y, 2017)。これらはあくまでも小動物の研究であるが、咀嚼により唾液や血液中のBDNF濃度が上昇し、記憶・学習機能の改善に関わった可能性が示唆される(図1)。しかし、ヒトにおいてこのような仮説の検証は十分行われていない。以上より、本研究においては、「ヒトにおいて、咀嚼刺激により唾液や血液中のBDNF濃度が上昇するか」という学術的問いを設定した。

2. 研究の目的

本研究は、「ヒトにおいて、試験的咀嚼運動刺激が、唾液や血液中BDNF濃度に及ぼす影響を検討すること」を目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 岡山大学倫理審査委員会へ研究遂行に関する許可申請を行い、承認を受けた(臨2102-001)。
- (2) 健常成人を対象とした唾液と血液中BDNF濃度に影響を与えうる試験的咀嚼運動時間の検討
研究参加に同意を得た全身疾患、服薬ならびに咀嚼障害を認めない成人男性健常ボランティア

2名を被験者に、無刺激ガム（サリバーガム）を用いた試験的咀嚼運動を行わせ、唾液と血液中 BDNF 濃度に与える影響を検討した。被験者は、試験実施前日の激しい運動、アルコール摂取、試験開始 3 時間前からの飲食は控え 6 時間以上の睡眠を確保するように指示した。過去の有酸素運動負荷を用いた研究では 30 分以上の運動負荷時間が設定されていた。試験的咀嚼運動は有酸素運動に比較し運動負荷が弱いと予想されるため本検討での試験的咀嚼運動刺激時間は 60 分と設定した。

被験者に対して、咀嚼運動開始 5 分前をベースラインとし、ベースライン時、咀嚼試験開始後 1 分、20 分、40 分、60 分、咀嚼試験終了後 30 分（合計 6 回）の唾液を採取した。刺激時唾液は 1 分間分の唾液をすべて採取し、安静時唾液は 5 分間分の唾液をすべて採取した。血液採取は、ベースライン時と咀嚼試験終了直後の合計 2 回とした。採取した唾液と血液は、4 °C で 15 分間 3000rpm 遠心分離し、-70 °C で保存した後、BDNF ELISA kit (FUJIFILM Wako) を用いて唾液中、血漿中の BDNF 濃度を測定した。血漿は、20 倍希釈を、BDNF 濃度が低いと予測される唾液は 1 倍希釈を測定に用いた。

4. 研究成果

2名の被験者共に、試験的咀嚼運動刺激の前後で血漿 BDNF 濃度の上昇を認めなかった(図 2)。唾液中の BDNF 濃度はベースライン時が一番高い傾向を示した(図 3)。

図2. 試験的咀嚼運動刺激前後の血漿中BDNF濃度の変化

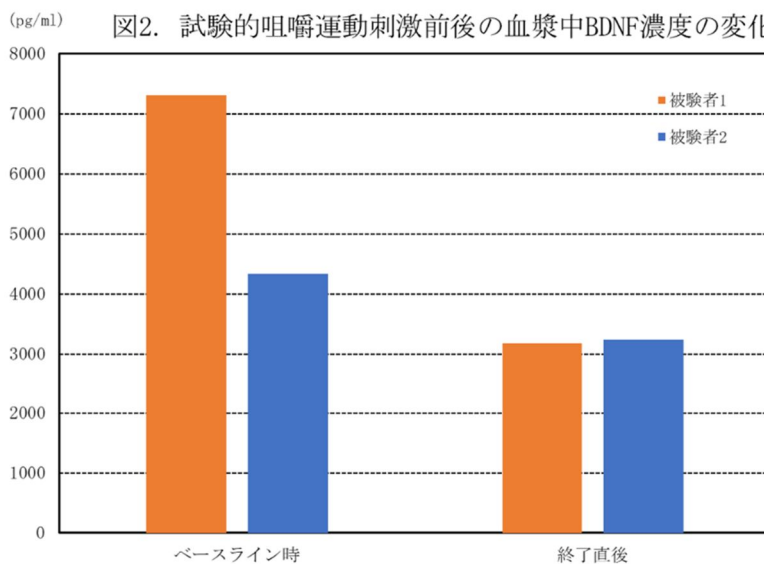
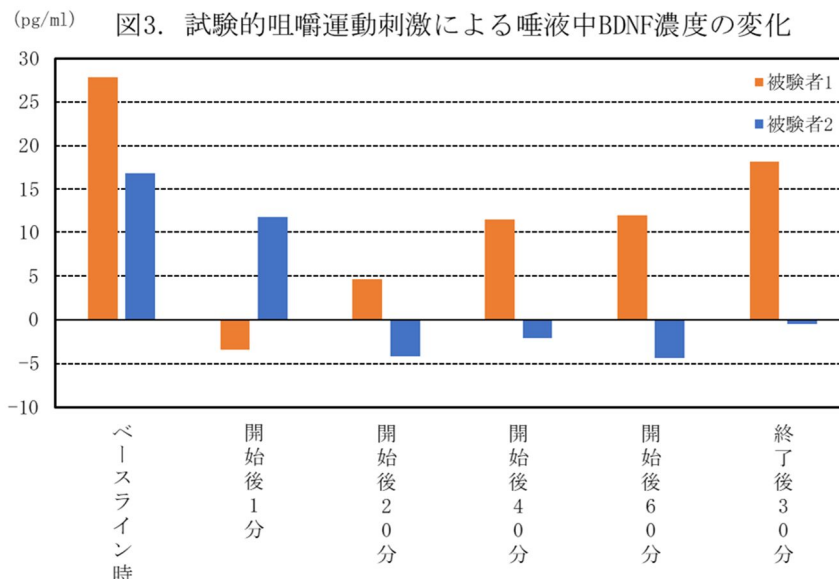


図3. 試験的咀嚼運動刺激による唾液中BDNF濃度の変化



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 窪木拓男	4. 巻 79
2. 論文標題 認知症と口腔機能の関連を探る - 「認知症と口腔機能研究会」の設立 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本歯科評論	6. 最初と最後の頁 18-19
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 窪木拓男, 前川賢治	4. 巻 13
2. 論文標題 補綴歯科治療は生命予後の延伸に貢献できるか？	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本補綴歯科学会誌	6. 最初と最後の頁 117-125
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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 沼本 賢, 大野 彩, 三野卓哉, 逢坂 卓, 黒崎陽子, 小山絵理, 中川晋輔, 徳本佳奈, 樋口隆晴, 前川賢治, 窪木拓男
2. 発表標題 要介護高齢者の口腔形態要素を評価する歯列崩壊指数の考案と信頼性・妥当性の検討
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会第128回学術大会
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	窪木 拓男 (Kuboki Takuo) (00225195)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	大野 彩 (木村彩) (Ono Aya) (20584626)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	
研究分担者	大野 充昭 (Ono Mitsuaki) (60613156)	岡山大学・医歯薬学域・准教授 (15301)	
研究分担者	山下 徹 (Yamashita Toru) (60644408)	岡山大学・医歯薬学域・准教授 (15301)	
研究分担者	黒崎 陽子 (Kurosaki Yoko) (90759664)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	

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