

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10252

研究課題名(和文) 口腔機能低下が脳神経活動に及ぼす影響～脳機能イメージング法での検証～

研究課題名(英文) Effect of deterioration of oral function on brain activity

研究代表者

川西 克弥 (Kawanishi, Katsuya)

北海道医療大学・歯学部・准教授

研究者番号：10438377

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)：本研究では、歯周病による咀嚼不全や抜歯に附随して生じる欠損歯列の放置などの口腔機能低下が脳機能に及ぼす影響についてMEMRIを用いて検証した。口腔機能低下モデルとして欠損歯列モデルマウスと歯周病モデルマウスを作製し、単独飼育環境において、固形飼料を一定期間給餌させた。MEMRIを測定した結果、欠損歯列モデルマウスは健常マウスと比較して海馬で信号強度が低下し、歯周病モデルマウスでは海馬および被殻で信号強度が低下した。このことより、口腔機能低下が脳内神経活動の低下に影響していることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、歯周病による咀嚼不全や抜歯に附随して生じる欠損歯列の放置などの口腔機能低下が脳内神経活動の低下に影響する可能性について画像分析を用いて示した。これまでの咬合・咀嚼機能と脳機能に関する研究からも新たな脳機能イメージングとして検証できたことは学術的意義が高いと考える。また、口腔機能管理を怠ることが脳機能に何らかのリスクを与える可能性があることを示すことで、歯周病や抜歯に伴う欠損歯列を放置したまま過ごしている国民に対する口腔リテラシーの向上につながることから社会的意義は高いと考える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to use manganese-enhanced MRI (MEMRI) to examine the effects of oral dysfunction, such as masticatory defects due to periodontal disease and neglect of missing teeth following tooth extraction, on brain function. A model mouse with defective dentition and a mouse model with periodontal disease were created as models of oral function decline, and were fed solid food for a certain period of time in a singly housed environment. As a result of MEMRI measurements, the signal intensity was decreased in the hippocampus in the missing dentition model mouse compared to healthy mice, and the signal intensity was decreased in the hippocampus and putamen in the periodontal disease model mouse. This indicates that the decline in oral function affects the decline in neural activity in the brain.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：口腔機能低下 咀嚼 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

口腔機能低下症とは、加齢に留まらず疾患や障害などの様々な原因により、咀嚼、嚥下、感覚などの口腔機能が徐々に低下していく疾患である。2016年に一般社団法人日本老年歯科医学会が「高齢期における口腔機能低下」のポジションペーパーを発表し、「口腔機能低下症」の概念および診断基準が示された。2018年度診療報酬改定により口腔機能低下症に対する口腔機能管理について保険導入がなされ、高齢者の豊かな食生活の支援と健康維持を実現させるための口腔衛生管理および口腔機能管理が積極的に取り入れられている。「口腔機能低下症」は、口腔衛生状態不良、口腔乾燥、咬合力低下、舌口唇運動機能低下、低舌圧、咀嚼機能低下、嚥下機能低下の7つの評価項目が設定され、このうち3つ以上該当した場合、口腔機能低下症と診断される。小児から高齢者までのライフステージに応じた口腔疾患の重症化予防、口腔機能低下への対応が必要とされており、とくに高齢者では口腔機能低下症が低栄養を招くリスクを高めるため、早期発見と予防が重要である。「経済財政運営と改革の基本方針2017(骨太の方針2017)」において口腔機能管理の重要性が提言され、国民の口腔への関心も益々高まる傾向にある。

近年、口腔機能低下と認知症との関連が着目されており、小児期からの咀嚼習慣の違いや歯周病や抜歯および加齢が合わさって生じる口腔機能低下は、脳機能の形成過程や衰退現象に影響していることが考えられる。咀嚼機能と脳機能との関係において、ガム咀嚼時における脳神経活動に依存した変化を脳内の酸素化ヘモグロビンの濃度の違いから間接的に検出できるfMRIや近赤外分光法(NIRS)などの脳機能イメージング法が報告されている。一方、動物を用いた脳機能イメージング研究では、二価イオンのマンガン(Mn<sup>2+</sup>)を用いたマンガン造影MRI(MEMRI)の手法がある。Mn<sup>2+</sup>はCa<sup>2+</sup>のような挙動を取り、Ca<sup>2+</sup>チャネルが開くとMn<sup>2+</sup>も流入し、常磁性体のマンガンはMRIで検出しているのがMEMRIである。常磁性体であるマンガンイオンはMRIでのT1強調画像において造影剤として用いることができ、プロトン緩和時間を減少させることから、脳内でのMEMRI信号を非侵襲的に視覚化できる利点を備えている。これまでに口腔機能低下と脳機能との関係についてMEMRIを利用した報告は認められないことから、新たな脳機能イメージングとして期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、咀嚼習慣の違いや、歯周病による咀嚼不全や抜歯に附随して生じる欠損歯列の放置などの口腔機能低下が脳機能に及ぼす影響について、脳内神経活動の依存的な変化をリアルタイムでイメージングできるMEMRIによる画像解析により検証することである。

## 3. 研究の方法

実験動物にはC57BL/6J雌性マウスを用いた。飼育飼料には固形飼料を用い単独飼育とした。麻酔奏功後、上顎両側臼歯部を便宜的に抜去する欠損歯列モデルマウス(Ext)と上顎両側臼歯部を縫合糸で結紮する歯周病モデルマウス(Perio)をそれぞれ作製した。施術に際し、4%イソフルランで麻酔導入し、施術時は3種混合麻酔薬の腹腔内投与および2%イソフルランを専用気化器にて吸入させてコントロールした。健常マウス(Intact)および各モデルマウスの抜歯窩の治癒および歯周病罹患を認めた段階で、慢性持続的に一定量の塩化マンガンを徐放できる装置を体内に埋入する処置を施した。その後、飼育飼料は固形飼料を給餌させ一週間単独飼育した。1週後に体内から装置を除去し、塩化マンガンがすべて徐放されたことを確認した。次に、脳内MEMRI信号を検出するために、各マウスを小動物用MRI mini撮像装置内に入れて撮影を行った。なお、北海道医療大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った(承認番号:26号)。

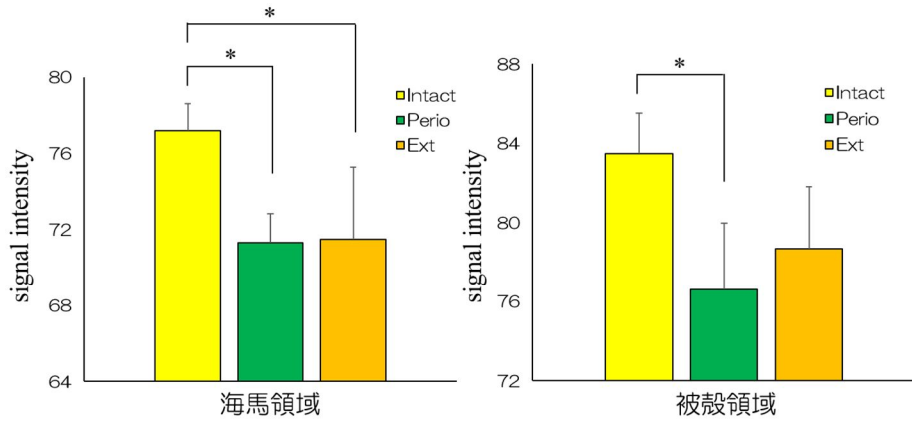
## 4. 研究成果

2020年度は6週齢のC57BL/6Jマウスに対し、慢性持続的に低濃度の塩化マンガンが徐放できる装置を体内に埋入し、120mM塩化マンガンを含むTotal 0.2mlを1週間継続して投与したのち、脳内MEMRI信号を検出できることを確認した。

2021年度以降は、上顎両側臼歯部を便宜的に抜去する欠損歯列モデルマウスと上顎両側臼歯部を縫合糸で結紮した歯周病モデルマウスを作製した。健常マウスおよび各モデルマウスの抜歯窩の治癒および歯周病罹患を認めた段階で、慢性持続的に一定量の塩化マンガンが徐放できる装置を体内に埋入する処置を行った。その後、飼育飼料は固形飼料を給餌させ一週間単独飼育した。1週間後に麻酔下において体内から装置を除去し、塩化マンガンがすべて徐放されたことを確認し、MRIにて撮像し、脳内MEMRI信号を検出した。得られた画像は、Image Jソフト(NIH)を用いて解析した。統計学的解析には、SPSS Statistics ver 26.0(IBM Japan)を用い、有意水準は危険率5%未満とした。

MEMRI測定部位は、過去の研究報告を参考に咀嚼機能と関連が深い脳組織の領域である海馬と被殻領域を対象とした。歯周病モデルマウスでは、被殻および海馬でのMEMRI信号強度が健常マウスと比較して有意に低い値を示した( $p < 0.05$ )。一方、欠損歯列モデルマウスでは、海馬でのMEMRI信号強度が健常マウスと比較して有意に低い値を示した( $p < 0.05$ )(図)。

以上より、口腔機能低下による脳神経活動への変化を MEMRI によって視覚的に検証することができた。



One-way ANOVA and *post-hoc* Tukey HSD (\*  $p < 0.05$ )

図. 各群のMEMRI測定部位の比較

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 川西克弥、豊下祥史、越野寿、藤井博匡、長澤敏行	4. 巻 4巻
2. 論文標題 口腔機能低下が脳神経活動に及ぼす影響について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 87-89
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 川西克弥、豊下祥史、越野寿、藤井博匡、長澤敏行	4. 巻 23
2. 論文標題 口腔機能低下が脳神経活動に及ぼす影響について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 84-86
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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川西克弥、菅悠希、豊下祥史、石川啓延、富田侑希、長澤敏行、越野寿
2. 発表標題 口腔機能低下症と脳機能との関連 ~脳機能イメージングでの検証~
3. 学会等名 特定非営利活動法人日本咀嚼学会第33回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川西克弥、石川啓延、平塚翔太、豊下祥史、菅悠希、佐々木みづほ、高田紗理、佐藤夏彩、山口敏樹、芦田眞治、小西洋次、昆邦彦、富田侑希、長澤敏行、越野寿
2. 発表標題 口腔機能低下症が脳内神経活動に及ぼす影響について
3. 学会等名 令和3年度公益社団法人日本補綴歯科学会東北北海道支部学術大会
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
研究 分担者	豊下 祥史  (Toyoshita Yoshifumi)  (20399900)	北海道医療大学・歯学部・准教授   (30110)	
研究 分担者	藤井 博匡  (Fujii Hirotada)  (70209013)	北海道医療大学・その他・客員教授   (30110)	
研究 分担者	越野 寿  (Koshino Hisashi)  (90186669)	北海道医療大学・歯学部・教授   (30110)	
研究 分担者	長澤 敏行  (Nagasawa Toshiyuki)  (90262203)	北海道医療大学・歯学部・教授   (30110)	

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