

機関番号：32703

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791815

研究課題名（和文）咀嚼刺激による記憶増強時の皮質間回路の可視化

研究課題名（英文）Cortical circuit of memory process enhanced by masticatory stimulation

研究代表者

小野弓絵（ONO YUMIE）

神奈川歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：10360207

研究成果の概要(和文):誰もが日常的に行える「咀嚼」を認知症予防策として活用するために、ヒト脳機能計測により咀嚼刺激時の脳内情報伝達経路を検討した。記憶活動時には、運動前野、縁上回などの皮質部位が、認知機能を制御する前頭前野と協調した活動を行っていることがわかった。記憶活動時のガムチューイングはこの前頭前野機能を活性化させ、認知機能を維持する有力な手段であることが見出された。

研究成果の概要(英文): We used multimodal brain imaging techniques to investigate how masticatory stimulation (chewing) increases cognitive function during working memory process. High time-resolution recordings of cortical activity by Magneto-encephalography revealed that memory acquisition activates the prefrontal cortex concurrently with the supplemental motor area and the supramarginal gyrus. Moreover, gum chewing further increases the memory acquisition-related activity in the prefrontal cortex. These results suggest chewing as an easy and useful tool to activate the prefrontal cortex to maintain cognitive function.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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

わが国では超スピードで高齢化が進んでいる。2020年には認知症患者数は300万人に達するとされ、患者の家族や介護者を含めると1,000万人以上の国民が直接的・間接

的に認知症問題と向き合わざるを得なくなる。認知症の最大の問題点は大脳辺縁系の海馬萎縮による記憶障害であり、患者はもちろん家族全体の日常生活に重大な影響を与え、認知症の予防対策が強く叫ばれてい

る。申請者らは、我々が日常的に行っている「咀嚼」の刺激が記憶回路と呼ばれる大脳辺縁系（海馬）・頭頂連合野・前頭前野を活性化させることを世界に先駆けて解明し（Onozuka et al. J Dent Res. 2003, 2002 など）、簡易で日常生活に取り入れやすい認知症の予防策としての「チューイング」を提案している。近年では、認知症発症の原因ともなるストレス刺激により低下した海馬機能がチューイングによって早期に回復すること、チューイングによって記憶活動に伴って生じる皮質部位での波活動が増加すること）を報告してきた。これらの知見は1990年代から行われてきた、咀嚼刺激が海馬機能の維持に重要であるとする報告（Kondo et al., Dementia, 1994; Yamamoto and Hirayama, Brain Res., 2001; Tsusui et al., Biomed Res, 2007 など）を裏付けるものであるが、ヒトにおいて最も重要な海馬機能である「記憶」のプロセスにおいて、チューイングがもたらす増強効果のメカニズムについては未だ解明されていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、脳活動の正確な位置情報を観察するfMRI、皮質間の神経走行を描出する拡散スペクトラムイメージング（DSI）と時間分解能が高いMEG、脳血流変化の光学的計測である光トポグラフィのヒト脳マルチモダリティ計測を用いて記憶活動に伴う脳内情報伝達経路の可視化手法を開発し、認知症予防対策としての咀嚼刺激の効果を脳科学の観点から定量的に抽出することを目的とした。

本研究では、記憶課題遂行時のfMRIによって同定された記憶関連皮質間の神経連絡を、任意の皮質間の神経走行を検出可能なMRI撮像法であるDSIによって解明し、記憶の機能ネットワークモデルを形態的に同定する。この形態情報をもとに、任意の皮質部位においてミリ秒単位の時間分解能で脳機能活動を検出可能なMEGのデータから各皮質部位間の機能的連絡を確認し、脳活動の時間推移を特定する。すなわち、各モダリティの空間的・時間的特性を統合することにより記憶獲得・想起のメカニズムを解明することを目指す。記憶獲得・維持の各段階において作成された各モデルを用いて、ボランティア被験者が咀嚼活動を行う前後での脳活動を解析し、チューイングが記憶活動に与える影響を定量評価する。さらに、認知症の前段階症状で特に機能低下が起こる前頭前野の脳活動に与えるチューイングの影響を明らかにし、効果的な認知症予防対策の開発に貢献することをゴールとする。

## 3. 研究の方法

健常ボランティア被験者に対して短期記憶課題であるSternberg paradigm, n-back taskを与え、記憶活動を行っている際の脳活動をMEG, fMRI, 光トポグラフィにより計測した。全ての被験者には、書面によるインフォームドコンセントを得た。MEGデータからの(1) Adaptive Beamformer法による脳内神経活動の時空間変化の抽出(2) SPM解析による活動部位のブロードマンエリア同定、(3) template DSI brainによる活動部位の解剖学的接続の同定、(4) 光トポグラフィによる記憶課題遂行時の脳血流量変化のガムチューイングによる効果の検討を行った。ガムチューイング前後で、記憶課題の遂行に伴う変化を解析し、咀嚼活動が前頭前野を中心とする記憶回路の増強においてどのような役割を果たしているか、賦活部位・情報伝達経路の両面から考察を行った。

## 4. 研究成果

MEGデータ解析(1)(2)から、言語課題による記憶活動を行っているときには、記憶活動に関わる前頭前野、運動前野、縁上回などの皮質部位が80%以上の高い時間相関を持って協調活動していることが明らかになった。これらはDSIによる検討(3)にて解剖学的な連絡があることも確認され、従来の心理学的研究、症例研究等が示唆してきた言語情報処理における「中央実行系」、「リハーサルプロセス」、「短期記憶」にそれぞれ対応していると考えられる。さらに、光トポグラフィによる検討(4)では、中央実行系にあたる前頭前野のOxy-Hb増加量がガムチューイングにより増大することが明らかになり、MEG研究で示された咀嚼による中央実行系の活動促進を裏付ける結果が得られた(図1)。この成果は、記憶活動時のガムチューイングが前頭前野機能を活性化させ、認知機能を維持する有力な手段であることを示している。すなわち、臨床医レベルで経験的に知られていた「噛めなくなると認知機能が低下する」、「適合性の高い義歯によって認知機能が改善する」など特に高齢者における咀嚼と認知機能との密接な関連について、脳科学の視点からエビデンスが与えられたといえる。

これらの成果はInternational Journal of Bioelectromagnetism, Journal of Oral Rehabilitation, Journal of Prosthodontic Researchなど脳科学、歯科医学系の国際雑誌へ発表したほか、脳神経科学関連の内外学会にて口演・ポスター発表した。

## 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 13 件)

K Kimoto, Y Ono, A Tachibana, Y Hirano, T Otsuka, A Ohno, T Obata, M Onozuka, Chewing-induced regional brain activity in edentulous patients who received mandibular implant-supported overdentures: a preliminary report, Journal of Prosthodontic Research, 55(2), 89-97, 2011, 査読有

Y Ono, T Yamamoto, K Kubo, M Onozuka, Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction, Journal of Oral Rehabilitation, 37(8), 624-640, 2010, 査読有

Y Ono, Does chewing facilitate human cognitive function?, Bulletin of Kanagawa Dental College, 38(1), 33-34, 2010, 査読有

K Kubo, Y Ono, T Yamamoto, I Nagatsu, N Karasawa, M Onozuka, Occlusal disharmony and cognitive function, Biogenic Amines, 23(3), 115-133, 2010, 査読有

K Kubo, H Miyake, S Fujiwara, T Takeuchi, Y Hasegawa, S Toyota, I Nagatsu, Y Ono, T Yamamoto, M Onozuka, N Karasawa, Occlusal disharmony reduces catecholaminergic system, Biogenic Amines, 23(1), 9-18, 2010, 査読有

Y Ono, K Dowaki, A Ishiyama, M Onozuka, Gum chewing maintains working memory acquisition, International Journal of Bioelectromagnetism, 11(3), 130-134, 2009, 査読有

Y Ono, T Kataoka, S Miyake, K Sasaguri, S Sato, M Onozuka, Chewing rescues stress-suppressed hippocampal long-term potentiation via activation of histamine H1 receptor, Neuroscience Research, 64(4), 385-390, 2009, 査読有

[学会発表](計 40 件)

川畑政綱, 小野弓絵, 大野晃教, 川本翔一, 木本克彦, 小野塚實, 咀嚼感覚の減少が加齢と共に認知機能の低下を促進する, 第 88 回日本生理学会大会, 2011.3.28. 横浜(震災のため Journal of Physiological Sciences 論文誌上発表)

川本翔一, 川畑政綱, 木本克彦, 小野塚實, 小野弓絵, 認知記憶課題遂行に伴う前頭前野活動の咀嚼刺激による促進, 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2011.3.18, 京都

川本翔一, 川畑政綱, 木本克彦, 小野塚實, 小野弓絵, ガムチューイングは短期記憶課題遂行時の前頭前野活動を促進する: 光トポグラフィーによる検討, 千葉大学医工学シンポジウム~千葉大学における医工連携の出口戦略~, 2011.2.18, 千葉

Y Ono, HC Lin, HH Chen, KY Tzen, M Onozuka, CT Yen, FDG-PET imaging of the rat hypothalamus during stress-coping, Society for Neuroscience 40th Annual Meeting, 2010.11.15. San Diego, USA

S Kawamoto, M Kawahata, K Kimoto, M Onozuka, Y Ono, Chewing restores prefrontal activity during consecutive working memory acquisition, Decade of the Mind VI, 2010.10.19. Fusionopolis, Singapore

川畑政綱, 小野弓絵, 大野晃教, 川本翔一, 堀紀雄, 青木宏道, 木本克彦, 小野塚實, 若年期における臼歯喪失が認知機能に与える影響, 第 33 回日本神経科学大会, 2010.9.2. 神戸

Y Ono: Masticatory organ and memory function. International conference on Interdisciplinary Medicine and Occlusion, 2010.7.29. Vienna, Austria

Y Ono, M Fukui, S Koizumi, M Kawahata, M Onozuka, Chewing counteracts stress-induced anxiety-like behavior by activating the dopaminergic system, 88th General Session & Exhibition of the IADR, 2010.7.16. Barcelona, Spain

Y Ono, T Kataoka, S Koizumi, S Sato, M Onozuka, Chewing rescues

stress-suppressed hippocampal long-term potentiation via activation of the histaminergic system, he 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, 2009.7.29. Kyoto, Japan

〔図書〕(計1件)

佐藤貞雄, 小野弓絵, 高原円, 久保金弥, 小野塚實, 健康と良い友だち社, 噛むチカラでストレスに勝つ, 2011, 25-40, 73-86

〔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・准教授  
 研究者番号: 10360207

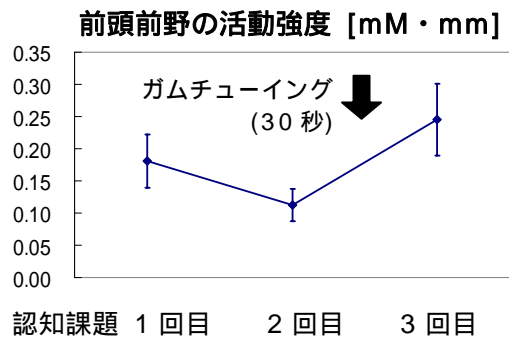
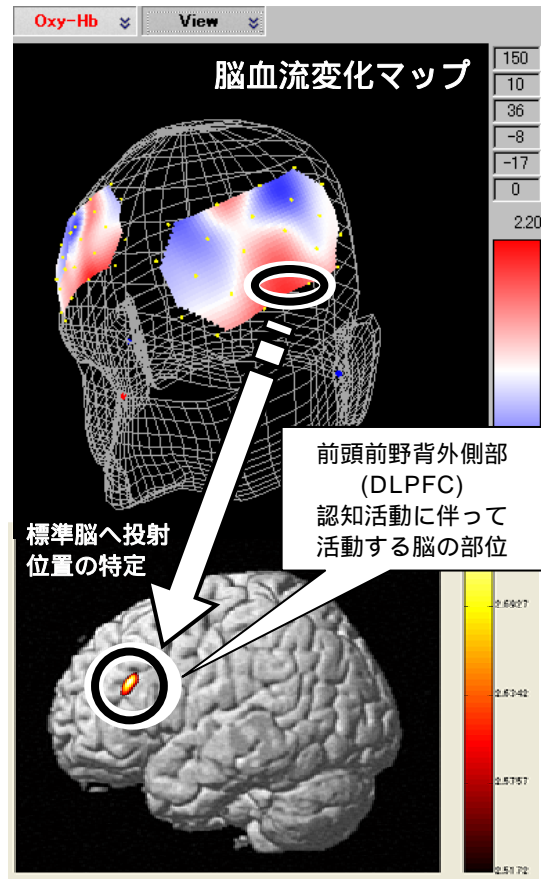


図1 ガム咀嚼による前頭前野活動の変化