

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：42713

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659993

研究課題名(和文)口腔ケアによる高齢者の神経認知機能の賦活化と再生

研究課題名(英文)Oral care-induced activation and reproduction of the neurocognitive function in the elderly

研究代表者

鈴木 幸江(suzuki, yukie)

神奈川歯科大学短期大学部・その他部局等・教授

研究者番号：10123209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：神経認知機能に与える影響についてブラッシングの効果を検討するため、ミニメンタルステート検査(MMSE)およびかなひろいテスト(KHT)を実施し、獲得スコアに及ぼすブラッシングの効果を検討した。被験者は65歳から81歳までの男性73名と女性33名の健常者を用いた。さらに、これらの被験者から13名を抽出し、fMRIによる実験を行い、ブラッシング時のKHT中の前頭前野のBOLDシグナルの強度を比較検討した。その結果、ブラッシングによるスコアの上昇がMMSE、KHTの全てにおいて認められた。また、fMRI実験において、KHT提示による前頭前野の賦活化は、ブラッシング刺激により著明に増強した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the involvement of toothbrushing(TB) in neurocognition, using mini-mental state examination(MMSE) and kana-hiroi test(KHT). Neurologically healthy subjects were used, of which 13 subjects were randomly selected to participate in the experiment using a functional magnetic resonance imaging(fMRI). When the scores in the tests using MMSE and KHT were compared between in the presence and absence of TB, we found that TB causes significant increases in the score of all tests. In MMSE and KHT, this effect was apparently age-dependent. Furthermore, in the experiment using fMRI, an activation of the prefrontal cortex during performance of KHT was markedly increased in the presence of TB. These results suggest that TB causes an enhancing effect on the neurocognitive function in the elderly through activation in the prefrontal cortex.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯科学

キーワード：高齢者 口腔ケア ブラッシング かなひろいテスト MMSE fMRI 前頭前野

1. 研究開始当初の背景

要介護高齢者は少子高齢社会の中で増加の一途を辿り、いわゆる先進国といわれる国々に共通する深刻な社会問題になっている。とりわけ高齢者の健康寿命の延長、quality of life (QOL) と activities of daily living (ADL) の向上を目指した対策とその施行は、健康で豊かな生活環境を作り出すための重要な課題である。2000年に介護保険制度が開始され、2006年には一部改正がなされた。従来の介護保険の基本理念である自立支援をより明確にするために予防を重視するシステムへと転換した。このシステムの中で「口腔機能の向上」が導入され、口腔ケアが積極的に取り込まれ、医師、歯科医師、看護師、歯科衛生士も実施担当者になった。口腔ケアは口腔の疾患の予防だけでなく、誤嚥性肺炎の予防 (Yoneyama et al, Am Geriatr Soc 50:430-3, 2002)、QOL の向上 (Astrom et al, Eur J Oral Sci 1014:115-21, 2006)、さらに ADL の改善 (Watando et al, Chest 126:1066-70, 2004) など全身的にもきわめて有用であることがわかってきた。

近年、健常な高齢者とアルツハイマー病を含む認知症患者にブラッシングを適用することにより、認知レベルの向上が認められることが報告された (Wu B et al, Am J Public Health 97:2216-2221, 2007)。

また、磁気共鳴機能画像 (fMRI) を用いた研究において、Heunincksxらは高齢者の認知行動を増強させるためには脳に感覚情報を入力させることが重要であることを指摘している。Miyamotoらは同様の方法を用い、歯牙、舌、口唇などの口腔器官からの感覚情報は階層的に一次体性感覚野に入力し、その representation は Penfield による古典的な “homunculus” に一致することを示した。さらに Onozuka らは、高齢者がガムチューイングを行うことにより、体性感覚野、運動野、補足運動野、島、小脳などの感覚系や運動系だけでなく、意志、判断、感情を司っている前頭連合野 (とくに前頭前野) の神経活動が顕著に増強されることを、fMRI を用いた研究で見いだした。また、成人を対象とした fMRI 実験では、ブラッシングによって感覚運動野、補足運動野、前頭前野、島皮質、および帯状回が賦活され、前頭前野と補足運動野では右脳優位性が認められている (水野ら, 老年歯学, 23:330-337, 2008)。

今後は、口腔ケアによる高齢者の認知機能増進を目指した神経科学的解明が必須であり、脳の認知機能と前頭前野の活動を直接結びつけたシステム研究が必要である。神経認知検査という行動科学的方法と fMRI と光トポグラフィの2種類の非侵襲的脳機能計測技術を用い、人の知性・感情制御・判断・意思を司る前頭前野の賦活化に基づいた認知機能の検索は少ない。そこで、口腔ケアによる口腔刺激が認知機能をアップさせることを解明することは、口腔ケアによる認知症の予防

あるいは回復を期待できる。このことにより、高齢者医療費の削減にも将来貢献できると考える。

2. 研究の目的

本研究は、65歳～81歳の日常生活に問題のないボランティアの方を対象に行なった。

平成23年度は神経認知検査法の中から信頼性が高い、ミニメンタルステート検査 mini-mental state examination (MMSE) およびかなひろいテスト (kana-hiroi test; KHT) を実施し、口腔ケア (ブラッシング) をした場合としない場合の獲得スコアに及ぼすブラッシング効果を検討した。

平成24年度以降は、ボランティアの中から MR の装置に入ることが可能な方を無作為に選択し、fMRI と光トポグラフィを用いて、ブラッシング時の前頭前野の fMRI シグナル (blood oxygenation level-dependent シグナル) 及びヘモグロビン濃度変化を計測した。

MMSE と KHT の2種類の認知評価検査における口腔ケア (ブラッシング) の効果と前頭前野における両シグナルに対するブラッシング効果に相関がみられるか評価する。

このことにより、口腔ケアによる前頭前野の賦活と認知機能の向上を解明し、口腔ケアの神経科学的意義を社会に啓発する。

3. 研究の方法

被験者

本研究では男性73名、女性33名 (65～81歳、平均 72.2 ± 5.1 歳) の日常生活に問題ない健常なボランティアを対象とした。すべての被験者に対し、認知神経科学的テストを実施した。さらに、これらの被験者のうち13名を無作為に抽出し、fMRI を用いてかなひろいテスト (KHT テスト) による前頭前野の活性を計測した。各被験者に対し、実験開始前に十分なインフォームドコンセント (研究の目的、内容およびリスクなどを詳細に説明) 文書による同意を得た。また、本研究の実施設である木沢記念病院・揖斐厚生病院 (岐阜県) の承認を得て、偶発的な事故対策 (医師、看護師などの待機)、人権保護に関しても当該施設の基準に準じた。さらに、個人情報漏洩を防ぐため計測データを匿名化し、パスワードにより保護された解析用コンピューターのみでデータの取り扱いを行った。

神経認知テスト (MMSE, KHT) の実施

本実験では認知症の早期スクリーニングに用いられている神経認知検査のうち、MMSE と KHT を実施した。各被験者に対し、ブラッシングしない場合とブラッシングした場合において2種類の認知神経科学的テストを3回に渡って実施した。この際、テストへの慣れを最小限にするため少なくとも2週間の間隔をおいて実施した。ブラッシングは、被験者が日常行っているのと同様のブラッシング圧や方法で、歯磨剤をつけずに利き手

に歯ブラシを持たせ、3分間行った。

前頭前野 BOLD シグナルの解析

磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) による脳機能画像法である。fMRI 計測には KHT 検査でスコア上昇が高値であった被験者から無作為に抽出した 13 名 (男性 8 名, 女性 5 名) を対象に実験を行い, KHT 中の右側前頭前野活動をブラッシングの有無で比較検討した。KHT 実施中の右側前頭前野の BOLD シグナル強度を比較検討するためのタスクにはブロックデザインを用い, KHT は 80 秒間のコントロールの後 45 秒間の KHT を行い, これを 3 サイクル遂行した。撮像は 3D-Fast SPGR 法 T1 強調画像を用い, 一方の脳機能画像に対しては gradient echo EPI を使って行った。

統計検定

ブラッシングによる各認知神経科学的テストの平均スコアの比較検定には Student の t 検定を用いた。各認知神経科学的テストにおけるスコアと被験者の年齢との関係の比較には, 二元配置分散分析を行なった。統計処理には, IBM SPSS Statistics 21.0 (日本 IBM 東京) ソフトウェアを用いた。

4. 研究成果

神経認知テストに及ぼすブラッシングの効果

神経認知テストに及ぼす各種歯ブラシの効果を検討した。音波式電動歯ブラシ・電動歯ブラシ・手用歯ブラシを使用したブラッシングの前後で KHT の正答数 (満点 60 点) の比較を行った。その結果, 手用歯ブラシを使用したときの正答数は, ブラッシングなしでは 41.83 ± 4.63 (平均値 \pm 標準偏差), ブラッシングありでは 46.25 ± 7.40 で, ブラッシングによって有意な効果 ($p < 0.0001$) が認められた。一方, 電動歯ブラシ使用においては, ブラッシングなしとありでは, 各々 40.09 ± 5.65 と 44.90 ± 7.58 であり, ブラッシングありの方が有意 ($p < 0.01$) に高かった。さらに, 音波式電動歯ブラシ使用においても, ブラッシングなし (40.46 ± 5.27) とあり (45 ± 5.08) では有意な効果 ($p < 0.01$) が認められた。しかし, 各種歯ブラシ間では有意差が認められなかった。特に手用歯ブラシを使用した場合が最も効果が大きかった。

2 種類の神経認知テストに及ぼすブラッシングの効果を検討した結果, 手用歯ブラシを用いたブラッシングによる神経認知テストのスコアの上昇は MMSE, KHT の全てにおいて認められた。MMSE におけるスコアはブラッシングをしなかった場合が 28.4 ± 0.12 点, ブラッシングをした場合が 29.1 ± 0.08 点であり, スコア間に有意な差が認められた ($t = 6.73, p < 0.01$)。KHT についてはブラッシングをしなかった場合とブラッシングをした場合のスコアはそれぞれ 28.9 ± 0.77 点, 33.1

± 0.67 点であり有意な差が認められた ($t = 15.17, p < 0.01$) (図 1. 1: ブラッシングなし, 2: ブラッシングあり)。

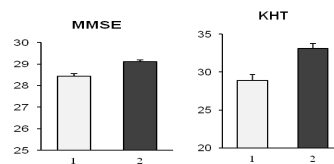


図 1 ブラッシングによるスコアの上昇

さらに各認知神経科学的テストにおけるスコアと被験者の年齢との関係を検索し, 統計解析を行った結果, MMSE と KHT において年齢が高くなるほどブラッシングによるスコアの上昇効果が増強された ($p < 0.01$)。

前頭前野 BOLD シグナルに及ぼすブラッシングの効果

KHT 提示による賦活がブラッシングにより増強された部位を同定するために, 神経認知テストでスコアが高値であった 13 名の被験者を対象として, 撮像した BOLD 画像に対して, ブラッシングをした場合の BOLD シグナル強度からブラッシングをしなかった場合の BOLD シグナル強度を引き算し, その結果, 残存した画素を 3D-T1 強調画像上にスーパーインポーズさせ, ブラッシングによって増強される脳部位を抽出した。右側前頭前野に顕著な BOLD シグナルの上昇が観察された一例を図 2 に示した。ブラッシング後の右側前頭前野における BOLD シグナルは課題である KHT 開始と共に上昇し, KHT 停止後しばらくすると下降し基準である Base line まで戻るのに数秒を要した。また課題 (45 秒間) 中に顕著な BOLD シグナルの減衰は認められなかった。最も高値を示した領域の中心は, Talairach 座標の $47 \times 32 \times 20$ [X x Y x Z] にあり, 照合されると ($t = 3.96, p < 0.001$), Brodmann の第 46 野に相当していた。

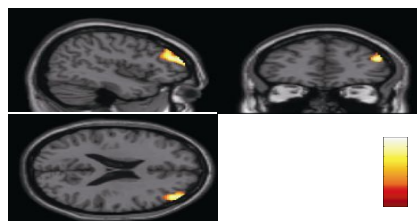


図 2 . KHT 実施時にブラッシングによって増強される右側前頭前野活動の顕著な一例

本研究により得られた右側前頭前野部の賦活が, 口腔内へのブラッシング刺激時特異的に表れるかどうかはブラッシング手法等を含め更なる検討が必要であるが, 日常生活で行える歯ブラシという行為により脳活動の活性化につながる可能性が考えられ, 口腔ケアが局所のみならず中枢へも影響を及ぼす一因子となりうることを示唆された。

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4件)

鈴木幸江、久岡清子、渡邊和子、伊ヶ崎理佳、五十嵐智子、匂坂恵理、石川恵里子、樋口毅史、丹羽政美、水野潤造、ブラッシング刺激による高齢者の神経認知機能への影響について、日本歯科衛生学会雑誌、査読有、Vol.8、No.1、2013、pp.43-51、

Miyake S, Yoshikawa G, Yamada K, Sasaguri K, Yamamoto T, Onozuka M, Sato S, Chewing ameliorates stress-induced suppression of spatial memory by increasing glucocorticoid receptor expression in the hippocampus, Brain Res 1446:34-9, 2012 査読有

Ohno A, Yoshino F, Yoshida A, Hori N, Ono Y, Kimoto K, Onozuka M, Lee MC Soft-food diet induces oxidative stress in the rat brain, Neurosci Lett 508:42-6, 2011 査読有

Kimoto K, Ono Y, Tachibana A, Hirano Y, Otsuka T, Ohno A, Obata T, Onozuka M, Chewing-induced regional brain activity in edentulous patients who received mandibular implant-supported overdentures: a preliminary report. J Prosthodont Res. 55:89-97, 2011 査読有

[学会発表](計6件)

鈴木幸江、伊ヶ崎理佳、五十嵐智子、小野塚實、ブラッシング刺激による神経心理学的影響 各種歯ブラシの影響、第4回 日本歯科衛生教育学会学術大会、2013.11.30、千葉

鈴木幸江、伊ヶ崎理佳、五十嵐智子、小野塚實、ブラッシングと食事形態の神経心理学的影響 歯科衛生を学んでいる学生を対象にした研究、第3回 日本歯科衛生教育学会学術大会、2012.12.1、名古屋

川本翔一、川畑政嗣、木本克彦、小野塚實、小野弓絵、咀嚼はワーキングメモリ課題遂行時の前頭前野と上側頭回の活動を促進する、日本補綴歯科学会西関東支部会、2012.1.8、横浜

Kawamoto S, Kawahata M, Onozuka M, Kimoto K, Ono Y, Chewing accelerates working memory acquisition in the prefrontal cortex and superior temporal gyrus. Society for Neuroscience, 2011.11.12, Washington, DC

川本翔一、川畑政嗣、木本克彦、小野塚實、小野弓絵、咀嚼は短期記憶課題遂行時の前頭前野活動を促進する：光トポグラフィによる検討、第34回 日本神経科学学会、2011.9.17、横浜

水野潤造、丹羽政美、久保金弥、湯山徳行、小野塚實、ストレスの緩和に及ぼすチューイングの効果-fMRIによる研究-、第34回 日本神経科学学会、2011.9.17、横浜

[図書](計2件)

小野塚實、噛むチカラでストレスに勝つ、健康とよい友だち社、2011

小野塚實、噛めば脳が若返る、PHP研究所、2011

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 幸江 (SUZUKI, Yukie)
神奈川県立歯科大学短期大学部・その他部局等・教授
研究者番号：10123209

(2)研究分担者

伊ヶ崎 理佳 (IKZAKI, Rika)
神奈川県立歯科大学短期大学部・その他部局等・准教授
研究者番号：30174824

(3)研究分担者

五十嵐 智子 (IGARASHI, Tomoko)
神奈川県立歯科大学短期大学部・その他部局等・助教
研究者番号：10465833

(4)研究分担者

小野塚 實 (ONOZUKA, Minoru)
神奈川歯科大学・歯学部・名誉教授
研究者番号： 9 0 0 8 4 7 8 0 9