

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：47131

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2014

課題番号：23660125

研究課題名(和文) 認知症状出現前の早期脳内変化を捉えるための近赤外線分光法による検査システムの開発

研究課題名(英文) Development of testing system using near-infrared spectroscopy (NIRS) in detecting early cerebral change prior to appearance of cognitive impairment.

研究代表者

大倉 義文 (OKURA, Yoshifumi)

福岡医療短期大学・保健福祉学科・教授

研究者番号：80352293

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：認知症状出現前の早期脳内変化を捉えるための認知機能検査の開発は重要な課題である。本研究でわれわれは、近赤外線分光法(NIRS)を用い認知機能に関連する大脳前頭前野の活動変化を可視化し、認知機能検査に活用可能な非学習系課題による活性化状態について検討した。非学習系課題のうち、口腔内ブラッシング、口腔内寒冷刺激やミントによる嗅覚・味覚刺激により、左前頭前野腹外側領域(VL-PFC, 左こめかみ部分に対応する大脳皮質領域)等の機能局在部位が活性化することを見出した。これらの成果は、脳内変化を検出する認知機能検査システムにおける非学習系課題の同定と大脳の活性化状態に関する新たな知見を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：There has been increasing attention on the development of testing system in detecting early cerebral change prior to appearance of cognitive impairment. In this research, we used near-infrared spectroscopy (NIRS) to investigate changes in regional cerebral prefrontal cortex (PFC) activation during the non-learning tasks that may be utilized to the cognitive function tests. We found that the increase in PFC blood flow with intra-oral brushing, as well as intra-oral cold stimulus or intra-oral menthol stimulus, was noticed in the left visceral lateral region of PFC (VL-PFC) and the working memory regions corresponded to the activated regions after a learning task such as frequent simple calculations. These results suggested the identification of non-learning tasks that may be utilized in the development of testing system in detecting early cerebral changes prior to appearance of cognitive impairment and new findings in terms of the cerebral activation during the non-learning tasks.

研究分野：医歯薬学

キーワード：認知機能 脳内変化 大脳前頭前野 脳機能局在 近赤外線分光法 NIRS

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型をはじめとする認知症は、高齢者の生活の質(QOL)を大きく低下させる病態である。さらに、症状の重症化に伴い、介護者負担の増加のみならず医療保険・介護保険予算の増大をもたらすため、福祉国家の見地からも認知症状発現前の早期発見が重要である。しかしながら、現行のMMSE (Mini-mental state examination) 等の質問形式の認知機能検査は、認知能力低下のごく早期を捉えるスクリーニング検査として有用とは言えず、また、学童が正解できるレベルの質問や課題から構成されている検査法であるため、検査を受ける高齢者の尊厳やプライドを傷つける可能性がある。近赤外線分光法(NIRS)を用いた臨床研究として、統合失調症やうつ病における脳内活動変化に関する報告はあるものの、大脳前頭前野の活動変化に焦点をあてた認知障害の早期診断法はいまだ検討されておらず、新たな手法による認知症早期スクリーニング法の開発が求められている。

2. 研究の目的

認知症状出現前の早期脳内変化を捉えるための認知機能検査の開発は重要な課題である。本研究でわれわれは、近赤外線分光法(NIRS)を用い認知機能に関連する大脳前頭前野の活動変化を可視化し、認知機能検査に活用可能な非学習系課題の同定と同課題遂行による大脳前頭前野の活性化状態について検討した。

3. 研究の方法

① 口腔内ブラッシングによる大脳前頭前野の活性化解析

近年、高齢者における介護予防やリハビリテーションの手段として、口腔ケアは注目されている。これまでの研究で口腔内ブラッシング等の口腔ケアと大脳活性化との関連が報告されてきたが、口腔内ブラッシング刺激と大脳前頭前野の活性化との関連は不明瞭な点も多い。本研究では、成人男性13名(19~47歳)を対象に口腔内ブラッシング刺激による大脳前頭前野の活性化について非侵襲的な脳機能イメージングである近赤外線分光法(NIRS)を用い検討した。

NIRS測定はETG-7100(日立メディコ社、東京)を用い、被験者の足底接地での椅子坐位の姿勢で実施し、あらかじめ課題遂行中の実施課題に関連のない体動や発声を制約する口頭指示を与えた。安静時には両手を肘掛けにかけて机の上に楽に置かせ、視線は目線の高さの5メートル先の壁の円形マークを見つめさせた。

縦3列×横5列のプローブ配列のホルダを関心領域である前頭前野に装着するために、脳波計測時に用いられる国際10-20法における[Fpz]を基準として最下列の中心チャンネルを合わせ、最下列を[Fp1]・[Fp2]

ラインに平行に配置した。プローブ間は3cm間隔であり、右下(腹外側)から左上(背外側)へと配列する22チャンネルを設定した。

検査課題と課題構成については、課題1〔歯磨きのふり〕と課題4〔反復単純計算課題〕の2つの対照課題の間に、課題2〔歯面磨き〕、課題3〔歯肉マッサージ〕の順に課題を配置し、各課題を60秒ずつ遂行するとともに各課題の間に90秒の安静状態を保つ時間を設定した。課題2〔歯面磨き〕と課題3〔歯肉マッサージ〕では、市販の歯ブラシ(固さ:ふつう)を使用した。歯面磨きは利き手にペングリップ法で歯ブラシを持たせ、左右の前歯部・臼歯部の歯面のブラッシングを被験者が日常行っている程度の強さで行わせた。前歯は唇側面を奥歯は咬合面をなるべく歯肉に当たらないように1秒に3回の往復運動(ストローク)で、上顎を30秒程度、下顎を30秒程度のペースでブラッシングさせた。

歯肉マッサージは、利き手にペングリップ法で歯ブラシを持たせ、歯肉部を根尖部から歯頸部に向かって「縦みがき」と同様の歯ブラシの操作で歯肉に痛みを感じない程度の強さ(ブラッシング圧100~200g程度)で、歯ブラシの幅に対応する1か所の歯肉部位に1回のマッサージ刺激を加えるよう、歯科医師の指導のもと実施した。具体的な手技として、まず上顎歯列の歯肉マッサージを30秒程度かけて、左上顎前歯唇側から始め、左上顎歯唇側の4か所の歯肉を、続いて左上顎歯口蓋側の4か所の歯肉、右上顎歯口蓋側から右上顎歯唇側へ4か所ずつ、歯ブラシを移動させながら実施した。下顎歯列についても、上顎歯列と同様に30秒程度かけて、歯ブラシを移動させながら歯肉マッサージを実施した。また、味覚神経や嗅覚神経の関与を除外するために歯磨きペーストは使用しなかった。

NIRSの測定データに基づく脳神経の神経活動の定量化指標として、酸素化ヘモグロビン[mM・mm](以下oxy-Hb)の計測データを用い、各課題遂行時(0秒~60秒)のoxy-Hb最大値[mM・mm](the value of maximum、以下oxy-Hb-Vmax)とoxy-Hb値-時間曲線下面積[mM・mm・sec](AUC、the area under the curve、以下oxy-Hb-AUC60sec)を算出して統計解析に用いた。

統計解析は、各課題遂行時(0秒~60秒)のoxy-Hb-Vmaxとoxy-Hb-AUC60secの比較を、関連多群の差のノンパラメトリック検定法であるNonparametric comparisons for each pair using Wilcoxon methodを用いて実施した。有意水準は $p<0.05$ とした(JMP10.0.2, SAS institute Japan)。

② 口腔内寒冷刺激による大脳前頭前野の活性化解析

本研究では、成人男性を対象に口腔内寒冷刺激による大脳前頭前野の活性化変化について近赤外線分光法(NIRS)を用い検討した。検査課題と課題構成については、課題1〔頬部の寒冷刺激〕と課題5〔反復単純計算課題〕の2つの対照課題の間に、課題2〔手掌の寒冷刺激〕、課題3〔足底部の寒冷刺激〕、課題4〔口腔内の寒冷刺激〕の順に課題を配置し、各課題を60秒ずつ遂行するとともに各課題の間に90秒の安静状態を保つ時間を設定した。

③ ミントによる嗅覚・味覚刺激による大脳前頭前野の活性化解析

本研究では、成人男性を対象にミントの嗅覚・味覚刺激による大脳前頭前野の活性化変化について近赤外線分光法(NIRS)を用い検討した。検査課題と課題構成については、課題4〔反復単純計算課題〕の対照課題の前に、課題1〔ミント系嗅覚刺激〕と課題2〔ミント系味覚刺激〕、課題3〔ミント系嗅覚刺激と味覚刺激の併用〕の順に課題を配置し、各課題を60秒ずつ遂行するとともに各課題の間に90秒の安静状態を保つ時間を設定した。

4. 研究成果

① 口腔内ブラッシングによる大脳前頭前野の活性化解析

対照課題1としての課題1〔歯磨きのフリ〕では、前頭前野解析領域における有意なoxy-Hb値の変化は認められなかった(図1a)。一方、対照課題2としての学習系課題4〔反復単純計算課題〕遂行時には、左腹外側部(以下、Lt.VL-PFC)領域(図1dの↑で示す領域)の他に、左前頭前野優位に特異的なoxy-Hb値増加を示す領域(図1dの○で示す領域)を認め、同部位を反復単純計算課題(学習系課題)の遂行にかかわる左背側前頭皮質領域として同定し、以下の解析に用いた。

課題2〔歯面磨き〕において、対照課題1である課題1〔歯磨きのフリ〕と比べ、Lt.VL-PFC領域におけるoxy-Hb値の増加が認められた(図1bの↑で示す領域)。

課題3〔歯肉マッサージ〕の遂行においても、課題1〔歯磨きのフリ〕と比較し、Lt.VL-PFC領域においてoxy-Hb値の増加が認められた(図1cの↑で示す領域)。さらに、課題3〔歯肉マッサージ〕の遂行において、上述の反復単純計算課題(学習系課題)により活性化される左背側前頭皮質領域(図1cの○で示す領域)において、oxy-Hb値の増加が認められた。

対照課題2としての学習系課題4〔反復単純計算課題〕の遂行時には、他の遂行課題と比較して、上記のLt.VL-PFC領域と反復単純計算課題により活性化される左背側前頭皮質領域において有意なoxy-Hb値の増加が認められた(図1d)。

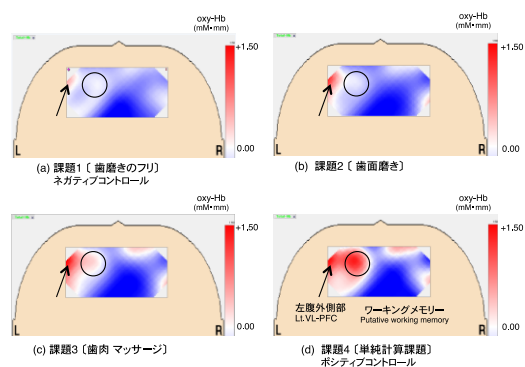


図1 各遂行課題による前頭前野oxy-Hb測定データの代表的な変化(○で示す反復単純計算課題により活性化される左背側前頭皮質領域におけるoxy-Hb値のピーク時)

Lt.VL-PFC領域におけるoxy-Hb値の経時変化(図2a)は、課題2〔歯面磨き〕と課題3〔歯肉マッサージ〕の各課題遂行時(各60秒)にoxy-Hb値に増加を認めるものの、課題終了後の安静時には有意なoxy-Hb値の増加を認めることはなかった。

Lt.VL-PFC領域におけるoxy-Hb-Vmaxとoxy-Hb-AUC60secの変化は、課題1〔歯磨きのフリ〕に比べ、課題2〔歯面磨き〕と課題3〔歯肉マッサージ〕において有意な増加を認めた(図3a, $p < 0.0001$)。

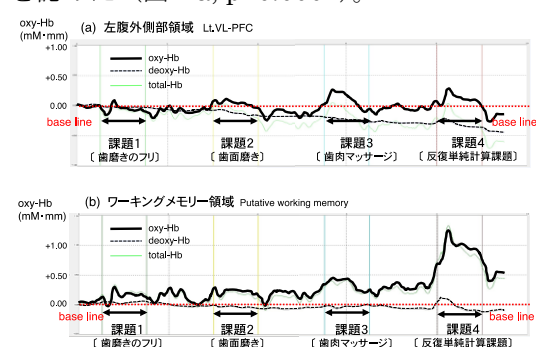


図2 前頭前野機能局在部位における各課題遂行時のoxy-Hb値の代表的な経時変化 (a)左腹外側部領域と(b)反復単純計算課題により活性化される左背側前頭皮質領域

反復単純計算課題により活性化される左背側前頭皮質領域におけるoxy-Hb値の経時変化(図2b)では、課題2〔歯面磨き〕と課題3〔歯肉マッサージ〕の各課題遂行時(各60秒)にoxy-Hb値の増加を認めた。さらに、Lt.VL-PFC領域とは異なり、oxy-Hb値は各課題終了後の安静時(各90秒)においても、ある程度の持続的な高値を示した(図2b)。

反復単純計算課題による活性化領域におけるoxy-Hb-Vmaxとoxy-Hb-AUC60secの変化は、課題1〔歯磨きのフリ〕に比べ、課題2〔歯面磨き〕と課題3〔歯肉マッサージ〕において有意な増加が認められた(図3b, ともに $p < 0.05$)が、学習系課題である課題4〔反復単純計算課題〕と比較すると有意な低値を示した(図3b, $p < 0.001$ と $p < 0.01$)。

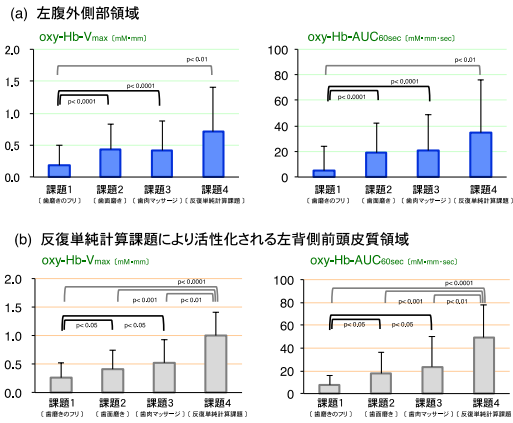


図 3 前頭前野機能局在部位における各遂行課題による神経活動の定量化指標の変化
(a)左腹外側部領域と(b)反復単純計算課題により活性化される左背側前頭皮質領域

歯面ブラッシングや歯肉マッサージの刺激は、学習系課題と比べ作用は小さいものの、大脳前頭前野の機能局在部位である左前頭前野腹外側 (VL) 領域と左背側前頭皮質領域の血流増加作用を示した。これらの機能局在部位における血流増加は同領域の神経活動の活性化を示しており、口腔内ブラッシング刺激が大脳前頭前野の活性変化を介して介護予防や認知機能に対するリハビリテーションの手段として活用できる可能性が示唆された。

② 口腔内寒冷刺激による大脳前頭前野の活性化解析

課題 1 [頬部の寒冷刺激] と課題 2 [手掌の寒冷刺激] は大脳前頭前野の血流増加を示した (図 4a, 4b)。特に、左前頭前野腹外側 (VL) 領域と右前頭眼窩野 (I-PFC) において有意な血流増加が認められた。一方、課題 4 [口腔内の寒冷刺激] は左前頭前野腹外側 (VL) 領域の有意な血流増加を示した (図 4d)。

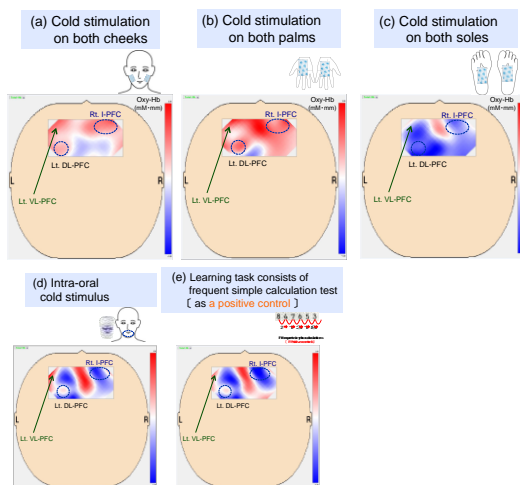


図 4 各遂行課題による前頭前野 oxy-Hb 測定データの代表的な変化

③ ミントによる嗅覚・味覚刺激による大脳前頭前野の活性化解析

課題 1 [ミント系嗅覚刺激] と課題 2 [ミント系味覚刺激] は大脳前頭前野の血流増加を示した。特に、左前頭前野腹外側 (VL) 領域と右前頭極 (FPA) において有意な血流増加が認められた。さらに、課題 3 [ミント系嗅覚刺激と味覚刺激の併用] は左前頭前野腹外側 (VL) 領域等の有意な相乗的な血流増加を示した。

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 1 件)

- ① 力丸 哲也, 大倉 義文, 栢 豪洋: 口腔内ブラッシングによる大脳前頭前野の活性変化についての検討—近赤外線分光法を用いた機能局在の解析—, 老年歯科医学, 査読有、Vol. 29, No. 4, 2014, pp. 329-339.

[学会発表] (計 2 件)

- ① 大倉 義文, 力丸 哲也, 栗生 修司, 栢 豪洋, 山川 烈: The evaluation of the effect of tooth brushing on the activity of prefrontal cortex in young adult subjects. 「Neuro2013」(第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会ならびに第 23 回日本神経回路学会大会の合同開催学会) 平成 25 年 6 月 20~23 日 国立京都国際会館。
- ② 大倉 義文, 力丸 哲也, 栗生 修司, 栢 豪洋, 山川 烈. The evaluation of the effect of intra-oral cold stimulus on the activity of prefrontal cortex in young adult subjects. 「Neuroscience2014」(第 37 回日本神経科学大会) 平成 26 年 9 月 11~13 日 パシフィコ横浜。

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:

番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大倉 義文 (OKURA, Yoshifumi)
福岡医療短期大学・保健福祉学科・教授
研究者番号：80352293

(2) 研究分担者

力丸 哲也 (RIKIMARU, Tetsuya)
福岡医療短期大学・歯科衛生学科・准教授
研究者番号：10299589