

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

2018年度 博士論文

咀嚼介入が認知機能に及ぼす影響

—記憶・注意・遂行機能からの検討—

Influence of cognitive function by masticatory intervention

-Approach for memory, attention and executive function-

2019年3月1日

長島 信太郎

Shintaro Nagashima

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

咀嚼機能制御補綴学講座

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

2018年度 博士論文

咀嚼介入が認知機能に及ぼす影響

—記憶・注意・遂行機能からの検討—

Influence of cognitive function by masticatory intervention

-Approach for memory, attention and executive function-

2019年3月1日

長島 信太郎

Shintaro Nagashima

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

咀嚼機能制御補綴学講座

木本克彦教授 指導

論文内容要旨

近年、認知症患者の数は増加の一途を辿っており、治療や予防が重要となっている。これまでの研究で、咀嚼と認知機能との関連について多くの報告がある。疫学研究では、義歯未装着者に比べ装着者で認知機能が維持されることが示され、fMRIを用いた臨床研究では、高齢者において咀嚼によって認知機能と関連が深い前頭前野が活性化することが示されているが、そのメカニズムは不明である。そこで我々は、認知課題を用い咀嚼と認知機能との関連性について調査し、咀嚼による認知機能減衰の予防の可能性について検討したので報告する。まず実験Ⅰとして、被験者を健常成人10名（平均年齢44.9±10.2歳）とし、実験Ⅱの課題の選択を目的に、前頭前野と関連があるとされる視覚性即時記憶、全般性注意、遂行機能の認知課題を用いて認知機能評価を行った。課題とレストを5回繰り返し、介入として1分間、①何もしない条件（N群）、②ガムを咀嚼する条件（M群）、③足踏みを行う条件（S群）、以上3条件をそれぞれ行い、その後再び課題とレストを5回繰り返し、介入前後の正答率と反応時間を計測した。その結果から咀嚼の改善効果を最も顕著に示した課題を選択した。実験Ⅱとして、被験者を健常成人35名（平均年齢56.8±4.8歳）とし、その効果が単に「慣れ」によるものか、あるいは脳が活性化したことによるものか検討した。脳の活性化の指標として前頭前野の酸素化ヘモグロビン（oxy-Hb）濃度を、fNIRSを用いて計測し、介入前後での差を統計分析した。分析にはSPSS®を用い二元配置分散分析を行って、Bonferroni補正付きの多重比較を行った。有意水準は5%とした。尚、本研究は神奈川歯科大学倫理審査委員会（第350号）にて承認され施行した。

実験Ⅰの結果、視覚性即時記憶課題では、N群の正答率において介入前から介入後（0秒）において有意（ $p<0.05$ ）な低下を示した。全般性注意課題では、M群の正答率において介入前から介入後（0秒）に有意（ $p<0.05$ ）な上昇、M群の反応時間において介入前から介入後（0秒）（ $p<0.05$ ）、介入前から介入後（4分）（ $p<0.01$ ）に有意な減少が認められた。遂行機能課題では、全ての群の正答率において有意な差は認められなかったが、反応時間においてM群の介入前から介入後（4分）に有意（ $p<0.05$ ）な減少が認められた。そこで実験Ⅱでは、全般性注意課題遂行時の正答率と反応時間、前頭前野の血中oxy-Hb濃度を介入前、介入後（0秒）、介入後（4分）で比較した。その結果、正答率においては、全ての群で有意な差は認められなかった。反応時間においては、M群で介入前から介入後（0秒）（ $p<0.01$ ）、S群で介入前から介入後（0秒）（ $p<0.01$ ）、介入前から介入後（4分）（ $p<0.01$ ）に有意な減少が認められた。Oxy-Hb濃度は、M群、S群において介入による増加傾向を示したが、統計学的には、特にM群で介入前から介入後（0秒）に有意に上昇し（ $p<0.05$ ）、その後、介入後（4分）に有意に低下した（ $p<0.05$ ）。これらの結果よ

り，咀嚼が全般性注意，つまり注意力や覚醒レベルの一過性な向上に関与している可能性が示唆され，認知機能減衰の予防に効果がある可能性が示唆された．

論文審査要旨

咀嚼介入が認知機能に及ぼす影響 ―記憶・注意・遂行機能からの検討―

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

咀嚼機能制御補綴学講座 長島 信太郎

(指導： 木本 克彦 教授)

主 査 山本 利春 准教授

副 査 玉置 勝司 教授

副 査 山本 龍生 教授

論文審査要旨

論文概要

本学位申請論文である「咀嚼介入が認知機能に及ぼす影響 —記憶・注意・遂行機能からの検討—」は、咀嚼機能が認知機能に波及しうる可能性を、記憶力、注意力、遂行機能の局面から調べたものであり、結果として、特に注意力維持に対し咀嚼が効果的である可能性を示したものである。

背景・目的

近年、認知症患者の数は増加の一途を辿っており、治療や予防が重要課題となっている。これまで、咀嚼と認知機能との関連について多くの報告があり、疫学研究では、義歯未装着者に比べ装着者で認知機能が維持されることが示されている。また、非侵襲的脳イメージング法を用いた臨床研究では、高齢者において、認知機能と関連が深い前頭前野が咀嚼によって活性化することが示されている。しかしながら、そのメカニズムの詳細はいまだ不明である。本研究は、認知機能を細分化、すなわち、視覚性即時記憶、全般性注意、遂行機能の局面で評価し、個々の機能に咀嚼がどのように影響するか調べたものである。本研究は今後の歯科臨床が、認知症の治療や予防に貢献しうる可能性を探るものであり、明らかに意義のある研究目的である。

方法

実験Ⅰは咀嚼効果がより著明な課題を選択することを目的に行われた。被験者を健常成人 10 名（平均年齢 44.9 ± 10.2 歳）とし、前頭前野と関連があるとされる視覚性即時記憶、全般性注意、遂行機能の認知課題を用いて認知機能評価を行った。課題とレストを 5 回繰り返し、介入として 1 分間、①何もしない条件（N 群）、②ガムを咀嚼する条件（M 群）、③足踏みを行う条件（S 群）、以上 3 条件をそれぞれ行い、その後再び課題とレストを 5 回繰り返し、介入前後の正答率と反応時間を計測した。その結果から咀嚼の効果を最も顕著に示した課題を選択し、実験Ⅱの課題とした。実験Ⅱとして、被験者を健常成人 35 名（平均年齢 56.8 ± 4.8 歳）とし、その効果が単に「慣れ」によるものか、あるいは脳が活性化したことによるものなのか検討した。脳の活性化の指標として前頭前野の酸素化ヘモグロビン（oxy-Hb）濃度を、fNIRS を用いて計測し、介入前後での差を統計分析した。分析には SPSS® を用い二元配置分散分析を行って、Bonferroni 補正付きの多重比較を行った。有意水準は 5% とした。尚、本研究は神奈川歯科大学倫理審査委員会（第 350 号）にて承認されている。研究テーマに対する研究方法の組み立ては論理的であり、適切な解析手法によって実験が行われている。

結果と考察

実験Ⅰの結果、視覚性即時記憶課題では、N 群の正答率において介入前から介入後（0 秒）に有意な低下を示した（ $p < 0.05$ ）。全般性注意課題では、M 群の正答率において介入前から介入後

(0 秒) ($p<0.05$) に有意な上昇、M 群の反応時間において介入前から介入後 (0 秒) ($p<0.05$)、介入前から介入後 (4 分) ($p<0.01$) に有意な低下が認められた。遂行機能課題では、全ての群の正答率において有意な差は認められなかったが、反応時間において M 群の介入前から介入後 (4 分) に有意な低下が認められた ($p<0.05$)。そこで実験 II では、全般的注意課題遂行時の正答率と反応時間、前頭前野の血中 oxy-Hb 濃度を介入前、介入後 (0 秒)、介入後 (4 分) で比較した。その結果、正答率においては全ての群で有意な差は認められなかった。反応時間においては、M 群で介入前から介入後 (0 秒) ($p<0.01$)、S 群で介入前から介入後 (0 秒) ($p<0.01$)、介入前から介入後 (4 分) ($p<0.01$) において有意な低下が認められた。Oxy-Hb 濃度は、M 群、S 群において介入による増加傾向を示したが、統計学的には、特に M 群で介入後 (0 秒) に有意に上昇し ($p<0.05$)、その後、介入後 (4 分) で有意に低下した ($p<0.05$)。これらの結果より、咀嚼が特に全般的注意、つまり注意力や覚醒レベルの一過性な向上に関与している可能性が示唆され、認知機能減衰の予防に効果がある可能性が示唆された。申請者は、咀嚼が認知機能のうち、特に全般的注意力に関与し、それが脳の前頭前野の活性化と関連することを発見している。このことは高く評価できる。

審査時の質疑応答の概略

本研究は咀嚼と認知機能、その認知機能の細分化（記憶、注意、遂行機能）という極めて斬新な視点に立脚した研究であり、その細分化の妥当性、得られたデータの統計処理の妥当性、fNIRS のデータの意義、並びにタスクとの関連性等の多くの質疑が出され、それらに対し妥当な回答が得られた。

最終試験の要旨

最終試験は、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問をもって行われた。その結果、合格と認められた。

審査委員会最終判定

本審査委員会は申請者が博士（歯学）の学位に十分値するものと認めた。

目次

緒言	1
実験 I	3
実験 II	7
考察	10
結論	15
謝辞	16
参考文献	17
付図の説明	23
表および図	24

1. 緒言

我が国は、世界に類を見ないスピードで高齢化が進んでおり、それに伴い認知症患者の数も増加の一途を辿っている。2012年では462万人と高齢者の約7人に1人の割合であったが、2025年にはさらに増加し約5人に1人の高齢者が認知症を患うことが推計されており、認知症に対する治療や予防法の開発が世界的にも喫緊の課題となっている^{1,2)}。このような状況の中、国際的な専門家メンバーによって構成された認知症予防、介入およびケアに関するランセット委員会（Lancet Commissions on Dementia Prevention, Intervention and Care）は、高血圧や肥満などの9つのリスクファクターを無くすことで、最大で認知症の3分の1は予防できることを報告しており、治療よりもむしろ日常生活における予防の重要性を唱えている³⁾。認知症の予防には、適度な運動や食事療法、さらにはストレスのない生活を過ごすなど生活習慣の改善をはじめ、脳のトレーニングなどの具体的な予防法も数多く紹介されている中⁴⁻⁸⁾、咀嚼もその1つとして最近注目されている⁹⁻¹³⁾。

咀嚼は言うまでもなく、食物を細かく咬み砕き、食塊を胃に送り込むことが主目的であるが、その一方で、高齢者においては咀嚼能率が低下することで認知機能障害のリスクが上昇することや、義歯未装着者に比べ、装着者で認知機能が維持されることなど、認知機能に対する咀嚼の効果を示す疫学調査が報告されて

いる¹⁴⁻¹⁶⁾。また、脳の活動を非侵襲的に計測できる機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) や機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy : fNIRS)を用いた臨床研究では、咀嚼によって高齢者の認知機能と関連が深い前頭前野が活性化するという報告もあることから、咀嚼は高齢者の認知機能に何らかの影響を及ぼしていることが示唆されている¹⁷⁻²⁰⁾。

近年、臨床現場において軽度認知症候群 (Mild Cognitive Impairment : MCI) という概念が提唱されている。認知症は、健常と認知症の間と捉えられている MCI を経由して発症すると言われている。しかし MCI は、一般的にあまり知られておらず発見が遅れ、認知症に移行してしまうケースも珍しくなく、その反対に早期の対応で正常に戻ることも知られている。この MCI は 50 歳代から発症すると言われており、若い時期からの咀嚼機能の保全は、認知症の予防につながる事が期待されるが、そのメカニズムは不明である²¹⁾。

このようなことから本研究の目的は、認知機能減衰に対する咀嚼の予防効果の可能性を調べることにある。実験 I では、20-60 歳代を対象に、認知機能の中で視覚性即時記憶、全般性注意、遂行機能に対応する認知課題テストを行い咀嚼の効果について調べた。次に実験 II では、MCI 発症年齢に近い 50-60 歳代を対象に、fNIRS 装置を用いて認知課題遂行時の前頭前野の機能的活性を評価した。

2. 実験 I

2.1 方法

2.1.1 被験者

被験者は、顎口腔系に異常を認めない某大学教職員の健常有歯顎者 10 名（男性 8 名，女性 2 名，平均年齢 44.9 ± 10.2 歳）を対象とした。被験者の属性等のベースラインデータを表 1 に示す。本研究はヘルシンキ宣言に則り，十分なインフォームドコンセントを受け承諾した者のみを被験者とした。

また本実験は，神奈川歯科大学研究倫理審査委員会（第 350 番）の承認を得て施行した。

2.1.2 認知課題テスト

視覚性即時記憶，全般性注意，遂行機能の 3 機能それぞれに対応する神経心理学的課題を用いて認知テストを行った（図 1）。視覚性即時記憶に対応する課題として「神経衰弱」を用いた（図 1，左）。これは 6 枚のカードが表向きになっており，記憶した後全て裏返して組み合わせる課題である。全般性注意に対応する課題として Go/No-go 課題（抑制課題）を用いた（図 1，中央）。これは白または黒の円の中に矢印が表示され，白の場合は矢印通りに画面をフリックし，黒の場合は矢印と逆にフリックする課題である。遂行機能に対応する課題として Stroop 課題（思考セットの変換）を用いた（図 1，右）。これは色

の着いたカードと、そこに記載された色名とが不一致の物を選択する課題である。尚、課題の提示には iOS 上で動作する認知課題ソフトウェア「Brain Wars」(<https://itunes.apple.com/jp/app/id845044428>)を用いた。

2.1.3 実験デザイン

被験者は、座位にて課題の説明を受けた後 1 回練習として課題を行い、1 分間の休憩の後、実験を開始した。

20 秒間の課題を 5 回繰り返し、課題が終了するごとに 1 分間休憩した。その後、1 分間中に 3 条件をそれぞれ行った後、再び 20 秒間の課題を 5 回繰り返し、課題が終了するごとに 1 分間休憩し、合計 10 回課題を行った (図 2)。被験者は全員、①何もしない条件 (以下 N 群)、②無味無臭のガム (オーラルケア社、東京、日本) を咀嚼する条件 (以下 M 群)、③咀嚼に代わる適度な運動であり、脳前頭前野の活性が示されている足踏みを行う条件 (以下 S 群) の以上 3 条件をそれぞれ課題の 5 回目と 6 回目の間で行った。

尚、本実験は日常行動している 10 時から 17 時の間で行われ、また食事による咀嚼の影響を考慮し、研究開始前 1 時間を禁食とした。

2.1.4 統計解析

各課題の正答率 (正答数を総解答数で除したものの百分率) と反応時間 (問題が表示されてから正解するまでの時間) を、介入前後で比較した。

予備実験の結果，認知課題に対する慣れの影響を考慮し，4回目と5回目の平均を「介入前」，6回目と7回目の平均を「介入後（0秒）」，また，時間的影響を確認するため9回目と10回目の平均を「介入後（4分）」とした。各群のデータの分布に正規性を認めたため，各群間と各介入間とで，二元配置分散分析を行って，Bonferroni補正付きの多重比較を行った。危険率5% ($p < 0.05$) 水準で有意差を判定した。

解析には，SPSS[®] 22.0 for Windows[®] (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。

2.2 結果

3種類の認知課題テストを行った際の各群における正答率と反応時間の変化を図3～5に示す。

視覚性即時記憶課題では，N群の正答率において介入前と介入後（0秒）で有意な低下を示した ($p=0.025$)。その他の群においては正答率，反応時間ともに有意な差は認められなかった。全般性注意課題では，M群の正答率において介入前と介入後（0秒） ($p=0.040$) で，M群の反応時間において介入前と介入後（0秒） ($p=0.011$)，介入前と介入後（4分） ($p=0.005$) とで有意な差を認めた。他の群では有意な差は認められなかった。遂行機能課題では，全ての群の正答率において有意な差は認められなかったが，M群の介入前と介入後（4分）とで有意な

差を認めた ($p=0.014$). 他の群では有意な差は認められなかった.

3. 実験Ⅱ

3.1 方法

3.1.1 被験者

被験者は、顎口腔系に異常を認めない某大学教職員の健常有歯顎者 35 名（男性 24 名，女性 11 名，平均年齢 56.8 ± 4.8 歳）を対象とした。被験者の属性等のベースラインデータを表 2 に示す。

3.1.2 認知課題テスト

実験Ⅰの結果より，咀嚼の効果が示された全般的注意を神経心理学的課題として選択した。

3.1.3 fNIRS の特徴

fNIRS は，生体透過性の高い近赤外光（波長 700～900 nm）を用いて，生体内のヘモグロビン酸素代謝変化を非侵襲的に測定できる。また，ヘモグロビン (Hb) の近赤外領域における吸光スペクトルが，酸素結合の有無により異なることを利用し，酸素化 Hb と脱酸素化 Hb の濃度変化を算出でき，相対的な脳血流動態を計測できる。

3.1.4 fNIRS データの取得

脳活動の計測には近赤外分光法装置 Hb-13（アステム社，川崎，日本）（以下 fNIRS とする）を用いた（図 6-a）。本体はストラップを用いて被験者の頭部に

装着した（図 6 - b）. 計測データは Bluetooth 接続にて記録用 PC に記録した.

計測部位は, 認知機能と関連がある前頭前野とし, プローブは脳波国際 10-20 法配置における Fp1 および Fp2 相当部 (図 7) にベルクロテープを用いて固定し, 2 チャンネルの同時計測を行った. 各プローブは, 入射器と検出器との間隔が異なる (4 mm と 35 mm) ように 1 つの入射器と 2 つの検出器を備え, 2 Hz のサンプリングレートで皮膚と大脳皮質の血流を同時計測し, その**差分**の Hb 量を分析に用いた.

3.1.5 実験デザイン

被験者は fNIRS のプローブを装着した状態で, 実験 I と同様の手順 (図 2) で課題を行った. 尚, 課題中は, 可能な限り頭部を動かさず, 課題内容のみに集中するように指示した.

3.1.6 統計解析

課題の正答率と反応時間を, 実験 I と同様のデータで各群間, 各介入間で比較した.

fNIRS データの解析は, 酸素化ヘモグロビン (以下 oxy-Hb) 濃度変化の fNIRS データを対象とし, 課題開始前 20 秒間をベースラインとして, 課題開始後 40 秒間のデータをベースライン時間の標準偏差で正規化を行った. 各群のデータの分布に正規性を認めたため, 介入前後での oxy-Hb 濃度の最大値を, 各群間と各

介入間とで二元配置分散分析を行って、Bonferroni 補正付きの多重比較を行った。

危険率 5% ($p<0.05$) 水準で有意差を判定した。

解析には、SPSS® 22.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いた。

3.2 結果

3.2.1 認知課題テスト

全般性注意課題遂行時の各群における正答率と反応時間の変化を図 8 に示す。

正答率においては、全ての群で有意な差を認めなかった。反応時間においては、

M 群で介入前から介入後 (0 秒) ($p<0.01$)、S 群で介入前から介入後 (0 秒)

($p<0.01$)、介入前から介入後 (4 分) に有意な減少を認めた ($p<0.01$)。N 群で

は有意な差を認めなかった。

3.2.2 認知課題中の脳活動計測

認知課題中の左右前頭前野の oxy-Hb 濃度変化を図 9 – 1 2 に示す。

Fp1 では、M 群のみにおいて介入後 (0 秒) で有意に上昇した ($p<0.05$) が、

その後低下した (図 1 0)。また、Fp2 でも、M 群のみにおいて介入後 (0 秒)

で有意に上昇し ($p<0.05$)、その後低下した。他の群は Fp1、Fp2 ともに有意な差

は認めなかった (図 1 2)。

4. 考察

認知症に認められる認知機能障害は、記憶だけでなく注意、遂行機能、視空間認知、言語、計算など様々な機能が障害される²²⁾。これまでの認知機能検査は改訂 長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) やミニメンタルステート検査 (MMSE) などが一般的に用いられているが、これらの検査法はそれら様々な機能が組合わさった複合型の検査法であるため、咀嚼がどの認知機能に影響し、その効果があるのか否かの詳細は不明である。このようなことから本研究では認知機能の中から代表的な①視覚性即時記憶(visual short-term memory)、②全般性注意(generalized attention)、③遂行機能(executive function)の3課題を抽出し実験を行った。周知のごとくこれらの認知機能が障害されると、視覚性即時記憶の場合は新たな出来事が覚えられなくなり、全般性注意の場合は周囲の刺激を受容・選択が出来なくなり、様々な作業過程でミスが増え反応も遅くなる。また遂行機能の場合は、目的をもって計画を立てて物事を実行出来なくなるため、物事をスムーズに進められないなど、いずれも障害されると社会生活に大きな支障をきたす認知機能である²³⁾。

実験 I において、咀嚼の介入は視覚性即時記憶において有意な改善を認めなかった。これまで咀嚼と視覚性即時記憶との関係についてはいくつかの検討がなされている。咀嚼の介入により、作業記憶や短期および長期記憶は向上し、さ

らには文脈依存効果をも惹起させるなど記憶改善を認める報告は数多く見受けられる^{18,24-29)}。それに対して、咀嚼は注意力や覚醒レベルの維持に効果はあるものの、記憶に対して効果は認められないとの指摘もある²⁸⁻³¹⁾。さらに最近では、咀嚼は返って即時記憶を障害させるなどのネガティブな報告もあり³²⁾、未だ結論を見いだせていない。その理由として、これまでに行われてきた咀嚼と記憶に関する研究は、被験者のサンプリングや記憶などの認知課題に対する計測・評価法が一定でないことが挙げられる。記憶は、その人の年齢や健康状態、さらには教育歴など多くの因子に左右され易い³⁾。このような交絡因子の影響を少なくするためには、ビックデータを用いるかあるいは厳密なサンプリングが求められる。また、認知課題テストを行う場合、課題に対する「慣れ」の影響を考慮する必要がある。成績向上が、純粋に咀嚼の効果によるものか、あるいは課題に対する「慣れ」によるものかを見分けることが重要となる。このようなことから本研究では、サンプリングについては可能な限り影響し得る因子である年齢や健康状態、教育歴を一定としたサンプリングを行った。また、「慣れ」の影響については、1つの介入に対して10回の認知課題テストを行わせ、データ抽出は、1回目から3回目までのデータは「慣れ」の影響を強く受けると考え、安定した4回目と5回目のデータの平均値を算出するなどデータのばらつきを極力抑えるようにした。また、課題を行う順序によるデータの偏りを抑えるため、被験者が行う課題の順

序をランダム化した。本実験において、多くの過去の報告に反して視覚性即時記憶の改善が認められなかったことは、このサンプリングと実験デザインが大きく影響したものと考えられる。しかしながら、このような条件下においても全般的注意と遂行機能の一部において改善が認められたことは大変興味深い知見である。咀嚼中の脳波を調べた研究では、咀嚼が α 波の周波数を増加させ覚醒効果をもたらすことや認知課題で咀嚼が情報処理の維持効果を惹起することを指摘している^{33,34)}。また、fMRI を用いた研究では、咀嚼が集中力を強化させた結果として、記憶の種類は異なるものの、作業記憶が向上したことを報告している¹⁸⁾。元来、記憶は注意力や覚醒レベルと密接に関係しており、注意力や覚醒レベルの維持・向上が引き金となり記憶向上に繋がる可能性は高い。本研究によって、咀嚼は認知機能の中で記憶よりもむしろ注意力や覚醒レベルの維持・向上に強く関与していることが示唆された。尚、本研究の被験者数が 10 名であることから、被験者数を増やしたさらなる検討が必要である。

実験 I において、咀嚼は、認知機能の中でも特に全般的注意と遂行機能の一部に影響していることが明らかになったことから、実験 II では咀嚼による全般的注意の向上が、脳の前頭前野の活性に起因しているのか検討した。そのため、fNIRS 装置を用いて、咀嚼前後での認知課題中（全般的注意）の前頭前野の oxy-Hb 濃度の変化を調べた。その結果、咀嚼の介入により認知課題中の左右前頭前

野の活動は、一過性に有意な向上を示した。Onozuka らは³⁵⁾、咀嚼によって変化する脳内の fMRI シグナルの SPM (Statistical Parametric Mapping) 解析を行い、運動野・感覚野をはじめ前頭前野が活動することを報告している。中でも記憶・注意・判断・計画・実行などの多くの知的機能を営んでいる前頭前野の活性は、高齢者の認知機能に大きく関与することに着目している。実際に高齢者の記憶課題の成績と脳活動を解析した臨床研究では、多くの脳部位の活動量が加齢とともに低下したにも関わらず、記憶中枢の海馬と前頭前野における脳活動が増大した高齢者だけが、8年間という長期の実験期間においても加齢に伴う成績の低下が生じなかったとの報告も見受けられる³⁶⁾。また、fNIRS を用いた研究においても Kawakami らは、14名の若年者を対象に咀嚼前後に Stroop 課題（遂行機能）を与え、咀嚼が Stroop 課題の反応時間の短縮とその時の背外側前頭前野の活動を高めることを報告しており²⁰⁾、本実験結果からも同様の傾向が見られている。このようなことから、本研究では、咀嚼の介入による注意力や覚醒レベルの向上は、前頭前野の活性が関与する可能性が示唆された。

認知症予防、介入およびケアに関する最新の報告書では、リスクファクターを減少させることで、多くの認知症は予防できることを言及しており、そのリスクファクターの1つに高齢期の運動不足を挙げている^{3,37)}。しかしながらこの運動処方策は、健康な高齢者には適応可能であるが、歩行困難や寝たきりなどの虚弱

高齢者に対しては適応できないなどの制限が強いられる。その対策として座位運動（座位での足踏み・座位の体操・座位での手指運動など）が介護施設や地域の介護予防対策を中心に広がりを見せている^{36,37)}。本研究では、咀嚼以外に咀嚼とほぼ同等の運動量で、座位運動の1つである足踏みも加え比較検討した結果、咀嚼は、足踏みと同等かそれ以上の効果を示す興味深い知見が得られた。認知症の予備軍であるMCI患者は、現在、認知症患者と同等の約400万人に膨れ上がっている。また、平成28年の歯科疾患実態調査では、50-55代の5本以上の歯が喪失している人の割合は、全体の61%を占め、欠損に対する補綴治療（ブリッジ・義歯・インプラント）を行っていない人の割合は、全体の半数近くになるなど（47.65%）、現在咀嚼機能の低下が危惧されている³⁸⁾。咀嚼も座位運動の1つと考えれば、咀嚼機能の維持は、MCI患者を対象にした認知症の予防に貢献できる可能性がある。認知課題テストにおいて、咀嚼の介入により、注意力や覚醒レベルの向上が一過性に示された点については、咀嚼運動あるいは座位運動に関する今後の研究の発展において重要な知見を見出したと言える。今後、認知機能減衰に対する咀嚼の予防効果について、さらなる臨床研究を行いエビデンスの構築に努める必要がある。

5. 結論

本研究は、認知機能減衰に対する咀嚼の予防効果の可能性を調べるために2つの実験を行った。実験Ⅰでは、認知機能の中から視覚性即時記憶、全般性注意、遂行機能の3種類の神経心理学的検査を選出し、咀嚼の効果をはじめに調べた。

実験Ⅱでは、実験Ⅰで咀嚼の効果が認められた全般性注意に対して fNIRS 装置を用いて認知課題遂行時の前頭前野の機能的活性の評価を行った。

その結果、以下のような結論を得た。

①咀嚼の介入は、認知機能の中で、全般性注意の正答率と反応時間、遂行機能の反応時間において改善が認められた。

②咀嚼の介入は、足踏みの介入と同等か、あるいはそれ以上の改善が認められた。

③認知課題中（全般性注意）の左右前頭前野の oxy-Hb 量は、咀嚼の介入の直後で一過性に有意な増加を示した。

以上のことから咀嚼は、中高年の注意力や覚醒レベルの一過的な向上に関与している可能性が示唆された。

6. 謝辞

本研究の遂行にあたり終始御指導，御助言を頂きました口腔統合医療学講座
木本克彦教授に深甚なる感謝の意を表します。また，本研究の遂行にあたり御指
導頂きました明治大学工学部電気電子生命学科健康医工学 小野弓絵専任教
授に深く感謝の意を表します。ならびに本研究の遂行に対し，日々の研究だけで
なく多岐にわたり御指導を賜りました口腔統合医療学講座 星憲幸准教授，大
野晃教講師に深く感謝の意を示します。

7. 参考文献

- 1) 内閣府 . 平成 29 年版高齢社会白書（概要版）, 2017.
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/gaiyou/s1_2_3.html（最終アクセス日 2018.7.17）.
- 2) WHO. Dementia: a public health priority: vi, 2013.
- 3) Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 390 (10113): 2673-2734, 2017.
- 4) Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder EJ, van der Flier WM, Ossenkuppele R. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev* 25: 13-23, 2016.
- 5) Teixeira RR, Díaz MM, Santos TV, Bernardes JT, Peixoto LG, Bocanegra OL, Neto MB, Espindola FS. Chronic stress induces a hyporeactivity of the autonomic nervous system in response to acute mental stressor and impairs cognitive performance in business executives. *PLoS One* 10 (3): e119025, 2015.

- 6) Brummett BH, Austin SB, Welsh-Bohmer KA, Williams RB, Siegler IC. Long-term impact of caregiving and metabolic syndrome with perceived decline in cognitive function 8 years later: A pilot study suggesting important avenues for future research. *Open J Med Psychol* 2 (1): 23-28, 2013.
- 7) van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Adv Nutr* 6 (2) : 154-168, 2015.
- 8) Takeuchi H, Sekiguchi A, Taki Y, Yokoyama S, Yomogida Y, Komuro N, Yamanouchi T, Suzuki S, Kawashima R. Training of working memory impacts structural connectivity. *J Neurosci* 30 (9): 3297-3303, 2010.
- 9) Teixeira FB, Pereira Fernandes Lde M, Noronha PA, dos Santos MA, Gomes-Leal W, Ferraz Maia Cdo S, Lima RR. Masticatory deficiency as a risk factor for cognitive dysfunction. *Int J Med Sci* 11 (2): 209-214, 2014.
- 10) Weijenberg RA, Scherder EJ, Lobbezoo F. Mastication for the mind – the relationship between mastication and cognition in ageing and dementia. *Neurosci Biobehav Rev* 35 (3): 483-497, 2011.
- 11) Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil* 37 (8): 624-640, 2010.

- 12) Lin CS. Revisiting the link between cognitive decline and masticatory dysfunction. *BMC Geriatr* 18 (1): 5, 2018.
- 13) Miquel S, Aspiras M, Day JEL. Does reduced mastication influence cognitive and systemic health during aging? *Physiol Behav* 188: 239-250, 2018.
- 14) Kim EK, Lee SK, Choi YH, Tanaka M, Hirotsu K, Kim HC, Lee HK, Jung YS, Amano A. Relationship between chewing ability and cognitive impairment in the rural elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 70: 209-213, 2017.
- 15) Yamamoto T, Kondo K, Hirai H, Nakade M, Aida J, Hirata Y. Association between self-reported dental health status and onset of dementia: a 4-year prospective cohort study of older Japanese adults from the Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) Project. *Psychosom Med* 74 (3): 241-248, 2012.
- 16) Tada A, Miura H. Association between mastication and cognitive status: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 70: 44-53, 2017.
- 17) Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, Saito S. Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res* 82 (8): 657-660, 2003.
- 18) Hirano Y, Obata T, Kashikura K, Nonaka H, Tachibana A, Ikehira H, Onozuka M. Effects of chewing in working memory processing. *Neurosci Lett* 436 (2): 189-192, 2008.

- 19) Takada T, Miyamoto T. A fronto-parietal network for chewing of gum: a study on human subjects with functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 360 (3): 137-140, 2004.
- 20) Kawakami Y, Takeda T, Konno M, Suzuki Y, Kawano Y, Ozawa T, Kondo Y, Sakatani K. Relationships between gum chewing and stroop test: A pilot study. *Adv Exp Med Biol* 977: 221-226, 2017.
- 21) Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 312 (23): 2551-2561, 2014.
- 22) Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 10 (11): 634-642, 2014.
- 23) 日本神経学会. 認知症疾患診療ガイドライン 2017, 医学書院, 19-22, 2017.
- 24) Stephens R, Tunney RJ. Role of glucose in chewing gum-related facilitation of cognitive function. *Appetite* 43 (2): 211-213, 2004.
- 25) Wilkinson L, Scholey A, Wesnes K. Chewing gum selectively improves aspects of memory in healthy volunteers. *Appetite* 38 (3): 235-236, 2002.
- 26) Baker JR, Bezance JB, Zellaby E, Aggleton JP. Chewing gum can produce context-dependent effects upon memory. *Appetite* 43 (2): 207-210, 2004.

- 27) Karlsgodt KH, Shirinyan D, van Erp TG, Cohen MS, Cannon TD. Hippocampal activations during encoding and retrieval in a verbal working memory paradigm. *Neuroimage* 25 (4): 1224-1231, 2005.
- 28) Miles C, Johnson AJ. Chewing gum and context-dependent memory effects: a re-examination. *Appetite* 48 (2): 154-158, 2007.
- 29) Tucha O, Mecklinger L, Maier K, Hammerl M, Lange KW. Chewing gum differentially affects aspects of attention in healthy subjects. *Appetite* 42 (3): 327-329, 2004.
- 30) Johnson AJ, Miles C. Chewing gum and context-dependent memory: the independent roles of chewing gum and mint flavour. *Br J Psychol* 99 (Pt 2): 293-306, 2007.
- 31) Johnson AJ, Miles C. Evidence against memorial facilitation and context-dependent memory effects through the chewing of gum. *Appetite* 48 (3): 394-396, 2006.
- 32) Kozlov MD, Hughes RW, Jones DM. Gummed-up memory: chewing gum impairs short-term recall. *Q J Exp Psychol (Hove)* 65 (3): 501-513, 2011.
- 33) Sakamoto K, Nakata H, Kakigi R. The effect of mastication on human cognitive processing: a study using event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 120 (1): 41-50, 2008.

- 34) Masumoto Y, Morinushi T, Kawasaki H, Takigawa M. Spectral analysis of changes in electroencephalographic activity after the chewing of gum. *Psychiatry Clin Neurosci.* 52 (6): 587-592, 1998.
- 35) Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, Saito S. Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res* 81 (11): 743-746, 2002.
- 36) Grady CL. Cognitive neuroscience of aging. *Ann N Y Acad Sci* 1124: 127-144, 2008.
- 37) Rakesh G, Szabo ST, Alexopoulos GS, Zannas AS. Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications. *Ther Adv Chronic Dis* 8 (8-9): 121-136, 2017.
- 38) 厚生労働省. 平成 28 年歯科疾患実態調査 別添 結果の概要, 2017.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/62-28-02.pdf> (最終アクセス日 2018.7.17) .

8. 付図の説明

表 1 被験者の属性等のベースラインデータ (実験 I)

図 1 施行した認知課題テスト一覧

図 2 実験デザイン

図 3 視覚性即時記憶課題遂行時の結果

図 4 全般性注意課題遂行時の結果

図 5 遂行機能課題遂行時の結果

表 2 被験者の属性等のベースラインデータ (実験 II)

図 6 fNIRS 装置

図 7 fNIRS 装置のプロープ装着位置

図 8 実験 II における全般性注意課題遂行時の結果

図 9 各群における Fp1 oxy-Hb 濃度変化の一例

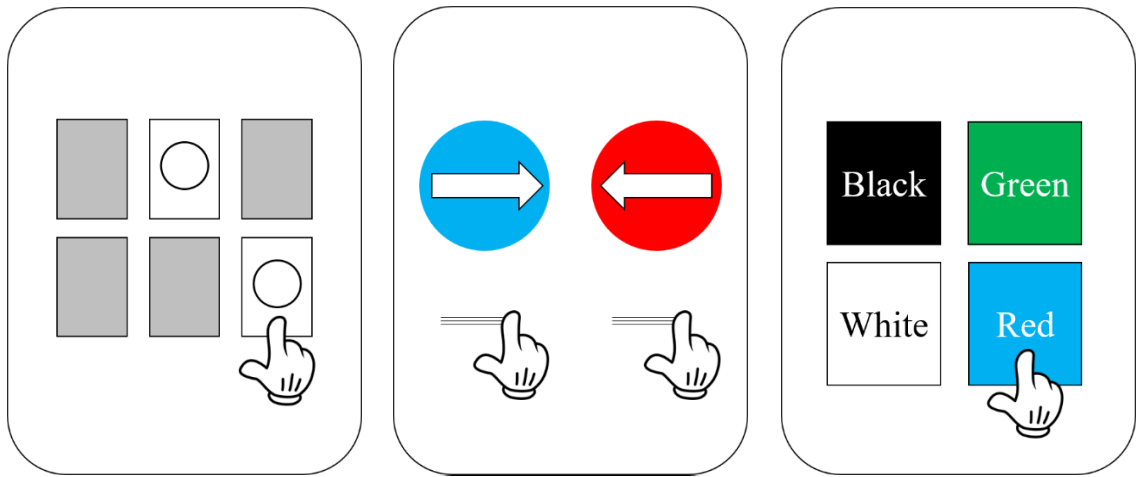
図 10 Fp1 における oxy-Hb 濃度の変化

図 11 各群における Fp2 oxy-Hb 濃度変化の一例

図 12 Fp2 における oxy-Hb 濃度の変化

男性(人) : 女性(人)	8:2
年齢(yrs)	44.9±10.2
身長(cm)	168.8±6.7
体重(kg)	65.1±13.5
BMI	22.7±3.2
教育歴(yrs)	22.1±3.6
喫煙者 (割合)	0名 (0.0%)

表 1 被験者の属性等のベースラインデータ (実験 I)



視覚性即時記憶課題

全般性注意課題

遂行機能課題

図1 施行した認知課題テスト一覧

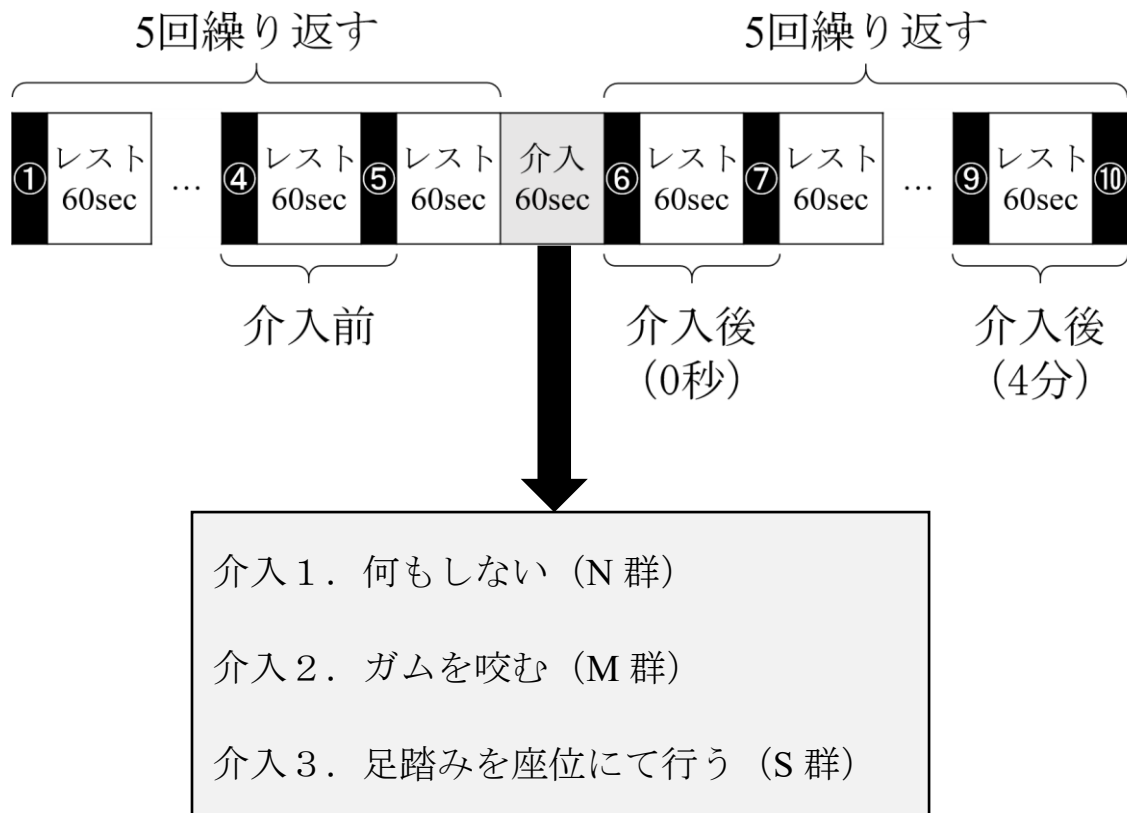


図 2 実験デザイン

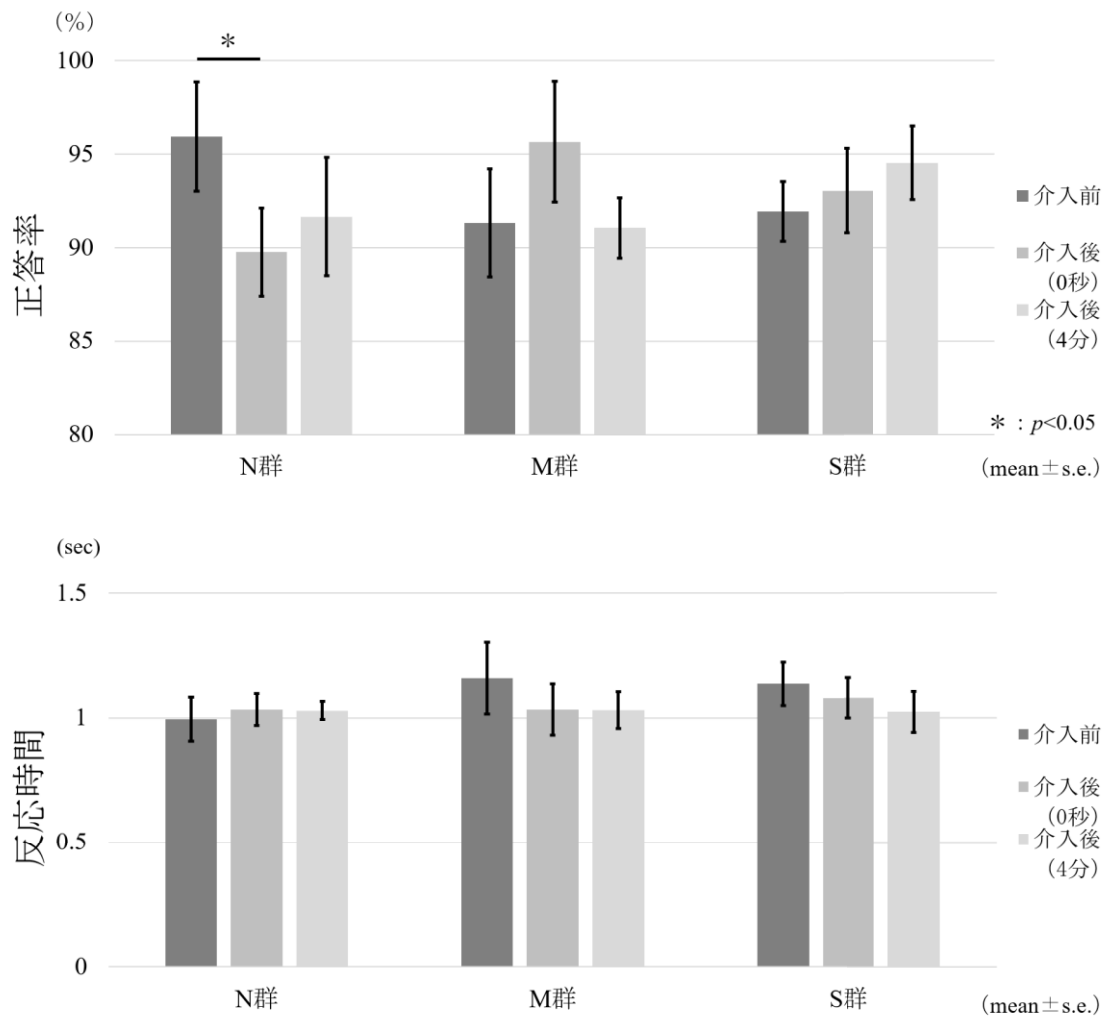


図3 視覚性即時記憶課題遂行時の結果 (Bonferroni 補正付きの多重比較)

視覚性即時記憶課題では、N群の正答率において介入前と介入後(0秒)で有意な低下を示した ($p < 0.05$)。その他の群においては正答率、反応時間ともに有意な差は認められなかった。

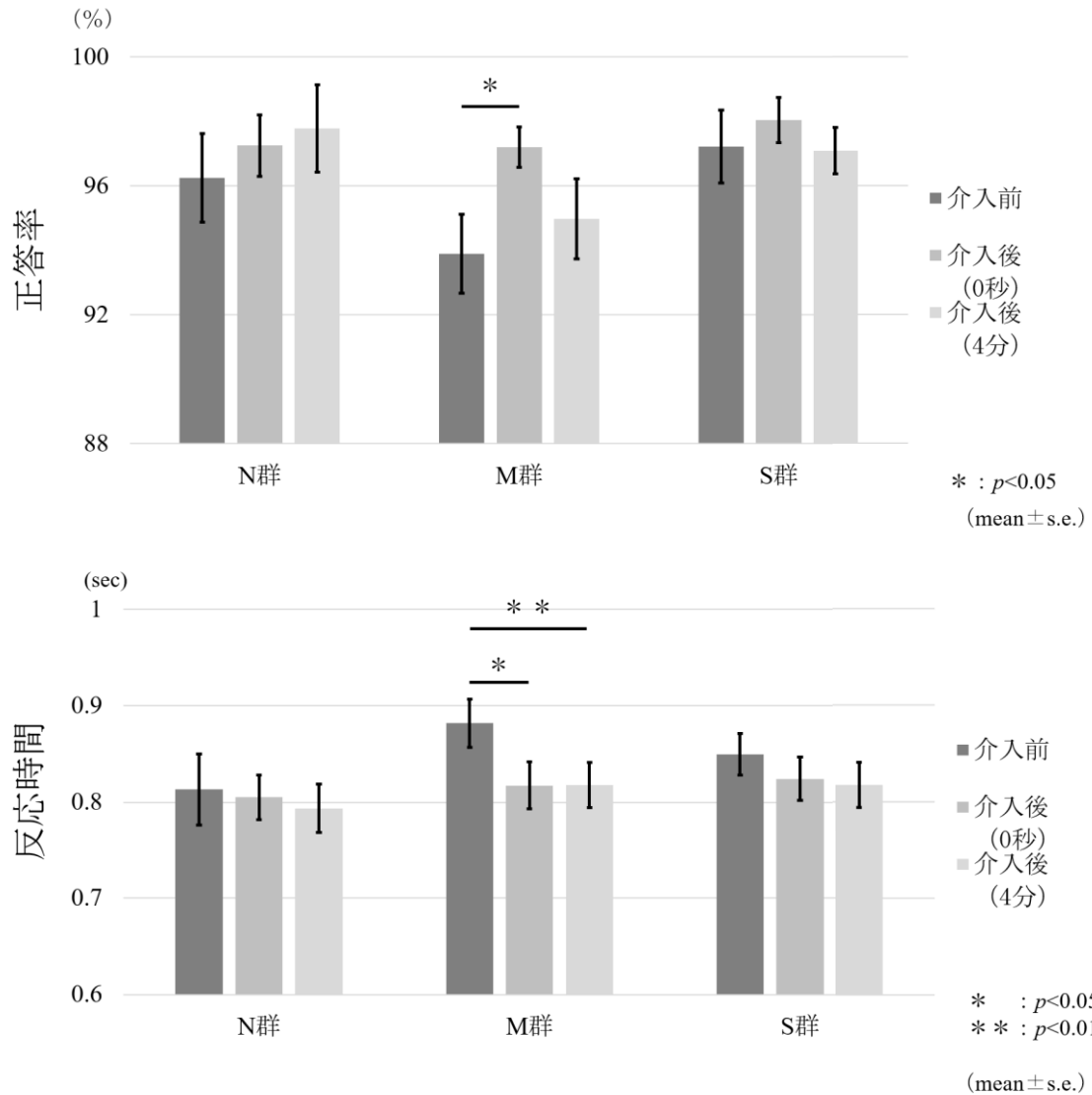


図4 全般性注意課題遂行時の結果 (Bonferroni 補正付きの多重比較)

M 群の正答率において介入前と介入後 (0 秒) ($p<0.05$) で, M 群の反応時間において介入前と介入後 (0 秒) ($p<0.05$), 介入前と介入後 (4 分) ($p<0.01$) とで有意な差を認めた. 他の群では有意な差は認められなかった.

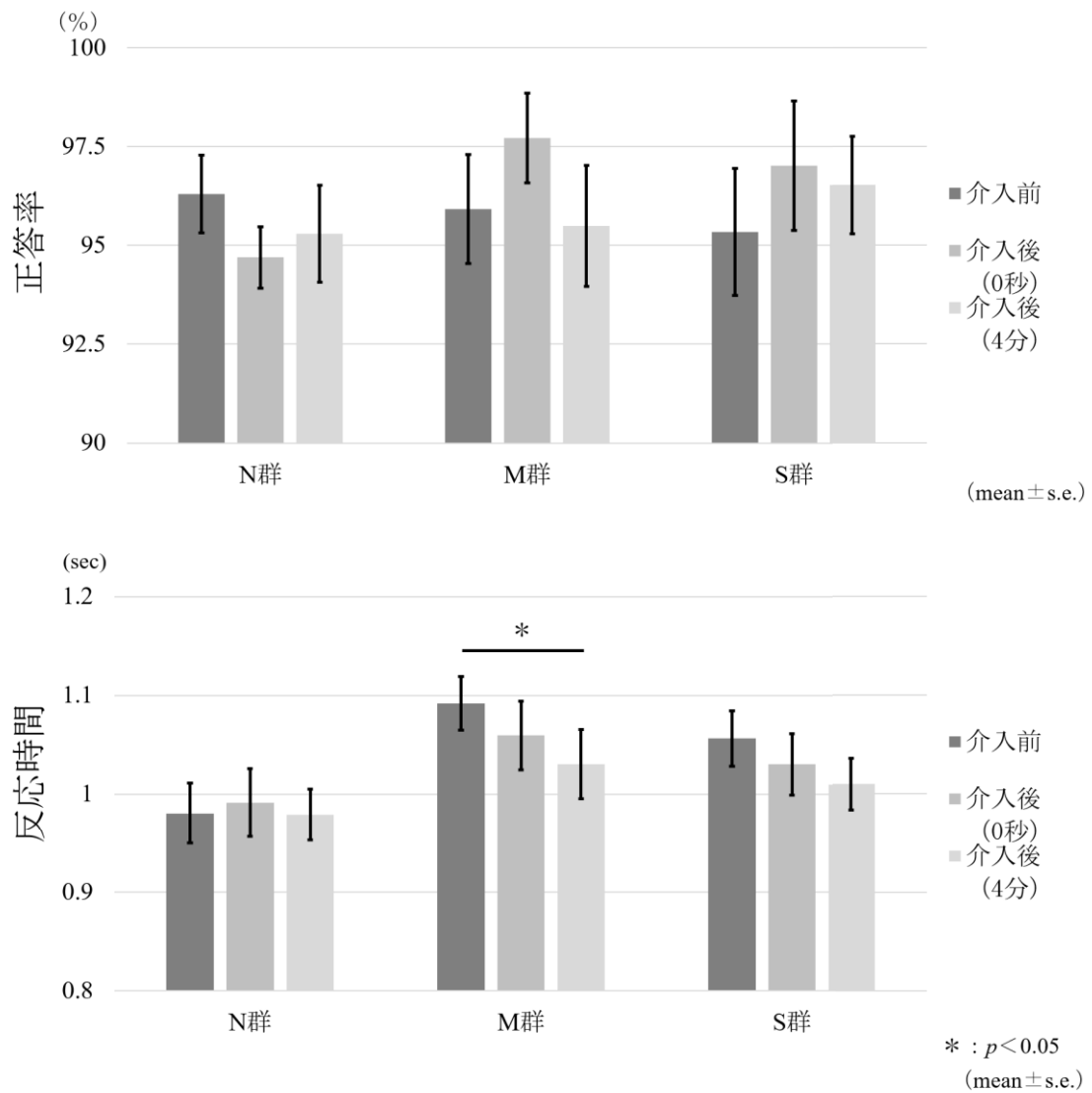


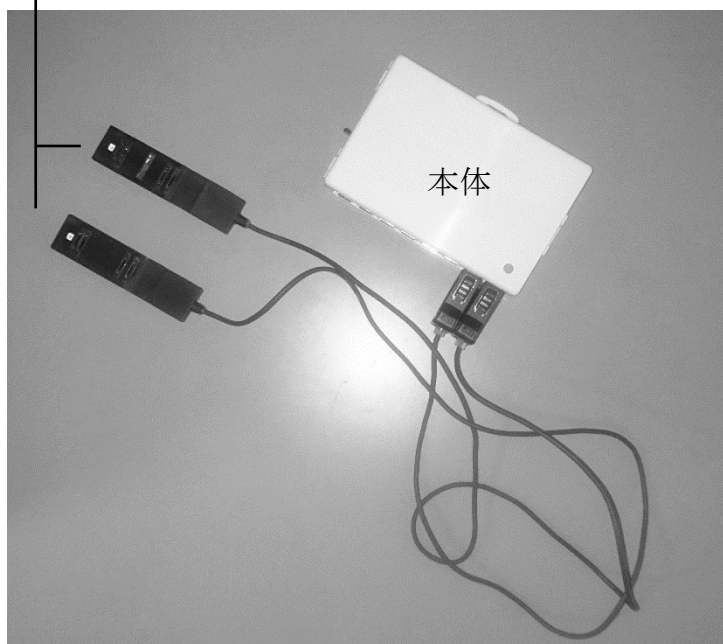
図5 遂行機能課題遂行時の結果 (Bonferroni 補正付きの多重比較)

全ての群の正答率において有意な差は認められなかったが、M 群の介入前と介入後 (4 分) とで有意な差を認めた ($p < 0.05$)。他の群では有意な差は認められなかった。

男性(人) : 女性(人)	24:11
年齢(yrs)	56.8±4.8
身長(cm)	166.2±8.5
体重(kg)	62.2±8.3
BMI	22.5±2.6
咬合力(N)	1154.6±138.5
咬合接触面積(mm ²)	32.5±4.0
教育歴(yrs)	18.9±0.5
喫煙者 (割合)	8名 (22.9%)

表 2 被験者の属性等のベースラインデータ (実験 II)

プローブ



a : fNIRS 装置



b : 装着時

図6 fNIRS 装置

a : 本研究で用いた fNIRS 装置

b : 装置を装着した状態

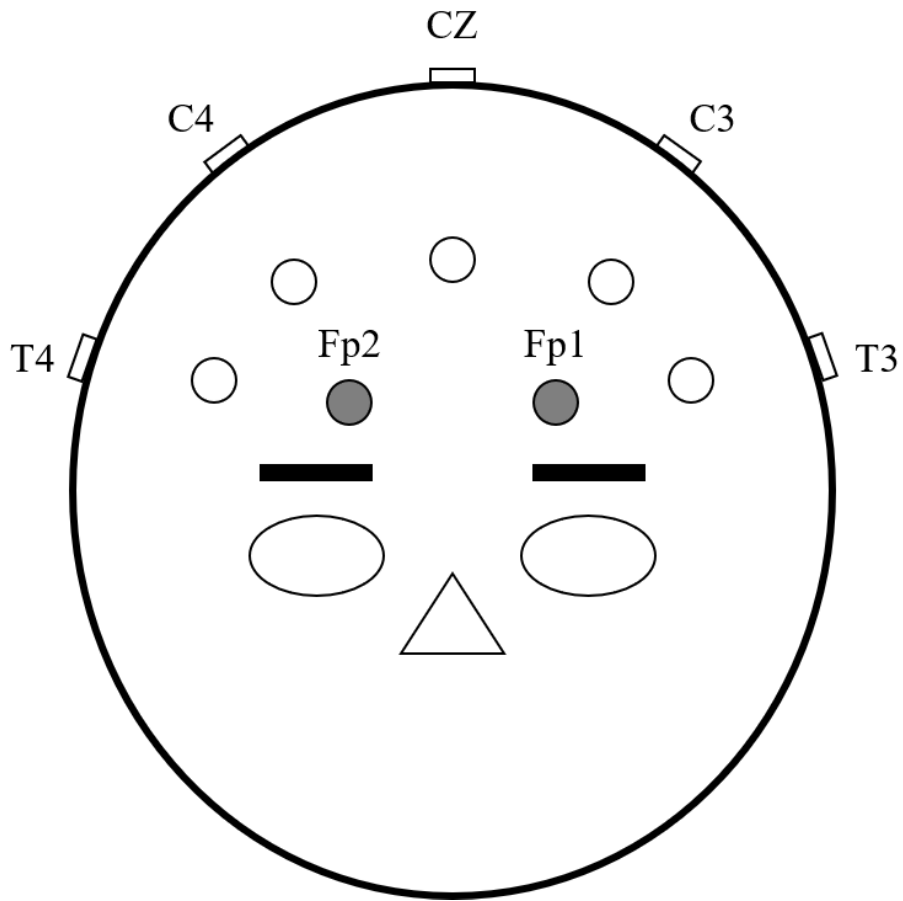


図7 fNIRS装置のプローブ装着位置

国際 10-20 法に従った。

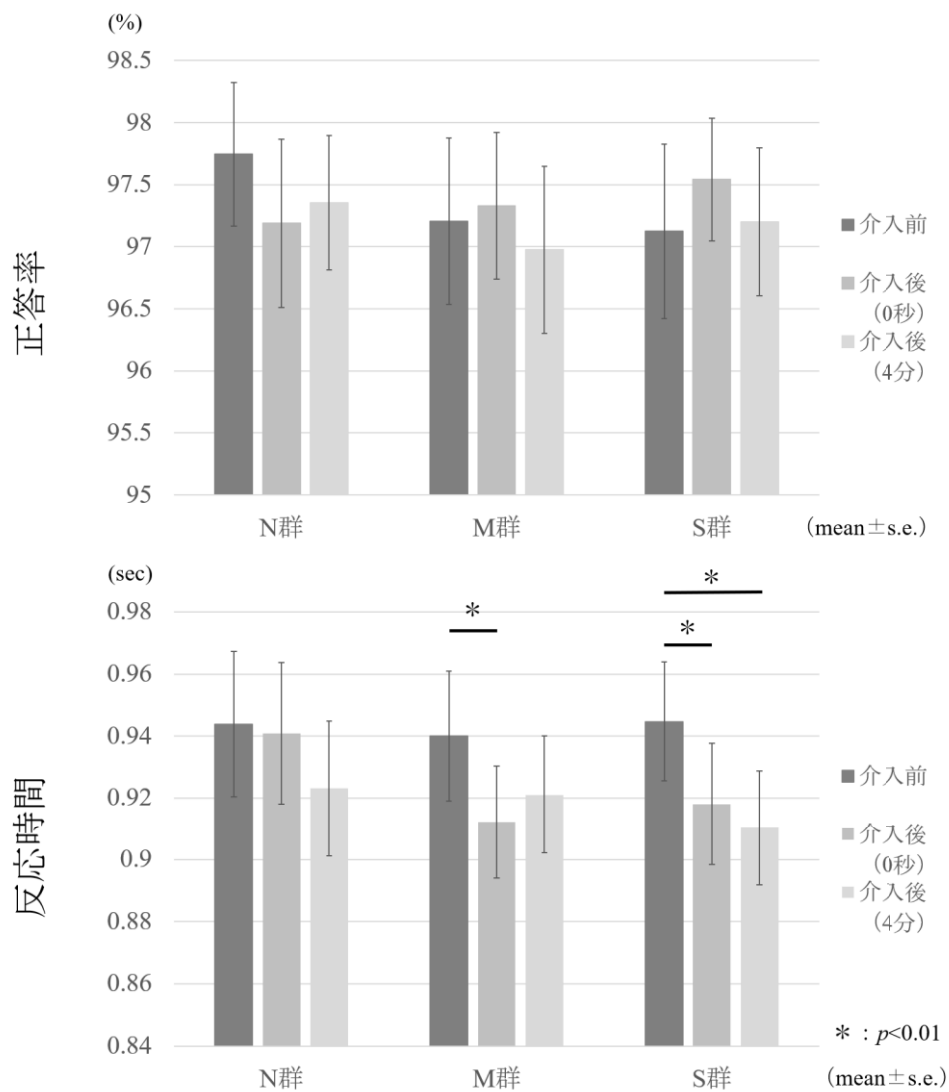


図8 実験Ⅱにおける全般性注意課題遂行時の結果 (Bonferroni 補正付きの多重比較)

正答率においては、全ての群で有意な差を認めなかった。反応時間においては、M 群で介入前から介入後 (0 秒) ($p < 0.01$)、S 群で介入前から介入後 (0 秒) ($p < 0.01$)、介入前から介入後 (4 分) に有意な減少を認めた ($p < 0.01$)。N 群では有意な差を認めなかった。

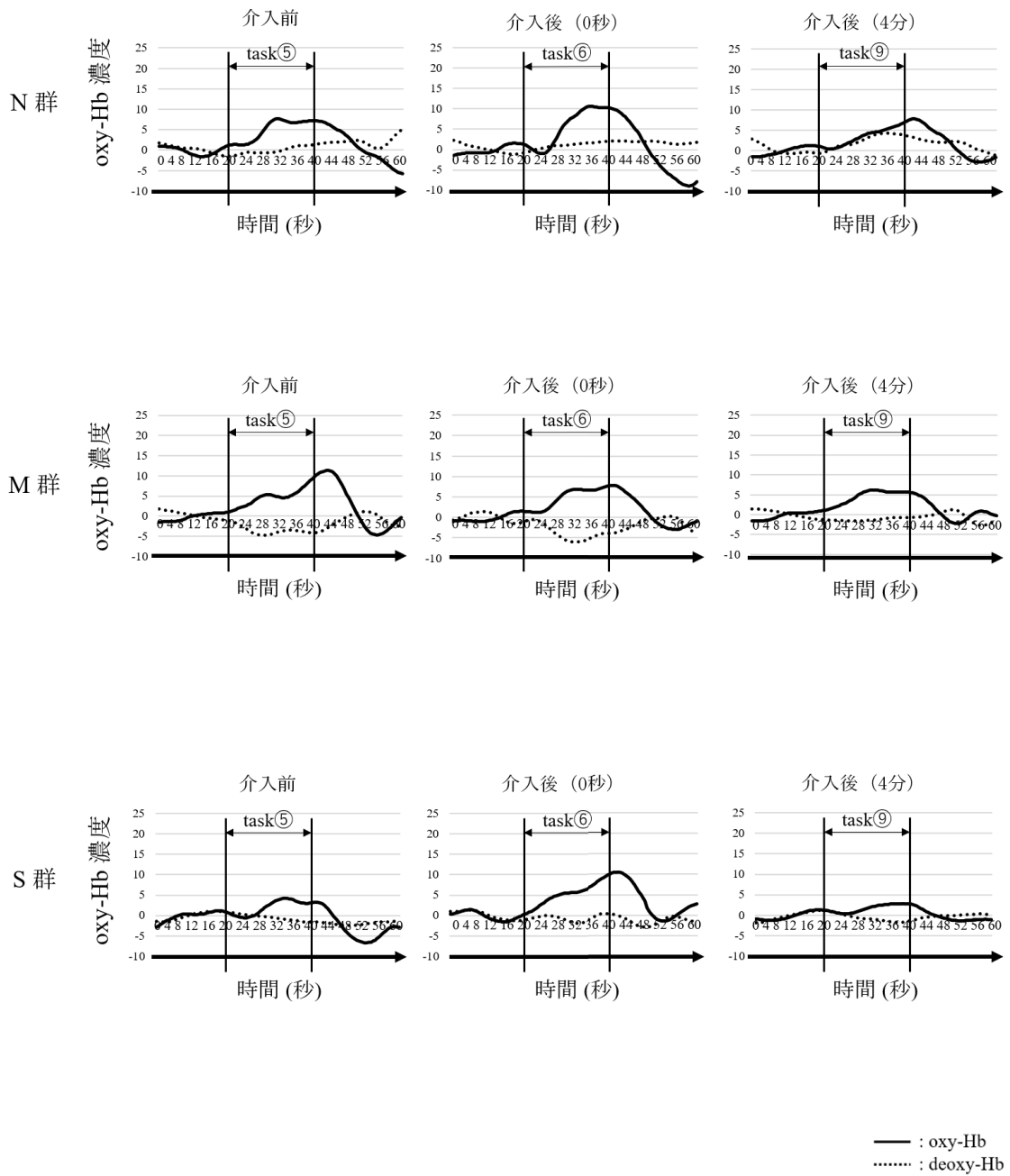


図9 各群における Fp1 oxy-Hb 濃度変化の一例 (Subject No. 27)

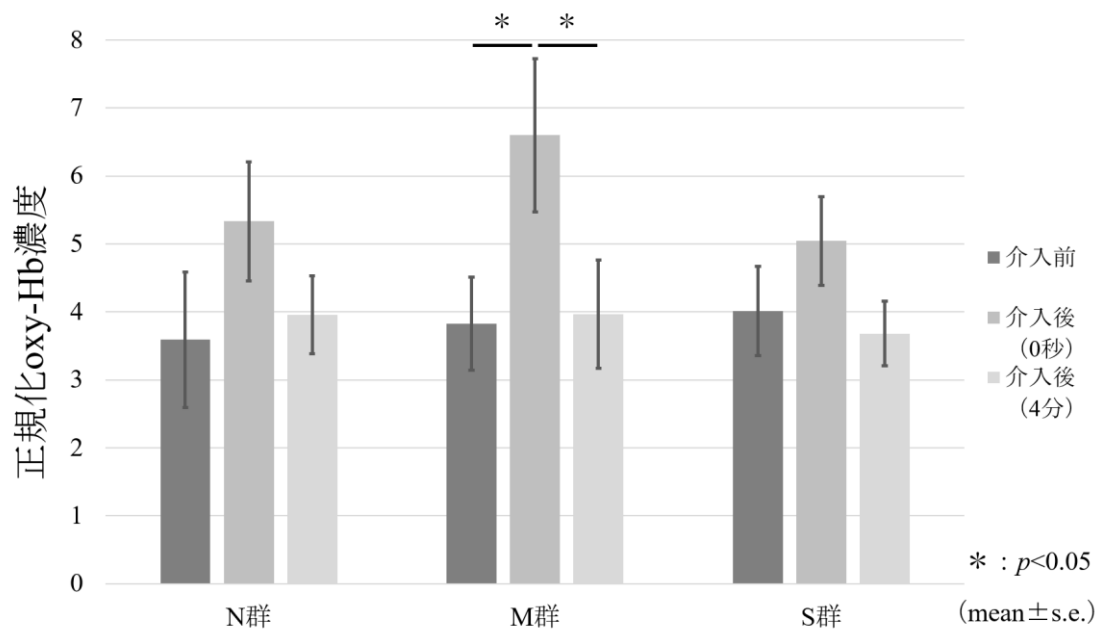


図10 Fp1におけるoxy-Hb濃度の変化 (Bonferroni補正付きの多重比較)

Fp1では、M群のみにおいて介入後(0秒)で有意に上昇した($p < 0.05$)が、その後低下した。

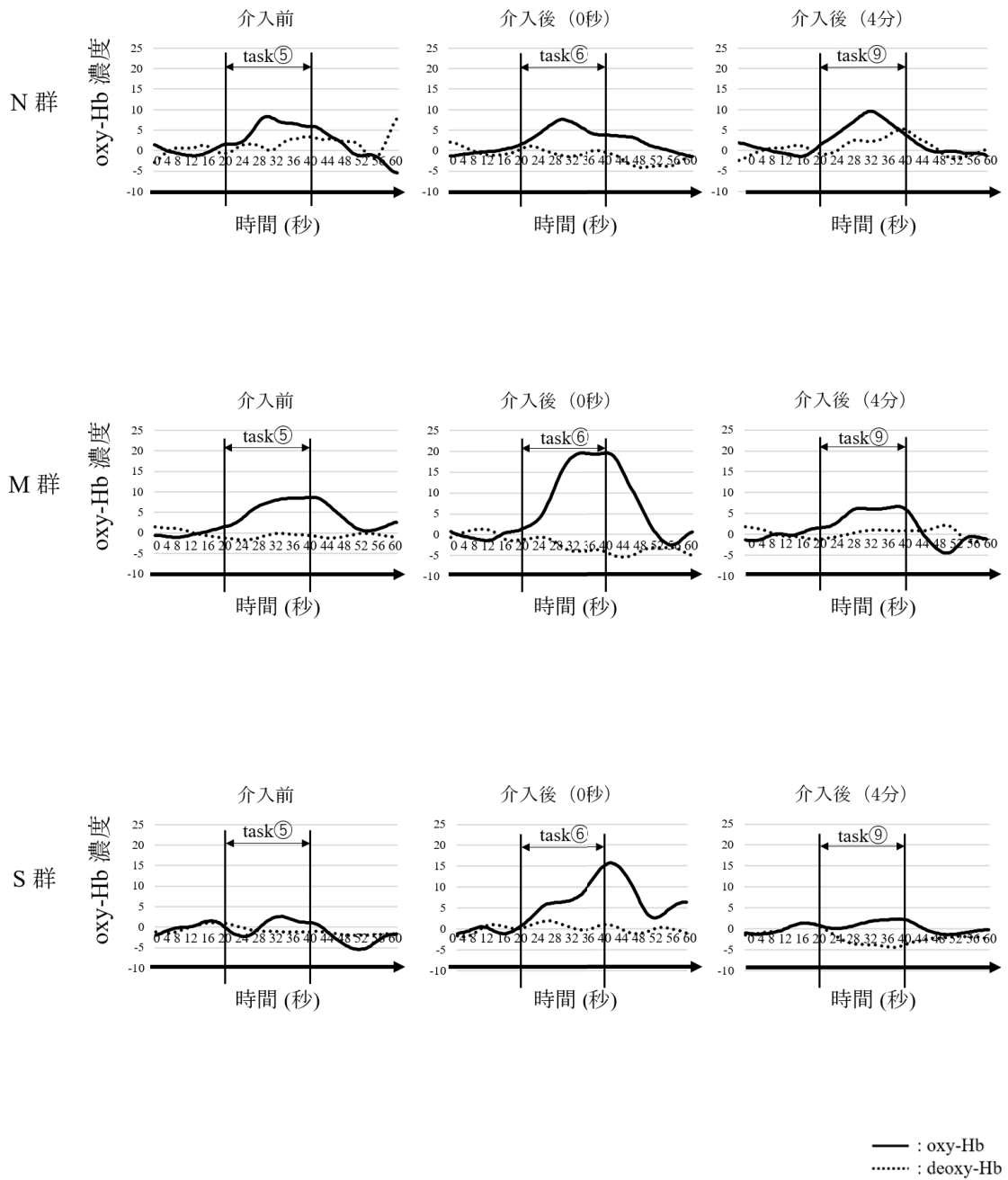


図 1 1 各群における Fp2 oxy-Hb 濃度変化の一例 (Subject No. 27)

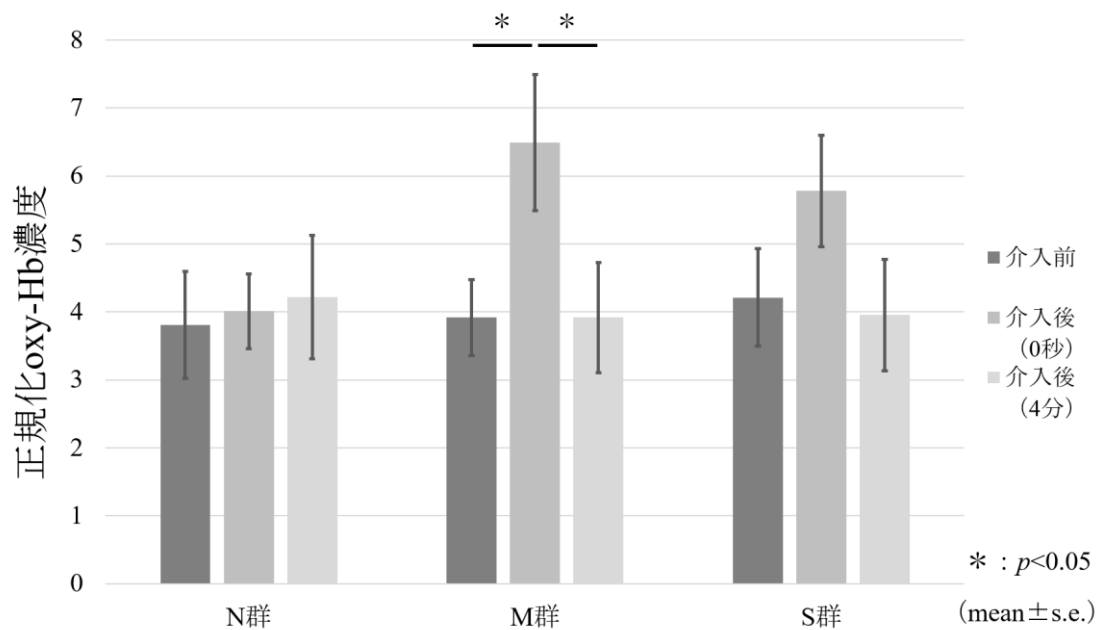


図 1 2 Fp2 における oxy-Hb 濃度の変化 (Bonferroni 補正付きの多重比較)

Fp2 では、M 群のみにおいて介入後 (0 秒) で有意に上昇し ($p < 0.05$)、その後低下した。他の群は Fp1, Fp2 とともに有意な差は認めなかった。