

咬合・咀嚼と認知機能

大野晃教, 木本克彦

The Effects of cognitive function by occlusion and mastication

Akinori Ohno, DDS, PhD and Katsuhiko Kimoto, DDS, PhD

抄 録

日本の高齢者人口が増加するにつれて、認知症患者は増加の一途を辿っている。認知症は記憶障害などの中核症状を呈する疾患で、患者本人のみならず患者家族の日常生活に多大な影響を与えるため、予防対策が必要とされている。近年、疫学調査や咀嚼不全モデルを用いた動物実験により咀嚼機能と脳機能、特に認知機能の関連性が注目されている。このようなことから本稿では、咀嚼と認知機能の関連性を調べるために我々がこれまでに行ってきた、脳内の神経伝達物質と活性酸素種の変化を調べた基礎研究と fMRI を用い補綴装置を装着したときの脳の賦活を観察した臨床研究を紹介する。

キーワード

認知症, 咀嚼不全モデル動物, ドーパミン, 活性酸素種, fMRI

I. はじめに

平成 24 年の厚生労働省の報告によると 65 歳以上の高齢者の認知症有病率は 15% で認知症患者数は 462 万人と推定されている¹⁾。さらに、平成 27 年の 65 歳以上の高齢者が占める割合は 3,384 万人にのぼり、総人口に占める割合が 26.7% と過去最高である²⁾。このことから今後、高齢者人口の増加に伴い、認知症患者のさらなる増加が予想されることは疑う余地もない。認知症患者は大脳辺縁系の海馬萎縮による記憶障害により、徘徊による行方不明や鉄道事故、介護者による虐待などの問題が生じ、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社会的な問題となっているため、認知症の予防対策は急務である。

咀嚼と脳機能に関する基礎研究では、マウスやラットに対して長期にわたり軟性飼料のみを与え飼育することや、臼歯部の歯冠部の削合や抜歯を行うことで、咀嚼不全モデル動物を作製するのが一般的であり (図

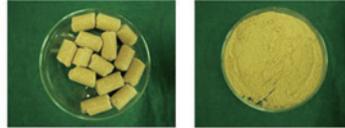
1)、モデル動物を用いた研究は近年数多く報告されてきている。さらに歯の喪失数と義歯の未使用が多いと認知症のリスク因子となることが示され^{3,4)}咀嚼と脳機能、特に認知機能との関連性が注目されている。

本稿では、咀嚼と認知機能の関連性に着目し、我々がこれまで行ってきた脳内の神経伝達物質と活性酸素種 (Reactive Oxygen Species : ROS) の変化を調べた基礎研究と、fMRI を用いて補綴装置を装着したときの脳の賦活を観察した臨床研究を紹介する。

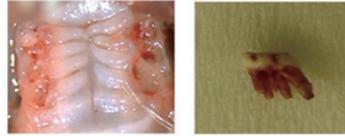
II. 咀嚼機能不全による脳内の神経伝達物質と活性酸素種への影響

認知症の 1 つであるアルツハイマー病は、記憶障害や見当識障害や理解・判断力の障害などの中核症状があり、その原因として考えられているのがアミロイド β の蓄積によるニューロンのアポトーシスである。これに伴いアセチルコリン系やドーパミン系、セロトニン系などの神経伝達物質の作動系が全般的に障害さ

① 硬食・軟食



② 上顎臼歯抜歯



③ 上顎臼歯削合

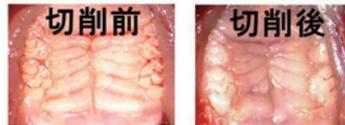


図1 咀嚼不全モデル

れる。中でも大脳皮質および海馬などへ広く投射され、学習・記憶に関するアセチルコリン系は、アセチルコリンの合成酵素であるアセチルトランスフェラーゼ活性が著しく低下することが知られている⁵⁾。現在アルツハイマー病の治療薬としてアセチルトランスフェラーゼの活性化を促す、ドネペジル塩酸塩が一定の効果を示すのはその理由である⁶⁾。しかし、長期にわたり咀嚼不全の状態が続くことでも、同様にアセチルコリンの合成量低下や、神経刺激に対するアセチルコリンの遊離の減少を引き起こし、その結果、空間認知機能も低下することが報告されている⁷⁾。また、ドーパミン作動性神経についても、アルツハイマー病の前駆症状として情動障害である抑うつ症状が発症していることや、パーキンソン病の治療薬であるレボドパが、アルツハイマー病を改善させることから^{8,9)}、その関与が示唆されているがその詳細は不明である。そこで我々は、アルツハイマー型モデルラットを用いて、咀嚼不全がドーパミン作動性神経に及ぼす影響について検証を行った。

3週齢から12週齢目で粉末飼料を与えたアルツハイマー型モデルラットに対して、マイクロダイアリス法を用いて海馬での神経刺激におけるドーパミン遊離量の測定を行なうと、ドーパミンの遊離量はアセチルコリンと同様に有意に減少していた¹⁰⁾。また、粉末飼料を与えた影響が実際に学習・記憶能力に関連しているかを調べるために、Step-through型の受動回避実験装置を用いて行動学的に検証を行った。その結果、学習・記憶能力が低下しておりドーパミン遊離量の低下と行動実験の結果がリンクしていることが確認された¹⁰⁾。

次に、通常のラットにおいても同じ実験を行った結果、ドーパミン遊離量の低下と行動実験の結果が

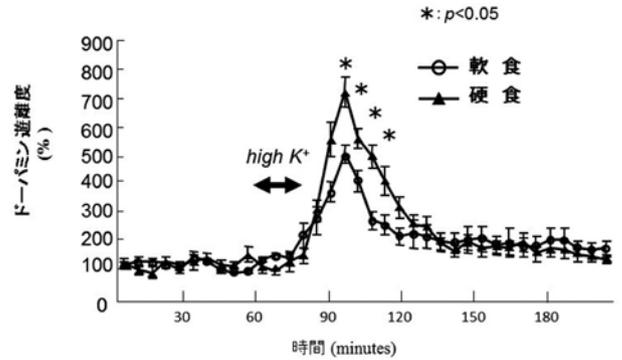


図2 ドーパミンの遊離に及ぼす咀嚼不全の影響

咀嚼不全により海馬内のドーパミンの遊離量が減少していることが確認された。(文献12より引用改変)

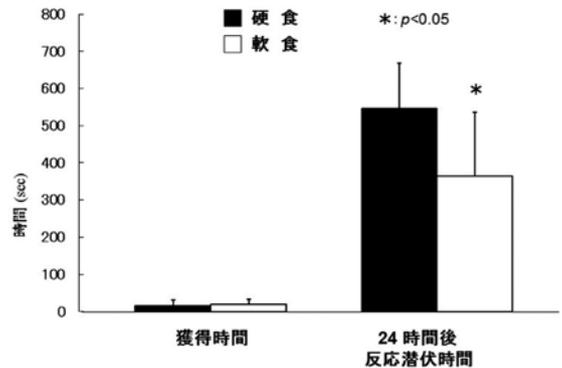


図3 受動回避実験

行動学的に検証を行った結果、咀嚼不全により記憶・学習能力の有意に低下が確認された。

リンクしていることが確認された(図2, 3)。また一方で、ROSによる酸化ストレスは、脳内で亢進することで神経変性を発症させる可能性があり、認知機能低下の原因となることが報告されている¹¹⁾。脳内のROSを評価するため *in vivo* L-band Electron Spin Resonance (ESR) 法を用いて脳内のROSを測定すると、粉末飼料を与えたラットはROSが有意に亢進していることが確認された¹²⁾(図4)。さらには、生体内のROSを消去する機能を有する superoxide dismutase は、粉末飼料を与えたラットの海馬内では、有意に低下していることが確認された(図5)。このことから、咀嚼不全により、海馬内での酸化ストレスは亢進している可能性が示唆された。興味深いことに、*in vitro* X-band ESR法を用いた dopamine hydrochloride によるスーパーオキシトラジカル ($O_2^{\cdot-}$)、ヒドロキシラジカル (HO^{\cdot}) の消去能を調べてみると dopamine hydrochloride は $O_2^{\cdot-}$ と HO^{\cdot}

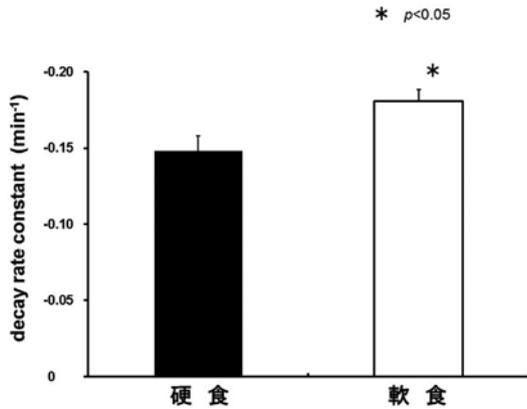


図4 脳内のROSに及ぼす咀嚼不全の影響

咀嚼不全により脳内のROSが有意に亢進していることが確認された。(文献12より引用改変)

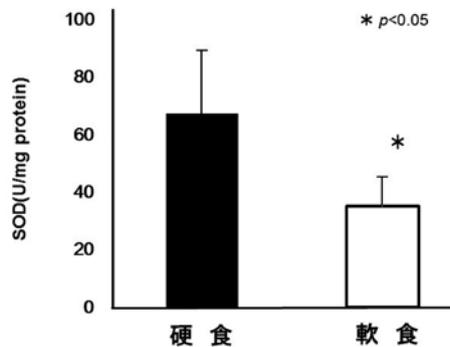


図5 海馬内のsuperoxide dismutaseに及ぼす咀嚼不全の影響
咀嚼不全により海馬内のsuperoxide dismutaseが有意に低下していることが確認された。

の消去能が高いことが示され¹²⁾、咀嚼不全による海馬でのドーパミン遊離の減少はROSが影響していることが推察された。このような動物実験の結果から、学習・記憶に関与する海馬内において、神経伝達物質やROSは、咀嚼不全により変化し、このことより認知機能にも影響を及ぼしていることが示唆された。

III. 補綴装置を装着したときの脳賦活

現在インプラント治療は、欠損補綴の一選択肢としての位置づけが定着し、広く応用されている。特に、顎堤吸収が顕著な無歯顎患者の全部床義歯では、満足の得られる維持や安定を得難いというのが大きな選択理由であり、実際にインプラントオーバーデンチャー (Implant overdenture: IOD) (図6) は、全部床義歯と比較すると患者満足度と口腔関連QOLが高いことが報告されている¹³⁾。我々は、この患者満足



図6 インプラント治療

度の高い補綴装置を装着した場合に、脳活動はどのように変化するかを調べるために、4名の高齢患者を対象に全部床義歯治療とインプラント治療の比較を行った。実験は、無歯顎でインプラント治療を希望する患者に対して、fMRIを用いて全部床義歯とIODを装着し咀嚼中の脳活動を評価した。全ての患者に上下新義歯を入れてもらい1カ月後、3-T MRI scanner (GE, Milwaukee, WI, USA)によりガム咀嚼の間の脳領域の活性を評価した。その後、両側下顎犬歯相当部に2本のインプラントを埋入し、IODを作製した。IODを装着後1カ月にて2回目のfMRIの撮像を行い同様の評価を行った。その結果、IODでは一次体性感覚野、一次運動野、補足運動野、前頭前野さらには視床、小脳など、過去の報告にある有歯顎者の結果^{14,15)}とほぼ同じ部位に賦活が認められた。そして、興味深いことに脳の賦活範囲は、患者によって個人差は大きいものの、全部床義歯とIODを比べると、前頭前野の活動量に違いがあることが示された¹⁶⁾(図7)。前頭前野は、海馬と神経ネットワークを形成し、認知機能とも深く関与している部位であり、思考、行動の抑制、意識や注意力の分散や集中、意欲などの知的で論理的な機能が挙げられる。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増加とともに低下したにもかかわらず、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ことが報告されている¹⁷⁾。同じ無歯顎患者に対して補綴装置の種類によって、患者満足度の違いにより、咀嚼中の前頭前野の活性状態が異なる

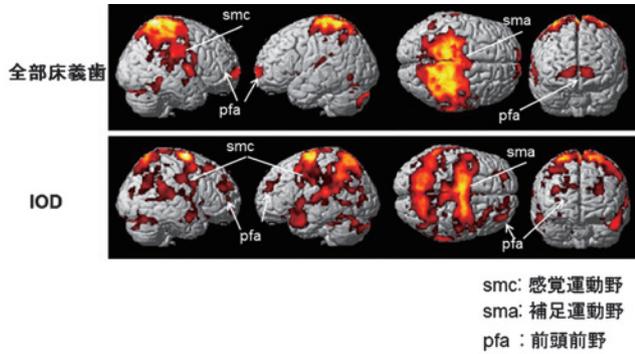


図7 ガム咀嚼時による脳の賦活部

IODでは有歯顎者と同じ部位に賦活が認められた。(文献16より引用改変)

ことは、補綴治療が認知機能に与える影響を解明する1つの切り口となると考えている。

IV. 今後の展望

適正な咀嚼機能を維持、回復することによる健康長寿の延伸や、アルツハイマー病をはじめとする認知症の予防の可能性を検証することは、今後ますます増加する高齢者に対して非常に重要な研究テーマとなる。今後は、基礎研究の分野では咀嚼不全による認知機能の低下のメカニズムに関する研究や、臨床研究においてはチェアサイドでも簡便の脳機能を測定できる近赤外分光法(Near-infrared Spectroscopy: NIRS)(図8)などを応用して多くの臨床データを構築していくことが重要と考えている。

文 献

- 1) 厚生労働省「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～(新オレンジプラン)」(概要) <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000079008.pdf>. [accessed 2016.06.10].
- 2) 総務省統計局. 統計からみた我が国の高齢者(65歳以上)―敬老の日になんで― <http://www.stat.go.jp/data/topics/topi900.htm>. [accessed 2016.06.10].
- 3) 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* 2012; 74: 241-248.
- 4) Kondo K, Niino M, Shido K. A case-control study of Alzheimer's disease in Japan--significance of life-styles. *Dementia* 1994; 5: 314-326.
- 5) Whitehouse P J, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile

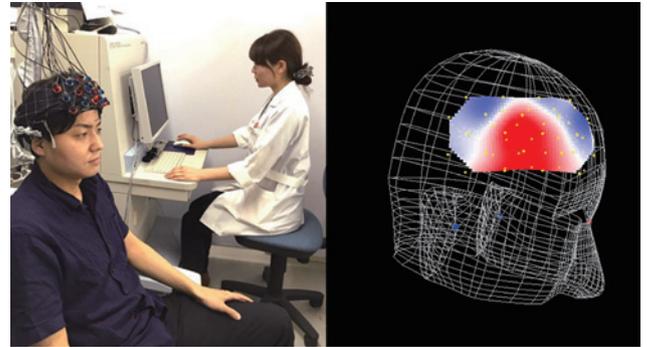


図8 近赤外分光法

dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237-1239.

- 6) 伊藤敬雄, 山寺博史. アルツハイマー型痴呆治療薬である塩酸ドネペジル(アリセプト)は効果があるのか. *J Nippon Med Sch* 2002; 69: 379-382.
- 7) Onozuka M, Watanabe K, Fujita M, Tomida M, Ozono S. Changes in the septohippocampal cholinergic system following removal of molar teeth in the aged SAMP8 mouse. *Behav Brain Res* 2002; 133: 197-204.
- 8) Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 1997; 336: 1216-1222.
- 9) Ambrée O, Richter H, Sachser N, Lewejohann L, Dere E, de Souza Silva MA et al. Levodopa ameliorates learning and memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease. *Neurobiol aging* 2009; 30: 1192-1204.
- 10) Kushida S, Kimoto K, Hori N, Toyoda M, Karasawa N, Yamamoto T et al. Soft-diet feeding decreases dopamine release and impairs aversion learning in Alzheimer model rats. *Neurosci Lett* 2008; 439: 208-211.
- 11) Fukui K, Omoi NO, Hayasaka T, Shinnkai T, Suzuki S, Abe K et al. Cognitive impairment of rats caused by oxidative stress and aging, and its prevention by vitamin E. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 959: 275-284.
- 12) Ohno A, Yoshino F, Yoshida A, Hori N, Ono Y, Kimoto K et al. Soft-food diet induces oxidative stress in the rat brain. *Neurosci Lett* 2012; 508: 42-46.
- 13) 前田芳信, 権田知也, 高橋利士, 水野遥子. オーバーデンチャーに対する評価の変遷. *補綴誌* 2014; 6: 223-232.
- 14) Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K et al. Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res* 2002; 81: 743-746.
- 15) Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K et al. Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res* 2003; 82:

- 657-660.
- 16) Kimoto K, Ono Y, Tachibana A, Hirano Y, Otsuka T, Ohno A et al. Chewing-induced regional brain activity in edentulous patients who received mandibular implant-supported overdentures: a preliminary report. *J Prosthodont Res* 2011; 55: 89-97.
- 17) Grady CL. Cognitive neuroscience of aging. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 127-144.

著者連絡先：大野 晃教

〒 238-8580 神奈川県横須賀市稲岡町 82

Tel: 046-822-8860

Fax: 046-822-8865

E-mail: ohno@kdu.ac.jp