日補綴会誌 Ann Jpn Prosthodont Soc 12 : 135-143, 2020

依 頼 論 文

◆企画：第 128 回学術大会／シンポジウム 3
「認知症の現状，補綴歯科治療と今後の研究展開」

咀嚼と認知症に関する研究レビューと今後の研究展開

木本克彦

Literature review of relationship between mastication and dementia, and a perspective on future research directions

Katsuhiko Kimoto, DDS, PhD

抄　録

日本のみならず世界的にも認知症患者が増加する現代において，認知症に対してはその治療よりもむしろ日常生活における予防の重要性が訴えられている．認知症の予防としては，適度な運動や食事療法など生活習慣の改善をはじめとしたさまざまな予防法が紹介されており，咀嚼もそのひとつとして期待されている．咀嚼と認知症・認知機能との関連性については，これまでの研究レビューから支持する報告が多いものの，その根底にあるメカニズムは解明されていない．今後，よりメカニズムを理解するには，医科歯科連携の研究体制をベースに包括的な調査・研究を展開していく必要性があり，神経画像研究の進歩はそれに大きく寄与する可能性がある．

キーワード
咀嚼 , 認知症 , 認知機能，文献レビュー

ABSTRACT

The number of patients with dementia is increasing not only in Japan but also worldwide. Recently, the importance of prevention in daily life rather than treatment is emphasized for dementia. As prevention of dementia, various preventive methods such as improvement of lifestyle habits such as appropriate exercise and diet therapy have been introduced, and mastication is also expected as one of them.

Although there are many reports supporting the relationship between mastication and dementia / cognitive function based on previous research reviews, the underlying mechanism has not been elucidated. In order to understand the mechanism in the future, it is necessary to conduct comprehensive research and research based on the research system of medical and dental cooperation, and the progress of neuroimaging research may greatly contribute.

Key words:
Mastication, Dementia, Cognitive function, Literature review

Ⅰ．はじめに

わが国は，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．厚生労働省の報告によると 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日本のみならず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で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は，難聴・高血圧・肥満などの 9 つの危険因子を無くすことで，最大で

神奈川歯科大学大学院歯学研究科口腔統合医療学講座補綴・インプラント学
Prosthodontics & Oral Implantology, Department of Oral Interdisciplinary Medicine (OMI), Graduate School of Dentistry, Kanagawa Dental University

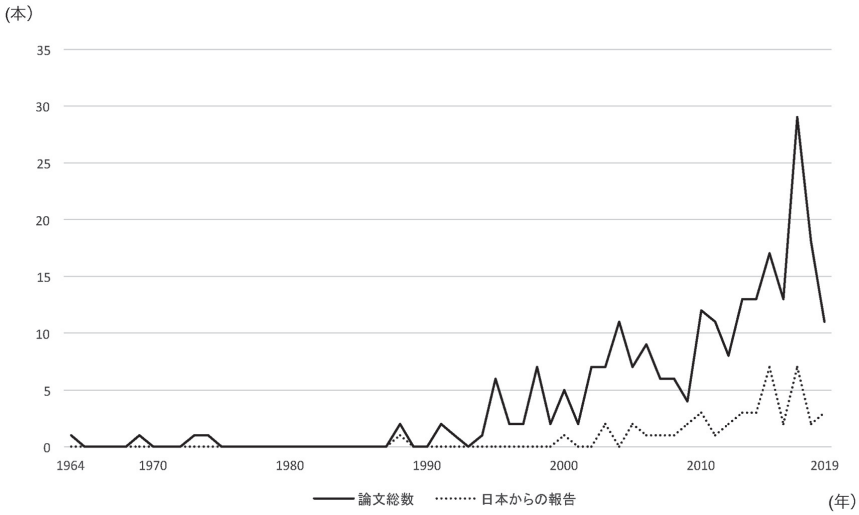

図1 Number of papers related to mastication, dementia and cognitive function
咀嚼と認知症・認知機能に関する論文数

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]．認知症の予防としては，これまでに適度な運動や食事療法など生活習慣の改善をはじめとしたさまざまな予防対策が紹介されており[4]，咀嚼もそのひとつとして期待されているものの，その具現化にはいたっていない．本稿では，これまでの咀嚼と認知症（認知機能）の研究を紹介し，エビデンスの現状と今後の研究展開について報告する．

Ⅱ．咀嚼と認知症（認知機能）に関する研究の変遷

咀嚼と認知機能との関連性は古くから着目されており，1939年にHollingworthは，咀嚼が認知機能にも関与する可能性をScienceに報告している[5]．しかしその後，咀嚼と認知症（認知機能）に関する学術論文は，ほとんど報告がなされていない（図1）．1980年代に入ると，ヨーロッパ共同体のEC Concerned Action on the Epidemiology of Dementiaは，世界保健機構（WHO）とアメリカ国立老化研究所（NIA）との共同研究で，日本を含めたアルツハイマー病患者を対象に疫学調査が行われ，その中で「歯の喪失」は危険因子のひとつとして取り上げられた[6]．このような国際的な調査報告や先進諸国の高齢化が相まって，咀嚼を含めた口腔機能と認知機能の関連性が再び注目されはじめ，その後，論文数は年々増加傾向を辿っている（図1）．日本における咀嚼に関する包括的な研究の始まりは1990年ごろで，東京医科歯科大学の窪田らのグループによる「咀嚼システムの基礎的研究」（文部省特定研究）・咀嚼システムの統御機能に関する総合的研究（科研費　総合研究A）からスタートしている[7,8]．その中で，認知機能に関しては動物による行動解析が主に行われており，その後，朝日大学の船越らのグループから咀嚼機能と記憶・学習や知能指数との関連性が報告されている[9]．2000年に入ると米国を中心に脳研究が盛んになり，日本でもいくつかの研究グループにより「咀嚼と認知症・認知機能」に関する動物実験，疫学調査研究，神経画像研究等が報告され始め，国際誌への投稿も多くなってきた．このような状況を受けて，本学会でも2010年に大型研究計画マスタープラン「脳機能と咀嚼・口腔機能の相互連関の統合的理解」の提言を行うなど[10]歯科補綴領域においても関心の高い研究テーマとなってきている．

Ⅲ．これまでの研究成果

1．疫学調査研究

咀嚼と認知症・認知機能・軽度認知症（MCI）に関連する疫学調査研究については，多くの横断研究とコフォート研究が報告されている．横断研究は，因果関係を明らかにすることはできないが，その関連性を支持する論文は15編，支持しない論文は6編とその関連性を支持する報告が多い[11-32]．また，コフォート研究においても同様に，支持するが14編，支持しないが4編と支持する報告が多い[33-51]．このように大半の研究は，咀嚼と認知機能（認知症・MCI）の関連性を支持しているが，これらの調査研究を対象としたシステマティックレビューやメタ分析では[52-56]，咀嚼が認

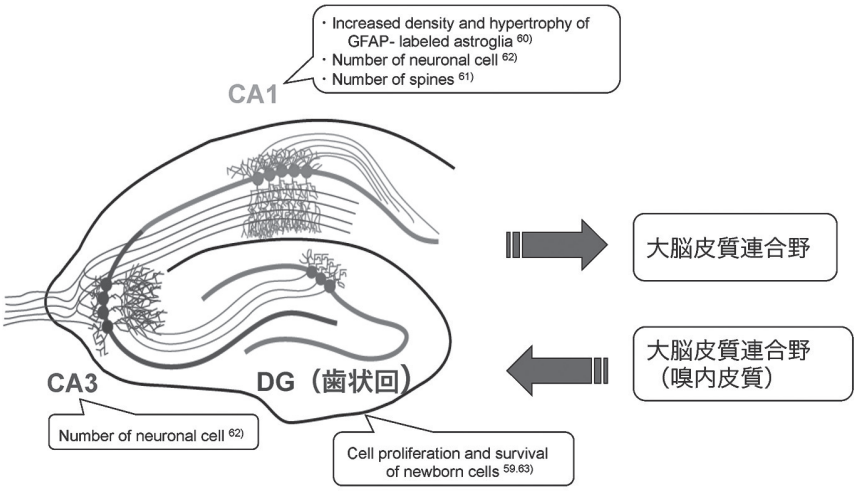

図 2 Information transmission and impaired cell morphology and function in hippocampus due to masticatory dysfunction (animal experiment)
情報の伝達と咀嚼不全による海馬内の細胞の形態・機能障害（動物実験）

知症・認知機能の危険因子であるとの結論は見出せていない．

一方で，これまで欧米中心の報告が多かったが，最近は日本人を対象とした大型の疫学調査研究がいくつか報告され始めている．人種差は，食習慣や栄養状態および一般的な身体状態も大きく異なるため，日本人を対象とした調査研究が私たちの日常臨床において有益なエビデンスとなることは言うまでもない．ここでは 3 つのプロジェクトについて紹介する．1 つ目は，愛知老年学的評価研究（Aichi Gerontological Evaluating Study：AGES）プロジェクトで，約 4,000 人を対象にした 4 年間の前向きコフォート研究である．本調査では①歯がほとんどなく義歯を使用しない者は，認知症のリスクが高い，②しかし歯がほとんどなくても，義歯の使用により認知症のリスクは 20 歯以上の有歯顎者とほぼ同等であることを報告されている．義歯使用の重要性を唱えるエビデンスとして多くの場面で引用されている[48]．2 つ目は，九州大学の久山町研究である．平均的な日本人の集団とされる久山町の住民を対象に 50 年以上にわたり調査しており，精度が高い疫学研究と評価されている．最大の特徴は，長期的なフォローアップがなされている点で，その中で，歯の喪失は認知症・アルツハイマー病のリスクと相関することが報告されている[49]．3 つ目は，本学会でも紹介されている大阪大学と東京都健康長寿医療センター研究所が中心となって実施している健康長寿調査，いわゆる SONIC 研究である．複数の地域に在住の 70 歳，80 歳，90 歳，そして 100 歳の方々という幅広い年齢層を対象としているのが特徴で，これまで約 3,000 名が参加している．その中で，咬合力は認知機能と直接関係していることや臼歯部サポートの欠如は認知機能の減退に影響していることが報告されている[50,51]．このように日本人を対象とした疫学調査研究では，咀嚼機能・口腔状態と認知機能との関連性を示唆している．

2．動物実験

動物実験は，症例報告や疫学調査の仮説を細胞レベルで観察できるため，そのメカニズムを立証する有益な研究手法である．咀嚼と認知機能の関連を調べた動物実験はこれまで数多く報告されている[57,58]．その多くは，咀嚼不全マウス（軟食飼育・臼歯部の削合や抜歯・咬合干渉の付与）を作製し，海馬を中心に脳内細胞レベルの変化と行動解析より評価している．海馬は，記憶や空間学習能力を司る器官で，アルツハイマー病においては最初の病変部位としても知られている．咀嚼不全動物の海馬では，歯状回（DG）において顆粒細胞の神経新生が抑制され[59]，CA1 や CA3 の領域では，錐体細胞数やスパイン数が減少し，アストログリアは反対に増加している[60-62]（図 2）．また，脳由来神経栄養因子（BDNF）の低下[63,64]や炎症やアポトーシスに関連するフリーラジカルの増加[65,66]も観察されている．さらに，情報伝達の役割を担っている Acetylcholine や Dopamine らの神経伝達物質の遊離量も低下していることもわかっている[67,68]．特に，認知機能と関係の深い Acetylcholine と咀嚼機能が関係していることは大変に興味深い結果である．さらに，脳内のネガティブな現象が認知機能にリンクしているかを検証するため

に，マウスの行動解析が行われている．モリス水迷路や放射状迷路学習の解析から空間記憶や作業記憶の低下を引き起こしていることが報告されている[69,70]．また，オブジェクト認識テストや受動的回避学習により学習記憶や注意力の低下も確認されている[68,71]．このように正常な咀嚼を営めない咀嚼不全動物では，海馬において細胞の形態的・機能的障害を引き起こし，それに伴い認知機能も低下していることが明らかにされている．動物実験からは咀嚼と認知機能の関連性が強く支持されている．

3．神経画像研究

神経画像研究（ニューロイメージング）は，脳の構造的な特徴とその機能を非侵襲的にそして客観的に計測できることから，動物の研究結果の仮説を人を対象に検証することが出来る．すでに正常な老化や認知症により認知機能が低下する脳の特徴について広く研究が行われており，咀嚼と認知機能の関連性を解明する研究にも大きく貢献している[58,72]．Onozukaらは，青年〜高齢のボランティアを対象に，機能的共鳴画像解析（fMRI）を用いてガム咀嚼を行った時の脳活動を調べている．年齢に関係なく感覚情報の経路である視床や一次体性感覚野をはじめとして，運動を筋肉へ指令する一次運動野，円滑な運動を指令する補足運動野，運動の学習・記憶を担当している小脳，口腔・顎・顔面領域からの感覚情報を統合し，情動（気分）や身体感覚の認識にかかわる島皮質さらには認知機能にも深く関連する前頭前野が活性化することを明らかにしている[73,74]．この活性パターンは，同様のガム咀嚼を行った他の研究でも一貫して報告されており[75-80]，最近では，動物実験の結果とリンクするように海馬や海馬傍回での賦活も確認されている[74]．また，補綴治療（義歯・インプラント）においてもそれらの部位は賦活することが分かっている[81-83]．

Ⅳ．今後の研究展開

咀嚼と認知症・認知機能との関連性については，これまでの疫学調査研究，動物実験，神経画像研究から，その仮説を支持する報告は多いものの，その根底にある神経メカニズムは未だ解明されていない．このようなことから咀嚼と認知症・認知機能に関する研究を今後進めていくためにはこれまでの問題点に留意して研究展開していく必要性がある．

1．疫学調査研究

1）咀嚼機能の評価

これまでの調査研究において咀嚼機能の評価は，欠損した歯数を指標とするなど口腔の解剖学的欠損のみに焦点が当てられており，咀嚼能力・咀嚼効率・咬合力などの咀嚼の機能評価は十分になされていない．欠損した歯数が咀嚼機能と相関しているかは懐疑的であり，個人によっては歯が少なくても咀嚼機能を補完している可能性がある．また，高齢者は，咀嚼機能を補完するために食べやすい物を選択したり，食べやすい大きさ・硬さに調理していることが多いため，咀嚼機能を客観的に評価する必要がある．咀嚼機能の評価はこれまで篩分法が一般的に使用されてきたが，最近では，色変化のチューイングガムやグミゼリーによって簡便に検査が出来るようになってきたことから，認知症患者にも応用可能である．

2）認知機能の評価

認知機能の評価についても，これまで主に学習・記憶に着目されてきたが，認知症に認められる認知機能障害は，学習・記憶だけなく注意，遂行機能，視空間認知，言語，計算などさまざまな機能が障害される[84,85]．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．また，MoCA-J（Japanese version of MoCA）は，軽度認知症（MCI）のスクリーニングに有効な検査であり，国際的にも広く使用されている．これらの検査法はさまざまな認知機能が組合わさった複合型のスクリーニング検査法であるため，咀嚼はどの認知機能に影響し，その効果があるのかは不明である．よって認知機能検査法についても今後考慮する必要がある．

3）交絡因子の調整

認知症は多因子疾患であることから，多くの研究において，認知機能の低下は歯の喪失や咀嚼機能の低下による純粋な効果なのか，あるいは他の交絡因子による複合的な効果なのか解釈は難しい．これまでに，中年期では，聴力低下・高血圧・肥満，高齢期では喫煙・うつ・運動不足・社会的孤立・2型糖尿病が認知症の独立したリスク因子であると報告されていることから[3]，これらの交絡因子を調整した疫学調査が求められる．また，歯の喪失の主な原因として歯周病が挙げられるが，最近の報告では，歯周病菌が，アルツハイマー型認知症の病因に関連している可能性も報告されており[86]，歯周組織の状態も交絡因子のひとつとなってきている．

4）長期的な追跡調査

これまでの調査研究では，長期的にフォローアップした報告が少ないことが挙げられている．正常な老化や加齢現象は，運動機能や認知機能の低下を伴うために，長期的なフォローアップでは，全身状態（ベースライン）の変化の影響を考慮することが出来る．正常な加齢による認知機能低下との違いを明らかにするには，横断的な観察からは推測出来ないため，長期的なフォローアップ研究が大きく貢献することになる．

2．医科歯科連携の研究体制

認知症には，アルツハイマー型をはじめとして，レビー小体型，脳血管型，前頭側頭型など多くのタイプの認知症があり，その病態と症状は大きく異なる[84]．これまでの研究では，これら認知症を十把一絡げにひとつの疾患と捉えてきた感は否めず，どのタイプの認知症に咀嚼が有用なのかは不明である．また，MRIやSPECT（脳血流シンチグラフィ）等の画像検査を併用しないと各種認知症の確定診断は出来ないため，今後，咀嚼と認知症との関連性を調べていくうえでは，認知症専門医との連携，いわゆる医科歯科連携の研究体制が重要となる．

3．神経画像診断研究への期待

疫学調査研究は，咀嚼と認知症・認知機能との統計的な相関性を明らかにすることは出来るが，そのメカニズムは解明できない．そのため，神経画像研究への期待は大きい．神経画像研究は，咀嚼による脳活性の局在を見つけると同時に局在間の神経ネットワークも明らかにすることが可能である．記憶情報は，大脳皮質の一次感覚野で受容された後，大脳皮質連合野主に臭皮質（臭内野）から貫通繊維（Perforant path）を介して海馬に入力し，記銘（encoding）される[87]．そして，この記銘された記憶情報は，海馬采を経て再び大脳皮質連合野に送り戻され長期記憶として貯蔵される（図2）．人を対象とした研究においても，咀嚼により海馬や臭内野の活性化や海馬と皮質連合野との優先的な結合が確認されている[88,89]．また，咀嚼により活性化する小脳も認知機能の低下と関連しており[90]，アルツハイマー型認知症やパーキンソン型認知症の進行度合いの診断にも応用されている[91]．最近の報告では，小脳と大脳皮質の運動野あるいは体性感覚野との機能的結合は咀嚼能力と関連するなど[92]，咀嚼関連の神経ネットワークについても徐々に明らかにされている．一方で，AIによるディープランニングやビックデータが，認知症の画像解析にも応用され始めている[93]．ディープランニングの原理は，まさに神経ネットワークの応用であることから，その技術を活用することで咀嚼関連の複雑な神経ネットワークの解明に大きく貢献するであろう．

V．結　論

これまでの研究レビューでは，咀嚼と認知症・認知機能との関連性については支持する報告が多いものの，その根底にあるメカニズムは解明されていない．メカニズムをより理解するには，今後，医科歯科連携の研究体制とさらなる包括的な調査・研究を展開していく必要性があり，神経画像研究の進歩もそれに大きく寄与する可能性がある．

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/w2017/html/gaiyou/s1_2_3.html>

2）Alzheimer's Disease International. The global impact of dementia 2013–2050: policy brief for heads of Government. London: Alzheimer's Disease International, 2013.

3）Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet 2017; 390(10113): 2673–2734.

4）Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder EJ et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. Ageing Res Rev 2016; 25: 13–23.

5）Hollingworth HL. Chewing as a technique of relaxation. Science 1939; 99: 385–387.

6）近藤喜代太郎．アルツハイマー型の危険因子―WHO・NIA・EC研究グループのメタ分析．臨床精神医学 1990；19：575–582.

7）文部省特定研究「咀嚼システムの基礎的研究」総括班．咀嚼システム入門．東京：風人社；1990.

8）窪田金次郎（代表）．咀嚼システムの統御機能に関する総合的研究　1990年実績報告書．<https://kaken.nii.ac.jp/ja/report/KAKENHI-PROJECT-01304045/013040451990jisseki/>.

9）船越正也ほか．咀嚼機能と知能指数との相関について．岐阜歯学誌 1987；14(1)：17–29.

10）皆木省吾，佐々木啓一ほか．口腔と脳機能を語る－エビデンス構築のためのクリティカルレビューとアクションプラン－．日補綴会誌 3 2010；120回特別号：30.

11）Kim JM, Stewart R, Prince M, Kim SW, Yang SJ, Shin IS et al. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population. Int J Geriatr Psychiatry 2007; 22: 850–855.

12）Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K, Yanagi M,

Amano N, Kurumatani N. Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: The Fujiwara-kyo Study. Journal of Alzheimer's Disease 2015; 44: 777-786.
13) Elsig F, Schimmel M, Duvernay E, Giannelli SV, Graf CE, Carlier S, Herrmann FR, Michel JP, Gold G, Zekry D, Müller F. Gerodontology 2015; 32: 149-156.
14) Luo J, Wu B, Zhao Q, Guo Q, Meng H, Yu L, Zheng L, Hong Z, Ding D. Association between tooth loss and cognitive function among 3063 Chinese older adults: A community-based study. PLOS ONE 2015; 10(3): e0120986.
15) Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R et al. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. J Periodontology 2015; 86: 244–253.
16) Kimura Y, Ogawa H, Yoshihara A, Yamaga T, Takiguchi T, Wada T et al. Evaluation of chewing ability and its relationship with activities of daily living, depression, cognitive status and food intake in the community-dwelling elderly. Geriatr Gerontol Int 2013; 13: 718-725.
17) Weijenberg RA, Lobbezoo F, Visscher CM, Scherder EJ. Oral mixing ability and cognition in elderly persons with dementia: a cross-sectional study. J Oral Rehabil 2015; 42: 481-486.
18) Lexomboon D, Trulsson M, Wårdh I, Parker MG. Chewing ability and tooth loss: Association with cognitive impairment in an elderly population study. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 1951-1956.
19) Scherder E, Posthuma W, Bakker T, Vuijk P. J, Lobbezoo F. Functional status of masticatory system, executive function and episodic memory in older persons. J Oral Rehabil 2008; 35: 324-336.
20) Nilsson H, Berglund J, Renvert S. Tooth loss and cognitive functions among older adults. Acta Odontologica Scandinavica 2014; 72: 639-644.
21) Peres MA, Bastos JL, Watt RG, Xavier AJ, Barbato PR, D'Orsi E. Tooth loss is associated with severe cognitive impairment among older people: Findings from a population-based study in Brazil. Aging & Mental Health 2014; 19: 876-884.
22) Wang TF, Chen YY, Liou YM, Chou C. Investigating tooth loss and associated factors among older Taiwanese adults. Archives of Gerontology and Geriatrics 2014; 58: 446-453.
23) Park H, Suk SH, Cheong JS, Lee HS, Chang H, Do SY et al. Tooth loss may predict poor cognitive function in community-dwelling adults without dementia or stroke: The PRESENT project. J Korean Med Sci 2013; 28: 1518-1521.
24) Saito Y, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Takahashi I, Nakaji S, Kimura H. Cognitive function and number of teeth in a community-dwelling population in Japan. Annals of General Psychiatry 2013; 12(1): 20.
25) Bergdahl M, Habib R, Bergdahl J, Nyberg L, Nilsson LG. Natural teeth and cognitive function in humans. Scandinavian Journal of Psychology 2007; 48: 557-565.
26) Grabe HJ, Schwahn C, Völzke H, Spitzer C, Freyberger HJ, John U et al. Tooth loss and cognitive impairment. J Clin Periodontol 2009; 36: 550-557.
27) Del Brutto OH, Gardener H, Del Brutto VJ, Maestre GE, Zambrano M, Montenegro JE et al. Edentulism associates with worse cognitive performance in community-dwelling elders in rural Ecuador: Results of the Atahualpa project. Journal of Community Health 2014; 39: 1097-1100.
28) Listl S. Oral health conditions and cognitive functioning in middle and later adulthood. BMC Oral Health 2014; 14: 70.
29) Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. Journal of Alzheimer's Disease 2012; 28: 613-624.
30) Naorungroj S, Schoenbach VJ, Beck J, Mosley TH, Gottesman RF, Alonso A et al. Cross-sectional associations of oral health measures with cognitive function in late middle-aged adults: A community-based study. J Am Dent Assoc 2013; 144: 1362-1371.
31) Hansson P, Sunnegårdh-Grönberg K, Bergdahl J, Bergdahl M, Nyberg L, Nilsson LG. Relationship between natural teeth and memory in a healthy elderly population. Eur J Oral Sci 2013; 121: 333-340.
32) Stewart R, Sabbah W, Tsakos G, D'Aiuto F, Watt RG. Oral health and cognitive function in the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). Psychosomatic Medicine 2008; 70: 936-941.
33) Batty GD, Li Q, Huxley R, Zoungas S, Taylor BA, Neal B, de Galan B, Woodward M, Harrap SB, Colagiuri S et al. Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: prospective cohort study based on the action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron modified-release controlled evaluation (ADVANCE) trial. European Psychiatry. J Assoc European Psychiatrists 2013; 28: 49-52.
34) Chalmers JM, Carter KD, Spencer AJ. Oral diseases and conditions in community-living older adults with and without dementia. Special care in dentistry: official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry 2003; 23: 7-17.
35) Arrive E, Letenneur L, Matharan F, Laporte C, Helmer C, Barberger-Gateau P, Miquel JL, Dartigues JF. Oral health condition of French elderly and risk of dementia: a longitudinal cohort study. Community Dent Oral Epidemiol 2012; 40: 230-238.

36) Shimazaki Y, Soh I, Saito T, Yamashita Y, Koga T, Miyazaki H, Takehara T. Influence of dentition status on physical disability, mental impairment, and mortality in institutionalized elderly people. J Dent Res 2001; 80: 340–345.
37) Hansson P, Eriksson Sorman D, Bergdahl J, Bergdahl M, Nyberg L, Adolfsson R et al. Dental status is unrelated to risk of dementia: a 20-year prospective study. J Am Geriatr Soc 2014; 62: 979–981.
38) Naorungroj S, Schoenbach VJ, Wruck L, Mosley TH, Gottesman RF, Alonso A, Heiss G, Beck J, Slade GD. Tooth loss, periodontal disease, and cognitive decline in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Community Dent Oral Epidemiol 2015; 43: 47–57.
39) Stewart R, Weyant RJ, Garcia ME, Harris T, Launer LJ, Satterfield S et al. Adverse oral health and cognitive decline: the health, aging and body composition study. J Am Geriatr Soc 2013; 61: 177–184.
40) Tsakos G, Watt RG, Rouxel PL, de Oliveira C, Demakakos P. Tooth loss associated with physical and cognitive decline in older adults. J Am Geriatr Soc 2015; 63: 91–99.
41) Naorungroj S, Slade GD, Beck JD, Mosley TH, Gottesman RF, Alonso A et al. Cognitive decline and oral health in middle-aged adults in the ARIC study. J Dent Res 2013; 92: 795–801.
42) Paganini-Hill A, White SC, Atchison KA. Dentition, dental health habits, and dementia: the leisure world cohort study. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 1556–1563.
43) Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A 3rd, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. J Am Geriatr Soc 2010; 58: 713–718.
44) Reyes-Ortiz CA, Luque JS, Eriksson CK, Soto L. Self-reported tooth loss and cognitive function: data from the Hispanic established populations for epidemiologic studies of the elderly (Hispanic EPESE). Colombia medica 2013; 44: 139–145.
45) Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the nun study. J Am Dent Assoc 2007; 138: 1314–1322.
46) Stein PS, Kryscio RJ, Desrosiers M, Donegan SJ, Gibbs MB. Tooth loss, apolipoprotein E, and decline in delayed word recall. J Dent Res 2010; 89: 473–477.
47) Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Iwamoto J, Tomioka K et al. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: Findings from the Fujiwara-kyo study. Behavioral and Brain Functions 2010; 6; 77.
48) 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.
49) Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Hata J, Yoshida D et al. Tooth loss and risk of dementia in the community: the Hisayama study. J Am Geriatr Soc 2017; 65: e95–e100.
50) Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Ishizaki T, Arai Y et al. Occlusal force is correlated with cognitive function directly as well as indirectly via food intake in community-dwelling older Japanese: From the SONIC study. PLoS One 2018; 13(1): e0190741.
51) Hatta K, Ikebe K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Inagaki H et al. Influence of lack of posterior occlusal support on cognitive decline among 80-year-old Japanese people in a 3-year prospective study. Geriatr Gerontol Int 2018; 18: 1439–1446.
52) Cerutti-Kopplin D, Feine J, Padilha DM, de Souza RF, Ahmadi M, Rompre P, Booji L, Emami E. Tooth loss increases the risk of diminished cognitive function: a systematic review and meta-analysis. JDR Clinical & Translational Research 2016; 1: 10–19.
53) Tada A, Miura H. Association between mastication and cognitive status: a systematic review. Arch Gerontol Geriatr 2017; 70: 44–53.
54) Wu B, Fillenbaum GG, Plassman BL, Guo L. Association between oral health and cognitive status: a systematic review. J Am Geriatr Soc 2016; 64: 739–751.
55) Tonsekar PP, Jiang SS, Yue G. Periodontal disease, tooth loss and dementia: is there a link? A systematic review. Gerodontology 2017; 34: 151–163.
56) Delwel S, Binnekade TT, Perez RS, Hertogh CM, Scherder EJ, Lobbezoo F. Oral health and orofacial pain in older people with dementia: a systematic review with focus on dental hard tissues. Clin Oral Investig 2017; 21: 17–32.
57) Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. J Oral Rehabil 2010; 37: 624–640.
58) Lin CS. Revisiting the link between cognitive decline and masticatory dysfunction. BMC Geriatr 2018; 18: 5.
59) Aoki H, Kimoto K, Hori N, Toyoda M. Cell proliferation in the dentate gyrus of rat hippocampus is inhibited by soft diet feeding. Gerontology 2005; 51: 369–374.
60) Watanabe K, Tonosaki K, Kawase T, Karasawa N, Nagatsu I, Fujita M et al. Experimental Gerontology. Evidence for involvement of dysfunctional teeth in the senile process in the hippocampus of SAMP8 mice. Exp Gerontol 2001; 36: 283–295.
61) Kubo KY, Iwaku F, Watanabe K, Fujita M, Onozuka M. Molarless-induced changes of spines in hippocampal region of SAMP8 mice. Brain Res 2005; 1057(1-2): 191–195.
62) Oue H, Miyamoto Y, Okada S, Koretake K, Jung CG, Michikawa M et al. Tooth loss induces memory

impairment and neuronal cell loss in APP transgenic mice. Behav Brain Res. 2013; 252: 318-325.
63) Kondo H, Kurahashi M, Mori D, Iinuma M, Tamura Y, Mizutani K et al. Hippocampus-dependent spatial memory impairment due to molar tooth loss is ameliorated by an enriched environment. Arch Oral Biol 2016; 61: 1-7.
64) Takeda Y, Oue H, Okada S, Kawano A, Koretake K, Michikawa M et al. Molar loss and powder diet leads to memory deficit and modifies the mRNA expression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus of adult mice. BMC Neurosci 2016; 17: 81.
65) Pang Q, Hu X, Li X, Zhang J, Jiang Q. Behavioral impairments and changes of nitric oxide and inducible nitric oxide synthase in the brains of molarless. KM mice. Behav Brain Res 2015; 278: 411-416.
66) 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.
67) 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.
68) 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.
69) Watanabe K, Ozono S, Nishiyama K, Saito S, Tonosaki K, Fujita M et al. The molarless condition in aged SAMP8 mice attenuates hippocampal Fos induction linked to water maze performance. Behav Brain Res 2002; 128: 19-25.
70) Kato T, Usami T, Noda Y, Hasegawa M, Ueda M, Nabeshima T. The effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine release from the parietal cortex in aged rats. Behav Brain Res 1997; 83: 239-242.
71) Kawahata M, Ono Y, Ohno A, Kawamoto S, Kimoto K, Onozuka M. Loss of molars early in life develops behavioral lateralization and impairs hippocampus-dependent recognition memory. BMC Neurosci 2014; 15: 4.
72) Weijenberg RA, Scherder EJ, Lobbezoo F. Mastication for the mind—The relationship between mastication and cognition in ageing and dementia. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2011; 35: 483-497.
73) 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.
74) 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.
75) Choi YH, Jang WH, Im SU, Song KB, Lee HK, Lee HD et al. The brain activation pattern of the medial temporal lobe during chewing gum: a functional MRI study. Neural Regen Res 2017; 12: 812-814.
76) Jiang H, Liu H, Liu G, Jin Z, Wang L, Ma J et al. Analysis of brain activity involved in chewing-side preference during chewing: an fMRI study. J Oral Rehabil 2015; 42: 27-33.
77) Lotze M, Domin M, Kordass B. Symmetry of fMRI activation in the primary sensorimotor cortex during unilateral chewing. Clin Oral Investig 2017; 21: 967-973.
78) Luraschi J, Korgaonkar MS, Whittle T, Schimmel M, Muller F, Klineberg I. Neuroplasticity in the adaptation to prosthodontic treatment. J Orofac Pain 2013; 27: 206-216.
79) Quintero A, Ichesco E, Myers C, Schutt R, Gerstner GE. Brain activity and human unilateral chewing: an fMRI study. J Dent Res 2013; 92: 136-142.
80) Shoi K, Fueki K, Usui N, Taira M, Wakabayashi N. Influence of posterior dental arch length on brain activity during chewing in patients with mandibular distal extension removable partial dentures. J Oral Rehabil 2014; 41: 486-495.
81) Yan C, Ye L, Zhen J, Ke L, Gang L. Neuroplasticity of edentulous patientswith implant-supported full dentures. Eur J Oral Sci 2008; 116: 387-393.
82) Kimoto K, Ono Y, Tachibana A, Hirano Y, Otsuka T, Ohno A, Yamaya K et al. Chewing-induced regional brain activity in edentulous patients who received mandibular implant-supported overdentures: a preliminary report. Journal of prosthodontic research 2011; 55: 89-97.
83) Inamochi Y, Fueki K, Usui N, Taira M, Wakabayashi N. Adaptive change in chewing-related brain activity while wearing a palatal plate: a functional magnetic resonance imaging study. J Oral Rehabil 2017; 44: 770-778.
84) 日本神経学会．認知症疾患診療ガイドライン 2017．東京：医学書院；2017：19-22.
85) Nagashima S, Kimoto K, Ono Y, Ohno A, Hoshi N, Fuchigami K, Manabe Y. The effect of masticatory behaviour on generalized attention in heathy volunteers. Psychogeriatrics 2019 Dec 27. doi: 10.1111/psyg.12493.
86) Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Sci Adv 2019; 5(1): eaau3333.
87) Livingston KE, Escobar A. Anatomical bias of the limbic system concept. A proposed reorientation. Arch Neurol 1971; 24: 17-21.
88) Bergmann E, Zur G, Bershadsky G, Kahn I. The organization of mouse and human cortico-hippocampal networks estimated by intrinsic functional connectivity. Cereb Cortex 2016; 26: 4497-4512.

89) Lin CS, CY W, SY W, Lin HH, Cheng DH, Lo WL. Age-related difference in functional brain connectivity of mastication. Front Aging Neurosci 2017; 9: 82.
90) Thomann PA, Schläfer C, Seidl U, Santos VD, Essig M, Schröder J. The cerebellum in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease – a structural MRI study. J Psychiatr Res 2008; 42: 1198-1202.
91) Persson K, Selbaek G, Braekhus A, Beyer M, Barca M, Engedal K. Fullyautomated structural MRI of the brain in clinical dementia workup. Acta Radiol 2017; 58: 740-747.
92) Lin CS, SY W, CY W, Ko HW. Gray matter volume and resting-state functional connectivity of the motor cortex-cerebellum network reflect the individual variation in masticatory performance in healthy elderly people. Front Aging Neurosci 2015; 7: 247.
93) Jo T, Nho K, Saykin AJ. Deep learning in alzheimer's disease: diagnostic classification and prognostic prediction using neuroimaging data. Front Aging Neurosci 2019; 11: 220.

著者連絡先：木本　克彦
〒238-8580　神奈川県横須賀市稲岡町 82
神奈川歯科大学大学院歯学研究科口腔統合医療学講座補綴・インプラント学
Tel & Fax: 046-822-9532
E-mail: k.kimoto@kdu.ac.jp