

研究課題：健康な口腔機能が認知機能を護る

研究者名：小林琢也¹⁾、久保田将史²⁾、中里文香²⁾

所属：岩手医科大学歯学部 補綴・インプラント学講座 摂食嚥下・口腔リハビリテーション学分野¹⁾，岩手医科大学歯学部 補綴・インプラント学講座 補綴・インプラント学分野²⁾

1. 緒言

世界アルツハイマー報告書 2015¹⁾によると，世界の認知症患者数は，約 4700 万人であり 2050 年には 1 億 3100 万人に達すると予測されている．認知症の発症要因は，年齢や性別，うつ病²⁾や糖尿病³⁾，喫煙⁴⁾や活動性の低下⁵⁾等いくつか知られているが，原因やメカニズムは明らかではない．現在の認知症治療は，原因を根治できるものが存在せず，あくまで進行を抑える対症療法しか存在しない．そのため，認知症を発症する以前の認知症対策が急務となっている．

認知症予防には，習慣的な運動の促進⁶⁾，抗酸化物質や抗炎症成分を多く含む食物の摂取⁷⁾，社会参加⁸⁾や知的活動への参加⁹⁾が有効とされている．これまでも，認知症患者に対する食事療法や運動療法ならびに行動療法などの非薬物療法の予防効果を検証する介入研究が報告されている．Vergheze らは，日常的に読書，ボードゲーム，楽器演奏等の認知的活動を実施していた高齢者は，実施しなかった高齢者と比較し認知症発症率が低く，これらの活動が認知症抑制に効果がある可能性を示唆した¹⁰⁾．Erickson らは，高齢者を対象としたランダム化比較試験において，有酸素運動訓練により海馬の体積が増加し，空間記憶が改善することを示している¹¹⁾．

歯科の領域においても，口腔と認知機能に関する研究が過去に報告されている．歯の欠損と認知機能に関する動物実験では，マウスやラットの上顎臼歯部を抜去した場合，海馬の細胞数が減少し，空間学習能力が低下するという研究が報告されている¹²⁾¹³⁾．ヒトにおける研究では，Camilla らは，健常高齢者と比較し軽度認知症患者は咀嚼機能が低いことを示し¹⁴⁾，Takeuchi らは，20 本以上の歯を有する高齢者と比較し，無歯顎高齢者はアルツハイマーを発症するリスクが 1.63 倍高いことを報告し¹⁵⁾，口腔機能の維持が認知症の予防につながる可能性を推察している．また，Kobayshi らの報告によると，無歯顎高齢者は，有歯顎高齢者と比較し海馬の有意な容積の減少を認め，歯の欠損は脳器質的变化を引き起こし認知症のリスクファクターとなることを示唆している．一方で，Lexomboon et al. らは，歯の喪失数よりも咀嚼機能の低下が認知機能に影響することを示した¹⁶⁾．Takeshita らは認知症と相関するのは残存歯数や歯周病よりも最大咬合力であり，口腔機能は認知機能低下の予測因子となることを示唆している¹⁷⁾．

これらの報告から，口腔機能の低下が直接的および間接的に認知機能の低下に関連していることは推察できる．歯の喪失による口腔機能の低下に対し歯科医師による適切な歯科補綴治療は，失われた咀嚼機能を改善すると同時に，身体の機能を維持に貢献していると思われる．しかし、

これまでの研究で、口腔機能の低下と認知機能との関連を示唆する報告はあるものの、高齢者に対して咀嚼機能の改善と認知機能との関係を客観的に測定し評価した研究は少ない。そこで我々は歯科治療による口腔機能の回復は咬合力を向上させ認知機能の維持に有効となると仮説を立てた。本研究では、咬筋活動の変化が認知機能に関与する脳領域の活動と認知機能に影響を及ぼすか、高齢無歯顎患者に対する補綴治療の効果を明らかとすることを目的に行われた。

2. 研究方法

2.1 被験者

対象は、上下顎全部床義歯の新製を主訴に岩手医科大学附属病院歯科医療センターを受診した、65歳以上の上下顎無歯顎患者で、研究の同意を得られた21名とした。

義歯新製の必要性に関しては、補綴専門医が対象者の装着義歯（旧義歯）を義歯床形態・顎堤との適合状態・顎位・人工歯の咬耗状態・人工歯排列状態・清掃状態・修理痕等を「問題なし／わずかな問題／中程度の問題／大きな問題」の4段階で評価を行ったのち総合評価を「適切・やや不適切・不適切・著しく不適切」に区分した。

旧義歯の状態が「不適切・著しく不適切」と診断された義歯を少なくとも1年以上装着しており、義歯の新製作が必要と診断された患者に対し、本研究の趣旨と内容を十分に説明し、研究の同意を得られた患者を被験者とした。義歯治療は補綴専門医が被験者に対して従来法にて上下全部床義歯を製作した。

除外基準は、身体の中に金属や磁石がはいっているもの、検討に必要なデータの欠落があるもの、不安検査 State-Trait Anxiety Inventory (STAI) の評価段階基準がIV（高い）V（非常に高い）評価されたものとした。新義歯の義歯評価は、義歯治療を行った歯科医師とは別の歯科医師が同様にを行い、総合評価が「問題なし」と診断されたもの以外は除外した。

口腔機能、脳活動、脳機能評価は、旧義歯装着状態と新義歯装着3ヶ月後に行った。なお、本研究は本学歯学部倫理委員会の承認（No.01233）を得て行った。

2.2 口腔機能評価

口腔機能の評価指標は、咬合力、筋活動量とした。咬合力は、咬合力測定フィルム（デンタルプレスケール、GC、東京、日本）を用い、3秒間の最大咬みしめを3回実施し、平均値を算出し咬合力とした。筋電図は、歯科用下顎運動測定機（K7 Evaluation System, MYO-TRONICS, Seattle, U.S.A）を用い、両側咬筋に対し3秒間の最大咬みしめを3回を行い、単位時間当たりの積分値を計測、平均値を算出し、筋活動量とした。

2.3 脳活動計測

脳活動の計測は、f-MRI（functional magnetic resonance imaging）とし、7.0TMR スキャナー（MR950, GE Medical Systems, Waukesha, U.S.A）を用いた。f-MRI の撮像に関しては、30秒の安静と30秒の運動課題を交互に3回繰り返すブロックデザインを用い、実験タスクはChewingならびにTappingとした（Fig.1）。タスク刺激はプレゼンテーションを用いてタスクの開始と終了時を「はじめ」「おわり」のアナウンスで行い、ChewingならびにTapping

は患者任意のリズムで実施するよう指示を事前に行った。なお、Chewingには、無味無臭ガムを用いた。

2.4 脳機能評価

脳機能評価は、前頭葉機能検査(Trail Making Test Part A:TMT A)、聴覚性言語性記憶検査(Rey Auditory Verbal Learning Test:RAVLT)、視覚性記憶検査(Rey-Osterrieth Complex Figure Test:R-OCFT)を行った

2.5 統計方法

統計学的分析は、口腔機能評価ならびに脳機能評価におけるODとNDの差をSPSS(version 23 for Windows)を用いてWilcoxon signed rank testを行い、有意水準は5%とした。

脳画像解析にはSPM12(Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K; available at <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)を用いた。個人解析を行った後、2nd levelでone sample t testを行い、それぞれ集団解析を行った。この際、有意水準は $p < 0.005$ (uncorrected, cluster size > 10 voxels)とし、有意差を示した領域を賦活部位とした。脳活動領域についてはMNI標準座標上で座標を求め、SPM Anatomy toolboxを用いてMNI標準座標系へ脳画像データを適合させた。

3. 結果

3.1 被験者について

研究に同意を得られた被験者22名のうち、体調不良にて参加を中止したもの1名、連絡が取れなくなった被験者3名、研究の参加の拒否1名、すべての評価項目を実施できなかったもの1名、身体の中に金属や磁石が入っているもの2名を除外した14名(男性4名、女性10名、平均年齢 80.2 ± 5.9 歳)とした。新義歯の義歯評価による除外者はいなかった。

3.2 口腔機能評価について

ODとNDを比較した結果を以下に記す。口腔機能評価の、咬筋活動量は両側咬筋の合算ではOD $97.1(52.6-112.7)$ $\mu\text{V} \cdot \text{Sec}$ 、ND $134.5(97.6-173)$ $\mu\text{V} \cdot \text{Sec}$ とNDにおいて有意に上昇した(Fig2 A)。咬合力においては、OD $73.8(45.0-119.4)$ N、ND $111.9(80.3-166.4)$ NとNDにおいて咬合力の有意な上昇を認めた(Fig2 B)。

3.3 脳活動評価について

ODと比較しNDにおいてChewingのタスクで一次運動野、一次体性感覚野、小脳、上前頭回、中前頭回ならびに被殻の有意な脳血流量の上昇を認めた(Fig 3A)。Tappingのタスクでは、小脳や、一次運動野、一次体性感覚野、視床、下頭頂小葉、中前頭回、下前頭回、海馬傍回、海馬での有意な脳血流量の上昇が認められた(Fig 3B)(Table 2)。

3.4 脳機能評価

前頭葉機能検査TMT AにおいてOD $143.5(122.5-162.3)$ 秒、ND $117.5(95-132.5)$ 秒(Fig 4A)、聴覚性言語性記憶検査RAVLTの全即時記憶においてOD $37.5(29.5-45.8)$ 個、ND $43(38.5-53)$ 個(Fig 4B)、視覚性記憶検査のR-OCFTでは、OD $15.5(6.8-17.9)$ 点、ND $18(17-$

21.75) 点 (Fig 4C)であった。

4. 考察

4.1 口腔機能の評価について

可撤性義歯の機能評価に関して、咬合力^{18, 19)} 咀嚼筋筋電図²⁰⁻²³⁾、およびの咀嚼能力^{24, 25)}の測定などがある。咬合力の測定は、複雑な装置を必要とせず、チェアーサイドでの測定が可能であり、咬合接触面積と咬合圧の積にて算出するため、義歯治療効果や予後の評価に有用である。咀嚼筋筋電図の測定によって求められる咀嚼筋活動の積分値は咀嚼力の発現に直接関与するパラメータであるという報告があり²⁰⁻²³⁾、咀嚼筋の神経活動を生理学的に記録できるという利点を有している。これまで義歯の機能評価に咀嚼筋電図は有用であることが報告されている^{26) 27) 28)}。また、咬合力と咀嚼筋筋電図の測定は、客観的測定された咀嚼能力測定と強く相関しているとの報告から²⁹⁾ OD と ND の義歯機能の客観的評価に用いた。その結果、咬合力と両側咬筋筋活動量に関しては、ND に有意な上昇が認められた。Fujimori らは、義歯安定剤の全部床義歯装着者に対する咀嚼機能への効果を調べた結果、義歯安定剤により義歯の適合状態や支持や安定が改善したことで咬合力や咀嚼能力が上昇したことを報告している³⁰⁾。本研究においても、咬合関係ならびに義歯と顎堤の適合状態が改善したことにより、咬合接触面積ならびに咬合圧測定フィルムにかかる圧が上昇し、咬合力が上昇、また咬筋筋活動量の上昇が認められ被験者の口腔機能が向上したと評価した。

4.2. 脳機能評価について

非侵襲的な脳機能計測には、機能的磁気共鳴画像 (functional Magnetic Imaging : fMRI)、陽電子断層画像 (Positron Emission Tomography : PET)、近赤外分光法 (Near Infra-Red Spectroscopy : NIRS)、脳波 (Electroencephalography : EEG)、脳磁波 (Magnetoencephalography : MEG) 等がある。fMRI は他の計測と比較し脳表から脳深部まで高い空間分解能をもつのが特徴である³¹⁾。また、血流変化に基づく脳活動を計測するため fMRI を用いた過去の研究が数多く報告されている^{32, 33) 34) 35)}。そのため、本研究においては、認知機能に関与する前頭葉や海馬の脳深部領域の活動を観察するために、fMRI を用いた。fMRI の撮像は体位を水平とするため、日常の咀嚼時と撮像時の体位が異なるという問題があるが、水平位においても最大咬合力が変化しない³⁶⁾との報告があることから、fMRI 撮像時に水平位となることで、咬合力に影響がないものとする。Yan C らは、上下顎無歯顎者 3 名に対し、implant supported fixed denture を装着し、fMRI を用いて Clenching における脳活動を観察したところ、一次感覚野、前頭前野、ブローカ領域、島、ならびに海馬の賦活を認め、食感、立体認知機能が改善による影響としている³⁵⁾。また、Hirano らは、健常者有歯顎者 33 名に対し、fMRI を用い無味無臭ガムを咀嚼させ脳活動を観察し、咀嚼は右側前頭皮質、楔前部、視床、海馬ならびに下頭頂葉の賦活をさせ、前頭前野の神経ネットワークに影響を及ぼすことで認知機能が向上していると報告している³²⁾。以上の過去の研究により、fMRI を用いて咀嚼運動による脳活動を脳深部まで評価することは可能であることがわかる。また、本研究にお

いて OD と比較し ND のタスク運動時で、一次運動野、一次感覚野、小脳、前頭葉ならびに海馬に有意な賦活を認め、先行研究の咀嚼運動や認知機能における脳の賦活部位と一致した結果が得られた³²⁾³⁵⁾。

4.3 認知機能評価について

口腔機能の向上と前頭葉ならびに海馬の機能の向上に関連性があるとする報告が多くされている^{37, 38) 39)}。咀嚼時における前帯状皮質ならびに左側前頭回に賦活を観察し、咀嚼が注意ネットワークに影響を及ぼすことや³²⁾、咀嚼による右側前頭前野の賦活は、海馬への情報経路を代償する役割を担っていること³³⁾、咀嚼能力が高いほど、認知機能が高いことを示す報告がある⁴⁰⁾。咀嚼時に認知機能に関与する前頭葉と海馬が賦活するという報告があることから、本研究においても前頭葉と海馬の機能の評価するため認知機能検査を用い、義歯治療前後における脳機能の変化を観察した。

前頭葉機能検査の TMTA は、課題遂行時間を測定することで、注意障害の評価を行うことが可能である。注意機能の中でも、TMTA はある一定時間において注意を維持する能力である維持能力を評価している。そのため、被験者に注意の維持能力が低下している場合、課題遂行時間が延長し、注意力の維持能力が改善した場合、課題遂行時間は短くなる。健常者における過去の研究から、これらの機能は主に前頭葉が関わるとされており⁴¹⁾、脳活動と関連して検討ができることから本研究において TMTA を使用した。短期記憶に主に関与するとされる海馬の機能評価には、RAVLT と R-OCFT を用いた。RAVLT は、聴覚性言語学習・記憶機能検査であり、一般的に用いられる Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory や California Verbal Learning Test と関連し⁴²⁾、簡便かつ短時間で評価が可能であるため使用した。また、R-OCFT は視覚性記憶を評価する検査であり、RAVLT と比較し、教育歴や文化的背景を受けにくいとされており、それらのバイアスを排除して記憶の評価が可能であるため用いた。

本研究において、TMTA、RAVLT、R-OCFT の評価が OD と比較し ND において改善したため、注意機能、聴覚性記憶機能、視覚性記憶機能が向上したと推察される。

4.4 口腔機能の回復効果

咀嚼運動は、中枢神経系によりコントロールされており、年齢や性別、欠損状態や口腔内環境、食事形態などが感覚のフィードバックに大きく影響することや⁴³⁾、咀嚼運動による刺激は中枢神経に影響を与え、特に海馬の機能の維持に関わることが過去に報告されている³⁸⁾。本研究の脳活動に関しては、被験者がタスク開始時の指示情報を聴覚にて入力する。その情報が一次体性感覚野から頭頂葉連合野、下頭頂小葉を経て総合的に情報を認知される。その後、前頭連合野において各タスクを試行するための判断が行われ、高次運動野や一次運動野に指令が送られ随意的な咀嚼運動と同時に被殻や小脳からの咀嚼運動の調整が行われていると考えられる。また Chewing や Tapping の運動により義歯からの口腔粘膜への感覚や咀嚼筋からの感覚情報が中枢にフィードバックされ一連の咀嚼運動に関わっていると考えられる。OD と比較し、ND においてこの感覚情報のフィードバックが、義歯と顎堤粘膜の適合状態が良好になることによる口腔粘膜からの感覚情報と、咬合力や咬筋筋活動量が上昇することで咀嚼筋からの感覚

情報のフィードバックが増大となり、結果的に本研究で賦活が観察された脳部位において有意に脳血流量の上昇が認められたと考える。また、海馬や海馬傍回の脳活動は、咀嚼運動による感覚情報が感覚を統合する前頭葉もしくは嗅内皮質に感覚情報が入力され海馬へ伝達された可能性が考えられる⁴⁴⁾。本研究では、咬合力、咬筋筋活動量が有意に上昇したことによる、海馬と前頭葉の脳活動が向上することが確認出来た。

本研究により、適切な補綴治療が口腔機能の一つである咬合力、咬筋活動の向上を向上させ、前頭葉と海馬の脳活動の上昇に影響することを明らかにすることが出来た。合わせて行った脳機能評価から前頭葉と海馬の機能に関しても向上していることが確認できた。我々は、咬合力と咬筋筋活動による脳活動の向上と脳機能に関して直接的な結びつきを本研究では証明できていないが、脳機能の評価が改善されたことに関しては、本研究の結果から前頭葉ならびに海馬、海馬傍回の有意な脳血流量の上昇が関連していると推察している。一般的に認知機能の向上の介在因子として、生物学的に脳血流量⁴⁵⁾や脳容積⁴⁶⁾、行動学的に睡眠状態⁴⁷⁾や身体機能¹¹⁾、社会心理学的に精神状態等⁴⁸⁾が影響するとされている。過去の報告では、咀嚼時の脳活動と認知機能検査を同時に測定し、安静時と比較することで咀嚼運動時の認知機能へ与える影響を明らかにしている³²⁾が、本研究では脳活動と脳機能検査は同時に遂行していない。なぜなら、本研究の目的は、咀嚼状態における脳活動ならびに脳機能の瞬間的な変化を観察する目的ではなく、旧義歯と新義歯装着3か月後の純粋な咀嚼状態の脳活動を観察し、比較することであった。そのため、新義歯装着3か月後で有意に脳活動が認められた部位に関しては、日常的な食事の際に咀嚼運動が行われるたびに旧義歯の装着状態よりも脳血流量が上昇している状態であると予測され、その脳血流量の上昇が、脳機能の改善の一つの要因になったと推察される。しかし、本研究の実験プロトコルで脳活動、脳機能の変化を正確に評価することは難しい。各評価項目において継続的もしくは頻繁な測定を行うことで可能と考えるが、本研究では被験者の脳機能検査の練習効果やfMRIの撮像による身体への負担等により3か月が最短での評価可能時期となったことが本研究のリミテーションである。また、脳血流量の観点の他に、行動学的、社会心理学的因子や、歯の欠損によりビタミンや抗酸化物質の栄養素が低くなることで認知症の発症を促進する可能性がある⁴⁹⁾ことから、栄養摂取状態の考慮も必要である。そのため、咬合力ならびに咬筋筋活動量の上昇が脳機能活動に与える影響のメカニズムを解明するには、脳代謝や脳容積、被験者の全身疾患、身体活動、社会的活動など栄養の摂取の変化など様々な観点から更なる検討と長期的な観察が今後の課題となった。

5. 結論

上下全部床義歯装着高齢者において、咬合力の上昇ならびに咬筋筋活動量の上昇は、咀嚼運動に関連する一次運動野、一次感覚野、小脳、被殻、前頭葉、海馬傍回、海馬に対する脳血流量を上昇させることが示唆された。また咬合力ならびに咬筋筋活動量の上昇は、注意機能、聴覚性記憶、視覚性記憶に影響を与える可能性が示唆された。

<文 献>

1. <WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
2. Jorm, A.F., et al., Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*, 1991. 20 Suppl 2: p. S43-7.
3. Biessels, G.J., et al., Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. 77(3): p. 304-7.
4. Rusanen, M., et al., Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*, 2011. 171(4): p. 333-9.
5. Mielke, M.M., et al., Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013. 68(8): p. 929-37.
6. van Uffelen, J.G., et al., Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med*, 2008. 42(5): p. 344-51.
7. Li, F.J., L. Shen, and H.F. Ji, Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and beta-carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2012. 31(2): p. 253-8.
8. Fratiglioni, L., S. Paillard-Borg, and B. Winblad, An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*, 2004. 3(6): p. 343-53.
9. Borella, E., et al., Working memory training in older adults: evidence of transfer and maintenance effects. *Psychol Aging*, 2010. 25(4): p. 767-78.
10. Verghese, J., et al., Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 2003. 348(25): p. 2508-16.
11. Erickson, K.I., et al., Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(7): p. 3017-22.
12. Onozuka, M., et al., Reduced mastication stimulates impairment of spatial memory and degeneration of hippocampal neurons in aged SAMP8 mice. *Brain Res*, 1999. 826(1): p. 148-53.
13. Yamazaki, K., et al., Effect of tooth loss on spatial memory and trkB-mRNA levels in rats. *Hippocampus*, 2008. 18(6): p. 542-7.
14. Campos, C.H., et al., Correlation of cognitive and masticatory function in Alzheimer's disease. *Clin Oral Investig*, 2017. 21(2): p. 573-578.
15. Takeuchi, K., et al., Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*, 2017. 65(5): p. e95-e100.
16. Lexomboon, D., et al., Chewing ability and tooth loss: association with cognitive impairment in an elderly population study. *J Am Geriatr Soc*, 2012. 60(10): p. 1951-6.
17. Takeshita, H., et al., Association of Occlusal Force with Cognition in Independent Older Japanese People. *JDR Clinical & Translational Research*, 2016. 1(1): p. 69-76.

18. Haraldson, T., U. Karlsson, and G.E. Carlsson, Bite force and oral function in complete denture wearers. *J Oral Rehabil*, 1979. 6(1): p. 41-8.
19. Okuma, K., S. Hirano, and I. Hayakawa, Occlusal pressure pattern analysis of complete dentures for evaluation of occlusal adjustment. *J Med Dent Sci*, 2004. 51(4): p. 197-203.
20. Pisani, M.X., et al., Electromyography of masticatory muscles after denture relining with soft and hard denture liners. *J Oral Sci*, 2013. 55(3): p. 217-24.
21. Michman, J. and A. Langer, Clinical and electromyographic observations during adjustment to complete dentures. *J Prosthet Dent*, 1968. 19(3): p. 252-62.
22. Akagawa, Y., et al., Comparative evaluation of chewing function with removable partial dentures and fixed prostheses supported by the single-crystal sapphire implant in the Kennedy Class II partially edentulous mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1989. 4(3): p. 205-10.
23. Tallgren, A., et al., Jaw muscle activity in complete denture wearers--a longitudinal electromyographic study. *J Prosthet Dent*, 1980. 44(2): p. 123-32.
24. Geertman, M.E., et al., Comminution of food with mandibular implant-retained overdentures. *J Dent Res*, 1994. 73(12): p. 1858-64.
25. Kapur, K.K., A clinical evaluation of denture adhesives. *J Prosthet Dent*, 1967. 18(6): p. 550-8.
26. Rastogi, A., et al., Electromyographic Evaluation of the Effect of Lined Dentures on Masticatory Muscle Activity in Edentulous Subjects. *J Clin Diagn Res*, 2015. 9(8): p. Zc80-3.
27. Ashraf, H., To Determine the Influence of the Complete Denture Prosthesis on Masticatory Muscle Activity in Elderly Patients: An in vivo Study. Vol. 1. 2011. 35-40.
28. Nakamura, T., et al., Electromyographic evaluation of masticatory function in denture wearers in related to existing occlusal support. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 2004. 51(3): p. 173-177.
29. Ikebe, K., et al., Association of masticatory performance with age, posterior occlusal contacts, occlusal force, and salivary flow in older adults. *Int J Prosthodont*, 2006. 19(5): p. 475-81.
30. Fujimori, T., S. Hirano, and I. Hayakawa, Effects of a denture adhesive on masticatory functions for complete denture wearers -Consideration for the condition of denture-bearing tissues. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 2002. 49(4): p. 151-156.
31. Logothetis, N.K., What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 2008. 453(7197): p. 869-78.
32. Hirano, Y., et al., Effects of chewing in working memory processing. *Neurosci Lett*, 2008. 436(2): p. 189-92.
33. Onozuka, M., et al., Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res*, 2003. 82(8): p. 657-60.
34. Kimoto, K., et al., Chewing-induced regional brain activity in edentulous patients who received mandibular implant-supported overdentures: a preliminary report. *J Prosthodont Res*, 2011.

55(2): p. 89-97.

35. Yan, C., et al., Neuroplasticity of edentulous patients with implant-supported full dentures. *Eur J Oral Sci*, 2008. 116(5): p. 387-93.

36. 土田, 幸., 頭位の変化が咀嚼筋の随意収縮活動に及ぼす影響について. *日本補綴歯科学会雑誌*, 1991. 35(1): p. 89-102.

37. Morokuma, M., Influence of the functional improvement of complete dentures on brain activity. *Nihon Hotetsu Shika Gakkai Zasshi*, 2008. 52(2): p. 194-9.

38. Chen, H., et al., Chewing Maintains Hippocampus-Dependent Cognitive Function. *Int J Med Sci*, 2015. 12(6): p. 502-9.

39. Hirano, Y., et al., Effects of chewing on cognitive processing speed. *Brain Cogn*, 2013. 81(3): p. 376-81.

40. Moriya, S., et al., Associations between self-assessed masticatory ability and higher brain function among the elderly. *J Oral Rehabil*, 2011. 38(10): p. 746-53.

41. Moll, J., et al., The cerebral correlates of set-shifting: an fMRI study of the trail making test. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002. 60(4): p. 900-5.

42. Crossen, J.R. and A.N. Wiens, Comparison of the Auditory-Verbal Learning Test (AVLT) and California Verbal Learning Test (CVLT) in a sample of normal subjects. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1994. 16(2): p. 190-4.

43. Lund, J.P., Mastication and its control by the brain stem. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1991. 2(1): p. 33-64.

44. Ono, Y., et al., Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil*, 2010. 37(8): p. 624-40.

45. Burdette, J.H., et al., Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Front Aging Neurosci*, 2010. 2: p. 23.

46. Erickson, K.I., et al., Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 2010. 75(16): p. 1415-22.

47. Zagaar, M., et al., Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus. *Sleep*, 2013. 36(5): p. 751-61.

48. Bridle, C., et al., Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*, 2012. 201(3): p. 180-5.

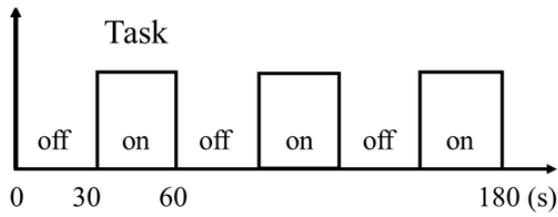


Figure 1 The Task. On periods represent the chewing gum or tapping conditions of the paradigm. Off periods are rest.

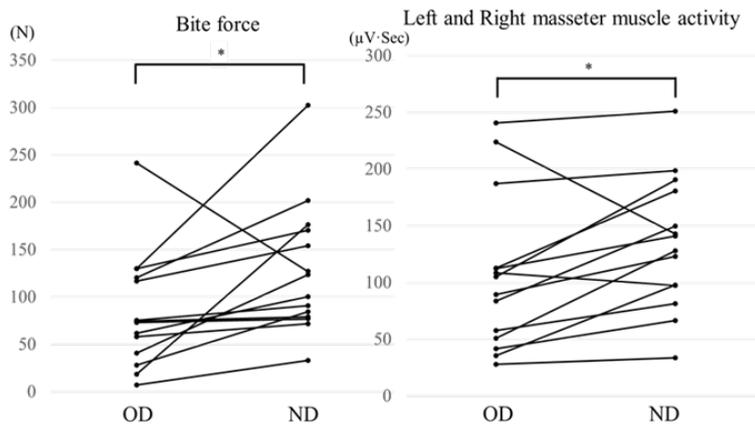


Figure 2

(A) Bite force was significantly increased in the ND condition.

(B) Muscle activity of the left and right masseter muscle was significantly increased in the ND condition.

*, $p < 0.05$, Wilcoxon signed rank test.

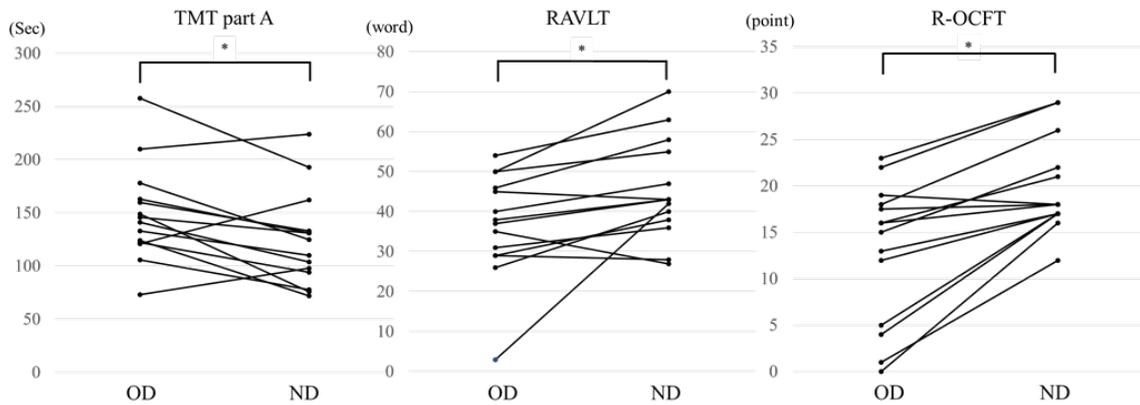


Figure 4

(A) The TMT A was significantly decreased in ND condition.

(B) The RAVLT scores was significantly increased in ND condition.

(C) R-OCFT scores was significantly increased.

*, $p < 0.05$, Wilcoxon signed rank test.

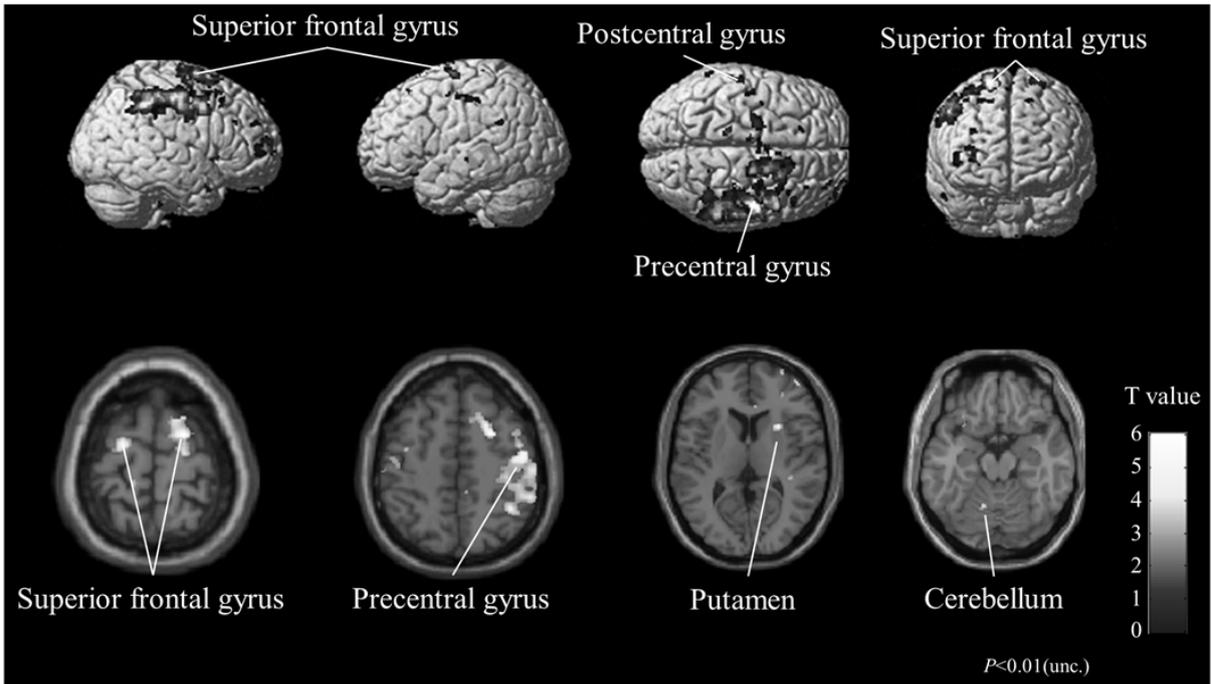


Figure 3 (A) Effect of wearing ND on brain regional activity when chewing gum (Contrast = ND – OD).

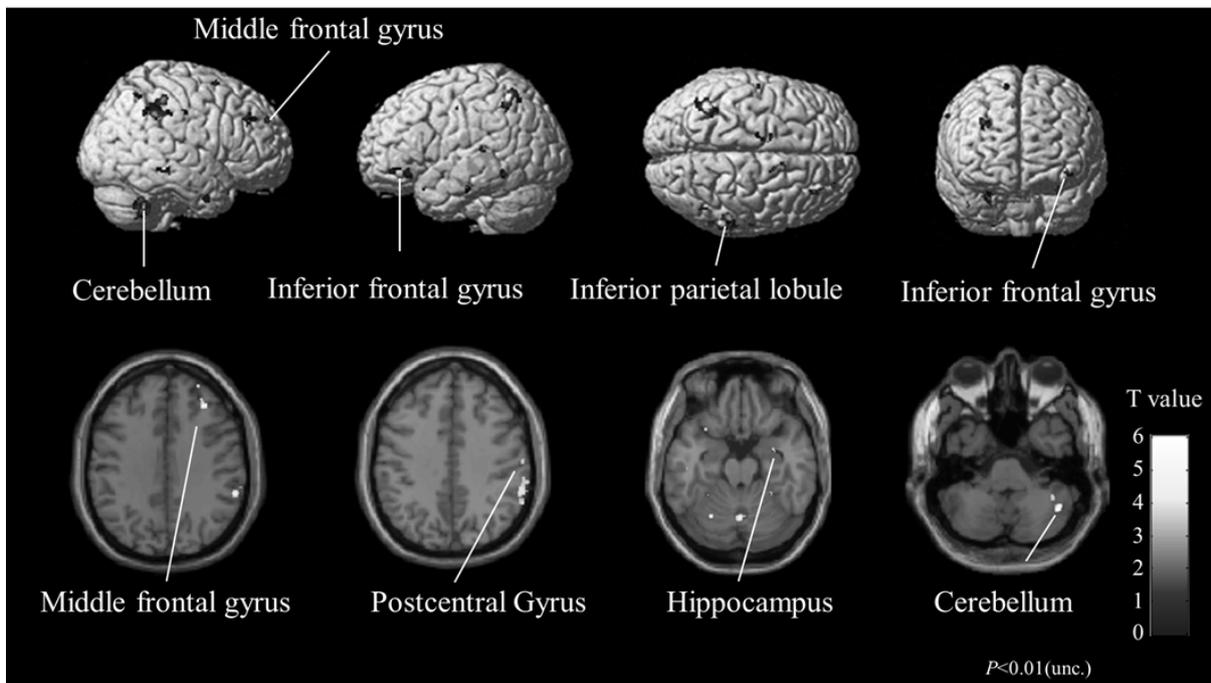


Figure 3 (B) Effect of wearing ND on brain regional activity when tapping. (Contrast = ND – OD).