

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 長寿・障害総合研究事業 認知症研究開発事業
(英語) Research and Development Grants for Dementia
- 研究開発課題名： (日本語) 認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明
(英語) Development of training program with vagal nerve stimulation effect to improve cognitive function and cardiovascular disease, and the elucidation of its mechanism
- 研究開発担当者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 講師 井手 友美
所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences, Department of Cardiovascular Medicine, Lecturer, Tomomi Ide
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明のための認知症評価
開発課題名： (英語) Development of training program with vagal nerve stimulation effect to improve cognitive function and cardiovascular disease
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 助教 小原 知之
所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences, Assistant professor, Tomoyuki Ohara
- 分担研究 (日本語) 認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明のための有効性についての確立
開発課題名： (英語) Development of training program with vagal nerve stimulation effect to improve cognitive function and cardiovascular disease, and the evaluation of efficacy

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院 共同研究員 市来 俊弘
所属 役職 氏名 : (英語) Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences,
Researcher, Toshihiro Ichiki

分担研究 (日本語) 認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明のための安全性についての確立

開発課題名 : (英語) Development of training program with vagal nerve stimulation effect to improve cognitive function and cardiovascular disease, and the establishment of safety

研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 共同研究員 西坂 麻里
所属 役職 氏名 : (英語) Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences,
Department of Cardiovascular Medicine, Researcher, Mari Nishizaka

分担研究 (日本語) 認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明のための統計解析

開発課題名 : (英語) Development of training program with vagal nerve stimulation effect to improve cognitive function and cardiovascular disease, statistical analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人九州大学 大学院医学研究院
総合コホートセンター 教授 二宮利治

所属 役職 氏名 : (英語) Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences,
Department of Epidemiology and Public Health,
Professor, Toshiharu Ninomiya

分担研究 (日本語) 認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する簡易トレーニングプログラムのメカニズムの解明のための臨床試験

開発課題名 : (英語) Development of training program with vagal nerve stimulation effect to improve cognitive function and cardiovascular disease, Image analysis

研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人肥前精神医療センター臨床研究センター
センター長 上野 雄文

所属 役職 氏名 : (英語) National Hospital Organization, Hizen Psychiatric Center,
Clinical research division, Director, Takehumi Ueno

II. 成果の概要（総括研究報告）

（日本語）

わが国の高齢化・認知症の増加はかつて類をみないほど加速し、有効な治療法の開発が急務である。また65才以上の心不全患者50%以上に何らかの認知機能障害があり、高血圧、糖尿病患者では認知機能低下のリスクが高いことが報告されている。つまり心血管病の存在が、脳機能をさらに低下させる悪循環が存在する。超高齢化社会に突入するわが国にとって、安全で有効・効率的で、認知症患者でも容易に実行可能な認知機能改善のための治療法の確立は急務である。

井手友美講師（九州大学大学院医学研究院循環器内科学）をはじめとする研究チーム全体では、口腔周囲筋訓練によって認知機能が改善するというパイロット研究の結果をふまえ、高齢者の認知機能を改善する可能性について検証するために、「認知症患者における口腔周囲筋訓練の有効性安全性評価試験（ORACLE 研究：オープン無作為化比較介入試験）」を実施した。目標症例全例の登録、介入が終了し、試験全体も完了した。前期訓練群（6ヶ月間の継続訓練）と後期訓練群（3ヶ月は訓練なし、その後3ヶ月は訓練施行）試験協力施設として、長崎県内の10の特別養護老人ホーム、グループホーム、介護老人保健施設に入所、通所中の方を対象とした。試験開始3ヶ月の前後でのMMSEの変化分を主要評価項目として、試験を実施した。前期訓練群と後期訓練群の変化分の比較では、前期訓練群でより改善傾向はみられたものの、有意差は得られなかった。前期群のみでの変化としては、6ヶ月の訓練によって有意に改善した。また、副次評価項目として、介護負担度ならびに認知症重症度は、3ヶ月後の後期訓練群と比較して前期訓練群では有意に改善を示した。小原知之助教（九州大学）らのチームでは認知症の客観的評価を、市來俊弘研究員（九州大学）および西坂麻里研究員（九州大学）らでは血行動態や血管機能等も含めた評価を行い、全体の統計解析は、二宮利治教授（九州大学）チームによって実施された。

また、西坂研究員らにより安全性についても評価された。解析対象集団は、前期37名、後期41名であり、心血管イベント、脳卒中、死亡、骨折に有意差なく、また、明らかに訓練に伴ったと判断される有害事象は認めなかった。

上野雄文（独立行政法人肥前精神医療センター臨床研究センターセンター長）らのチームによるメカニズムの解析の機能的MRI（fMRI）を用いた脳機能の解析については、健常男女被験者10名のfMRIを行った。3分間1回の訓練後の脳内の変化についてfMRIを直後および24分後に施行し、脳内の多くの部位の結合率（connectivity）の増加を証明した。

以上の結果から、主要評価項目では有意差が得られなかったが、口腔周囲筋訓練は、安全で、認知症改善の可能性を有することが示唆され、また単回の訓練によって脳内の結合率の増強が得られることから、認知症患者の有効なりハビリの一つとして有用である可能性があると考えられる。

（英語）

In Japan, the number of old people and that of people with dementia are increasing more quickly than ever before. More than 50% of heart failure patients over 65 years old have some cognitive impairment and it is reported that patients with diabetes and high blood pressure are at high risk for cognitive decline. It is an urgent task to establish a treatment for improvement in cognitive function that is safe and effective. From several experience in nursing home, perioral muscle training had been suggested to improve cognitive function. Therefore, we

performed randomized clinical trial in order to evaluate the efficacy and safety of perioral muscle training for dementia patients (ORACLE study: trial)” in order to verify the possibility of improvement in cognitive function of old people. We randomly assigned to either the full training group (continuing training for 6 month from the start) and the half training group (training for 3 months after 3 months), who were admitted into 10 special nursing homes for the aged, group homes and long-term care health facilities in Nagasaki prefecture. The trial was carried out regarding the amount of change in MMSE from before to after the 3-month-trial between training and non-training groups as a primary endpoint. Comparing with non-training group, the training group tended to improve more but there was no significant difference between them. A change only in the training group as a single arm, there was a significant improvement after 3 month and 6 month of training. As a secondary end point, the training improved in both caregiver burden scale and another scale for dementia more significantly after 3 months. We analyzed 37 and 41 subjects in training and non-training group respectively for safety. There were no significant differences in cardiovascular event and stroke, decease and fracture and any adverse event obviously caused by the training was not recognized.

We also analyzed functional MRI to 10 sound male and female in order to evaluate cerebral function before and after the single perioral muscle training. Functional MRI revealed that connectivity increased in various parts in brain after 3 minutes’ training significantly. Based on those data, although we could not obtain the positive results in primary end point, it is suggested that perioral muscle training may be useful as an effective rehabilitation for dementia patients by improving connectivity in brain.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai, N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y, Ninomiya T, Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in Japanese community Neurology 2017, 88, 1925-32
2. Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Hata J, Yoshida D, Yanashita Y, Ninomiya T, Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: Hisayama Study, J Am Geniatr Soc 2017, 65, e95-100
3. Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T , Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Fukuhara M, Kumagai S, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y, The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: The Hisayama study. Eur J Epidemiol. 2016, 31, 267-74

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 知的障がい児および発達への口腔周囲筋トレーニングの安全性・有効性検討（ポスター）上地 玲子、井手友美、玉井浩，第 51 回日本発達障害学会（京都），2016/8/27，国内
2. 口腔筋機能訓練による認知症治療への可能性（口頭），井手友美，第 22 回粕屋北部・宗像 脳卒中とリハビリテーションフォーラム，2016/5/12，国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. AMED 認知症研究から～発達障がい児における口腔周囲筋力と訓練の意義，井手友美，九州大学百年記念講堂（第 1 回 oracle フォーラム），2016/8/3，国内
2. AMED 認知症研究から～口腔周囲筋訓練による認知機能改善効果の検証（Oracle 研究報告）井手友美，九州大学百年記念講堂（第 3 回 oracle フォーラム），2017/3/20，国内
3. 認知症と心血管病の改善を図る迷走神経刺激効果を有する簡易トレーニングプログラムの開発とメカニズムの解明，井手友美，認知症報告会，アルカス佐世保，2017/3/25，国内

(4) 特許出願

該当なし