

# **Functional quantification of oral motor cortex during at rest and during tasks using activity phase ratio: a zero-setting vector functional near-infrared spectroscopy study**

活動位相比を用いた安静時および作業時の口腔運動野の機能定量化。ゼロ設定ベクトル機能的近赤外分光法の研究

Oral motor cortex activation

Masaaki Arai<sup>1</sup>, Hikaru Kato<sup>2</sup>, Toshinori Kato<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Oral Biomedical Research, Total Health Advisers Co., Chiba, Japan

<sup>2</sup> Department of Brain Environmental Research, KatoBrain Co., Ltd., Tokyo, Japan

**Correspondence to:** Toshinori Kato, M.D., Ph.D.

Department of Brain Environmental Research, KatoBrain Co., Ltd.,

13-15-104, Shirokanedai 3, Minato-ku, Tokyo, 108-0071, Japan

E-mail: [kato@katobrain.com](mailto:kato@katobrain.com); Tel/Fax: +81-3-3440-0248

**Type of article:** Original Research Article

**Keywords (minimum of 6 keywords):**

Oral frailty, Initial dip, Activity phase ratio, Cerebral oxygen metabolism, Dental medicine, Oral motor function, Motor Cortex, fNIRS (functional near infrared spectroscopy), Oxyhemoglobin(oxy-Hb) and Deoxyhemoglobin(deoxy-Hb)

**Conflict of interest:** None declared.

Although the author T.K. and H.K. belongs to KatoBrain Co. Ltd., and M.K. belongs to Total Health Advisers Co., this study was conducted without any commercial or financial relationship that could be interpreted as a potential conflict of interest.

**Number of words:** 5774

**Number of figures and tables:** 5 figures and 1 table

## Abstract

口腔内の運動低下に伴う口腔内の虚弱は、認知症を引き起こす可能性がある。機能的近赤外分光法 (fNIRS) は、被験者が座ったままの姿勢で、ほとんど制約を受けずに実施することができる。そのため、脳機能、特に口腔運動活性を評価するのに有用である。しかし、頭皮を介した口腔運動野 (OMC) の活性化を把握する方法は確立されていない。

本研究では、fNIRS により、酸素消費量の増加 ( $0 < [\Delta \text{DeoxyHb}]$ ) または  $0 < [(\Delta \text{DeoxyHb} - \text{オキシヘモグロビン} (\Delta \text{OxyHb})) / \sqrt{2}]$  を反映する活動期比 (APR) を指標として、OMC 活性化を検出し、局所脳活動を正確に把握することを目的とした。ゼロセットベクトル解析により算出される APR は、安静時および作業時の脳機能を時間的・空間的に定量化する新規な指標である。健常者 14 名が座位で片側 3 秒の咬合作業を 10 回行った。その後、fNIRS により  $\Delta \text{OxyHb}$  と  $\Delta \text{DeoxyHb}$  の濃度変化の時系列データを取得した。OMC の解剖学的位置は、健常成人 40 名から事前に収集した 3 次元磁気共鳴画像のプールデータセットを用いて決定した。ゼロセットベクトル解析では、140 試行の APR 割合の算出に  $\Delta \text{OxyHb}$  と  $\Delta \text{DeoxyHb}$  濃度の変化量の平均値を利用した。課題における APR と  $\Delta \text{OxyHb}$  の有意領域 (z スコア 2.0 以上) を比較した。咬合課題中、APR は右半球、左半球ともに推定 OMC 領域内 (Cz から 56-84mm 外側、Cz から 4-20mm 前方) で有意に上昇した。一方、 $\Delta \text{OxyHb}$  濃度は、OMC 領域を超えて咬合側のみで増加した。

課題前 2 秒間の安静時の平均 APR は左右の OMC で 59.5-62.2% を示した。タスク中の 3 秒間の平均 APR は、左噛み課題の左 OMC で 75.3% 右 OMC で 75.7%、右噛み課題の左 OMC で 65.9%、右 OMC で 80.9% を示した。興味深いことに、左噛み課題の左右の OMC の APR の増加率の平均は 13.9%、右噛み課題では 13.7% で、ほぼ一致を示した。

APR の時間経過は  $\Delta \text{OxyHb}$  や  $\Delta \text{DeoxyHb}$  よりも咬合課題区間に限定して、OMC で増加した。APR は、左脳右脳の OMC の安静時の状態と活動時を定量的にモニターすることができた。ゼロセットベクトル法 fNIRS を用いて、APR は口腔運動機能や咬合力に関する脳研究の有効な指標になり得る

## Introduction

脳を健康を維持するためには、口腔内の虚弱を予防する必要があります（堀部ら、2018）。最近の研究では、認知機能低下と口腔運動機能低下が相関していることが明らかになっています（竹内ら、2017；釘宮ら、2019）。口腔運動と関連する口腔運動野（OMC）は、PET（Positron Emission Tomography）により初めて調査されました（Fox et al., 2001）。その後、ガム咀嚼時（Onozuka et al., 2002）、食いしばり時（Tamura et al., 2002）、咀嚼時（Matsushima et al., 2005）の脳賦活がfMRIにより評価された。このように、口腔運動と脳機能の関連性を把握することは、認知症予防の観点からも極めて重要である。

安静時の脳活動は、仰臥位と座位で異なる（Thibault et al., 2014）。また、仰臥位では重力による下顎後退位が生じることがある。下顎後退位と正常下顎位では前頭前野の活性化が異なる（大塚ら、2015）。しかし、OMCを含む脳活動評価のためにPETやfMRIを受ける患者は、仰臥位であることが望ましい。

機能的近赤外分光法（fNIRS）は、測定時の姿勢や動作の制限が少ない（加藤ら、1993；加藤、2018）。そのため、fNIRSは座位や立位で行う日常動作中の脳機能を評価するのに最適な手法となり得る（笠原ら、2007；笠原ら、2008）。嚥下時（Koberら、2015）、口腔ケア時（藤井ら、2015）、食いしばり時（渋沢ら、2009）の脳活動がfNIRSで評価された。しかし、一次運動野（M1）に局在する脳内反応は検出されなかった。クレンチングとは、不随意的に上下の歯を力強く噛みしめることである。このメカニズムについては、咬合時間などいくつかの側面が不明である。一方、ファーストバイトは数秒間のみ続く口腔運動であり、咀嚼の過程で重要な役割を果たす（Dan et al., 2007）。咬合時の数秒間のOMC活動を測定するfNIRS法は、まだ確立されていない。

このように、fMRIとfNIRSは、脳機能、特に口腔運動活動の評価に利用されています。両モダリティとも、安静時とあるタスクの比較により、タスクに対する脳の反応を検出する方法は共通である。しかし、安静時の定量的な評価については、両モダリティとも未解決の課題が残されている。

多くのfNIRS研究の報告では、オキシヘモグロビン濃度（OxyHb）の増加やデオキシヘモグロビン濃度（DeoxyHb）の減少を脳活動として用いている。しかし、これらは脳内酸素供給の指標であり、脳活動が起こった部位の周辺でも脳内血液供給が起こっている可能性がある（加藤、2004）。さらに、OxyHbを唯一の測定指標とした場合、皮膚血流と皮質活動からのモーションアーチファクトの混入の区別が困難であることが指摘されている。（Kirilina et al.）（Kirilina et al., 2012; Miyazawa et al., 2013）。したがって、より正確に脳活動を把握するためには、OxyHbの減少とDeoxyHbの増加による初期ディップを脳酸素消費量の指標として検出し、DeoxyHbとOxyHbを同時に用いるベクトル型fNIRSからの指標を用いる必要がある（加藤、2022年）。

ベクトルベースのfNIRSは、ディップの早期発見やブレインコンピュータインターフェイスの研究に応用されている（吉野・加藤、2012；加藤、2013；Hong and Naseer, 2016；加藤、2018）。

最近では、運動トレーニング中の酸素代謝の把握に一役買っている（加藤, 2022）。ゼロセットベクトルベースの fNIRS は、個々の脳計測チャンネルの安静状態を定量的にモニタリングするために活用されている（加藤, 2021）。

我々は、ベクトルベース fNIRS を介して算出される新規指標である活動位相比（APR）を用いて、食事などの咬合運動における OMC 機能を検証できると仮定した。

本研究では、APR を用いたゼロセットベクトルベースの fNIRS により、安静時および 3 秒間の咬合時の OMC 活動を定量的にモニターすることを目的とした。

## Methods

### Participants

解析には、Edinburgh Handedness Inventory に基づく右利きの健康成人 14 名（平均年齢：20.1 歳、標準偏差 [SD]：0.3 歳、男性 11 名、女性 3 名）が含まれた。実験手順は、ヘルシンキ宣言の原則に則って行われた。さらに、この研究はカトーブレーン株式会社の倫理委員会によって承認された。参加者は全員、実験方法について十分な説明を受け、研究参加に同意する旨の書面を提出した。

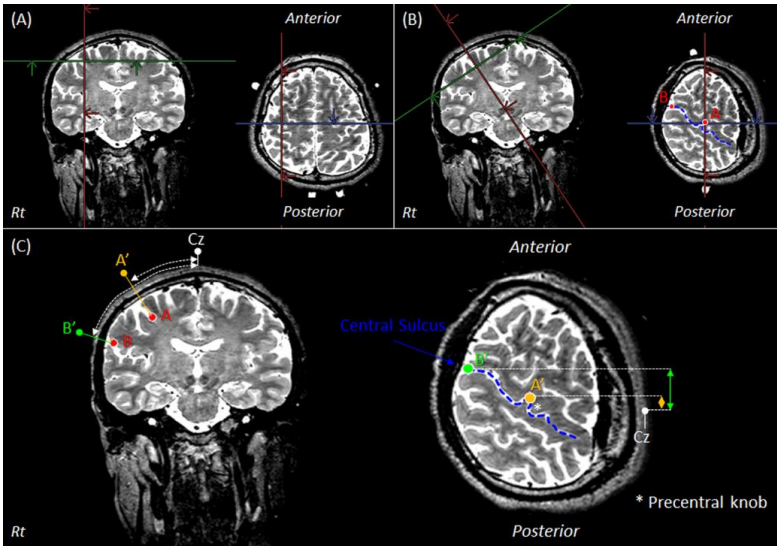
### Determination of CSP

CSP は被験者の初期咀嚼側と定義した（尾崎, 2002）。舌の中央に綿ロール（1.0cm×0.8cm）を置いた。その後、歯科医師により初期咀嚼面を観察し記録した。3 回の試行で 2 回以上使用した側を CSP とした。合計 10 名（71.4%；男性 7 名、女性 3 名）が右 CSP であり、4 名（28.6%；すべて男性）が左 CSP であった。右 CSP の参加者の割合は、過去の報告（Ozaki, 2002; Zamanlu et al, 2012）と一致した。

### Measurement areas

OMC の同定は、40 人の健康な成人（平均年齢：32.2 [SD：5.8] 歳、男女 20 人）の MRI 画像から頭皮上の基準点間の距離を用いて、あらかじめ測定した皮質標的部位（Murakoshi and Kato, 2006）を介して行われた。OMC 領域を関心領域（ROI）として定義した。OMC の測定部位は、3 次元（3D）T2 強調データを用いて設定した。Achieva 3.0-T Quasar Dual MRI scanner (Philips Co.) を使用した。パルスシーケンスは、スピネコーシーケンス-TE：255 ms, TR：2700 ms, フリップアングル：90° , マトリクス：25 cm × 25 cm, 分解能：0.5 mm. 25 cm × 25 cm, 分解能. 1.0 × 1.0 × 1.0 mm<sup>3</sup>。MRI データの解析には、AZEWIN DICOM viewer（AZE 社製）を利用した。図 1 に、OMC 測定領域の選定に用いた MRI の方法を示す。

[Insert Figure 1 here]



[Insert Figure 2 here]

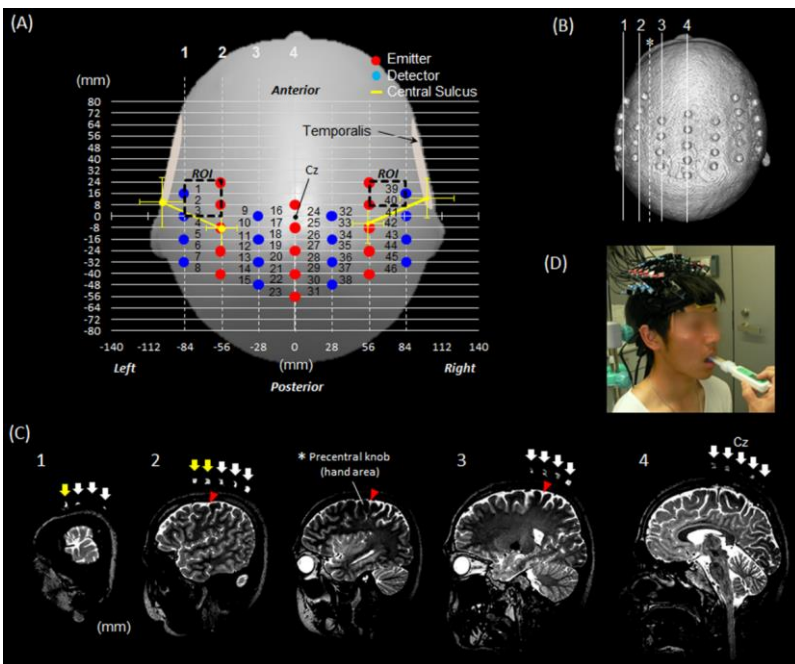


図 2A は、fNIRS 実験を開始する前に、プローブを取り付ける位置を決めるために測定した OMC の位置を示している。測定範囲は、Cz 基準点から前方 24mm、後方 56mm、両側外側 84mm であった。Cz は脳波電極の配置に関する国際的な 10-20 システムの目印である。左右の OMC を点線の長方形で囲んだ ROI とした。頭皮上の OMC の位置は、Cz を基準として外側 56-84mm、前方 4-20mm とした。OMC は手指の運動領域である前中心小節(Yousry et al., 1997)の外側である。推定右 OMC はチャンネル 39 と 40 に、推定左 OMC はチャンネル 1、2、3 に位置した。

アタッチメントは、1 番目と 2 番目のエミッタープローブ間の Cz を中心に対応するように取り付けた。赤丸と青丸はそれぞれエミッタとディテクタを示す。エミッタとディテクタの距離は 3.0cm とした。チャンネル間の距離は水平方向に 2.8cm、矢状方向に 0.8cm とし、皮質データを確保するために十分高い分解能を確保した (Kawaguchi et al., 2004)。黄色い線は、手の随意運動の領域に対応する前中心小節の外側の中心溝の推定方向を示している (図 1; 線分 A'、B')。頭皮上の Cz を基準として、左半球では、中心溝は Cz の前  $9.7 \pm 8.7$ mm、外  $101.3 \pm 8.5$ mm の点から、Cz の後  $8.6 \pm 6.9$ mm (平均  $\pm$  SD)、外  $56.0 \pm 5.9$ mm の点を結ぶ方向に前中心コブの外側を走っていることがわかる。

右半球では、中心溝は前中心小節の外側を通り、Cz から  $5.0 \pm 6.9$  mm 後方の点と、Cz から  $12.5 \pm 6.8$  mm 前方の点と  $101.1 \pm 9.0$  mm 外側の点を結ぶ方向であった。

### fNIRS measurement

照射プローブ 15 本、検出プローブ 16 本のマルチチャンネル fNIRS (FOIRE-3000; 島津製作所、日本) を使用した。さらに、46 チャンネルの自作測定プローブを利用した (図 2A、図 2B)。3 波長の近赤外線 (780, 805, 830nm) を頭皮に照射し、散乱光を検出してオキシヘモグロビン ( $\Delta$  OxyHb) およびデオキシヘモグロビン ( $\Delta$  DeoxyHb) の濃度変化をモニターした。吸光度から  $\Delta$  OxyHb への変換は Matcher ら(1995)の方法を用いて装置内部で行われた。測定は連続モードで行った。 $\Delta$  OxyHb のサンプリングタイムは 85ms であった。イベントマークはタスク開始時と終了時に記録された。側頭筋のアーチファクトを防ぐため、測定チャンネルは側頭筋の起始部より内側に取り付けた。

側頭筋のアーチファクトを防ぐため、測定チャンネルは側頭筋の起始部より内側に取り付けた。また、頭皮と側頭筋のモーションアーチファクトの有無を評価するため、実験前に被験者に口を開閉し、咬合力計で試し咬みを行うよう指示した。その結果、OxyHb と DeoxyHb の測定波形には、咬合課題中の動きによる急激な変動を伴うアーチファクトが存在しないことが確認された。しかし、咬合課題後まで持続する緩慢なアーチファクトの存在は確認されなかった。

実験後、参加者 1 名のプローブ設置部位にレジストレーションマーカーを設置し、3T MRI で T2 強調画像を撮影してプローブ位置を確認した (図 2B、図 2C)。他の 13 名の参加者は、健常成人の MRI による頭皮上の基準点間の距離で事前に測定した同定手法で、目的の皮質部位にプローブを設置したため、実験後の MRI は行わなかった (Murakoshi and Kato, 2006)。

書式を変更: 蛍光ペン (なし)

Fig.1、2 に示すように、40 名の参加者の OMC の位置は、側頭筋の動きに対する感度が低いことがわかった。

### Experimental procedures

実験課題は、力出力に関する M1 の特性 (Cheney and Fetz, 1980; Hoffman and Luschei, 1980) を考慮し、3 秒間の最大咬合課題とした。被験者は、発声の合図に従って、咬合力計 (GM10 ; 長野計器株式会社) を最大力で 3 秒間咬んだ (図 2D)。実験課題では、歯科医師が下顎の第一大臼歯と第二小臼歯の接点に咬合力計のセンサーを設置した。咬合力計を用い、3 秒間の最大咬合力を記録した。

右の咬合力は  $49.0 \pm 15.0\text{kg}$ 、左の咬合力は  $50.0 \pm 15.7\text{kg}$  であり、右の咬合力と左の咬合力の間に有意な差は認められなかった。したがって、両者の咬合力には有意差はなかった ( $p = 0.405$ ; paired t-test)。

被験者は右咬みと左咬みをそれぞれ 10 回試行した。各試行終了後、咬合力計を口腔内から引き抜き、静止させた。試行間隔は 10 秒から 15 秒とし、次の試行の約 5 秒前に再び口腔内に咬合力計をセットした。そのため、課題中の顎運動は含まれない。140 回の試行のそれぞれについて、左右の咬合課題のデータを取得した。左右の咬合課題は、順序効果を排除するためにランダムに行った。

### Preparation of zero-setting vector for fNIRS Data

#### fNIRS データのゼロ設定ベクトル作成

$\Delta\text{OxyHb}$  と  $\Delta\text{DeoxyHb}$  の濃度と APR を計算するために、5 つの準備処理段階が必要であった。最初のステップは、fNIRS による  $\text{OxyHb}$  と  $\text{DeoxyHb}$  の時系列データの平滑化であった。 $\text{OxyHb}$  と  $\text{DeoxyHb}$  の生データは 0.1 Hz でローパスフィルタリングした (1 次バターワースフィルタ)。

ベースライン正規化および動き補正は、酸素交換の位相を歪める危険性があるため、解析の前処理段階として行わなかった (加藤、2022)。

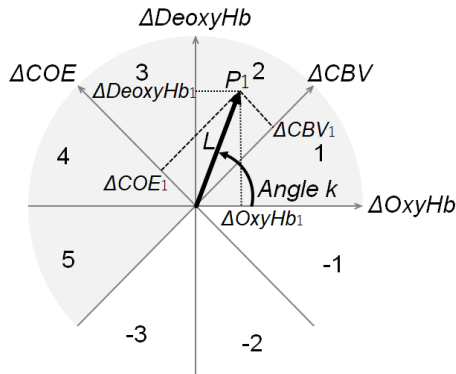
第 2 段階として、 $\Delta\text{OxyHb}$  と  $\Delta\text{DeoxyHb}$  のデータを用いて、各試行における  $\Delta\text{COE}$  と  $\Delta\text{CBV}$  を式 (1)、(2) により算出した。

$$\Delta\text{COE} = \frac{1}{\sqrt{2}}(\Delta\text{DeoxyHb} - \Delta\text{OxyHb}) \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot (1)$$

$$\Delta\text{CBV} = \frac{1}{\sqrt{2}}(\Delta\text{DeoxyHb} + \Delta\text{OxyHb}) \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot (2)$$

血行動態反応の解析には、 $\Delta\text{OxyHb}$  と  $\Delta\text{DeoxyHb}$  にまたがる直交ベクトル面 (加藤、2006; 加藤、2018) を使用した (図 3)。

[Insert Figure 3 here]



第3のステップは、事象関連反応を観察するために、 $\Delta\text{OxyHb}$  と  $\Delta\text{DeoxyHb}$  の各バイトタスクの開始点をベクトル原点にオフセットしたことである。

第4のステップは、図3に示すように、2次元図に基づき、各所定のサンプリング時間における  $\Delta\text{OxyHb}$  および  $\Delta\text{DeoxyHb}$  濃度の時系列変化のゼロセットベクトル群を作成することである。これをゼロセットベクトルと定義した。

位相  $k$  とノルム  $L$  の値は、ゼロセットベクトルを用いて計算することができた。

第5段階は、式(3)を用いて、ゼロセットベクトルのすべての位相(角度  $k$ )を算出した。

ゼロセットベクトルと正の  $\Delta\text{OxyHb}$  軸との間の角度  $k$  は、式(3)を用いて算出することができた。

ベクトルと正の  $\Delta\text{OxyHb}$  軸との間の角度  $k$  は、式(3)を用いて計算され得る。

$$k = \text{Arctan}\left(\frac{\Delta\text{DeoxyHb}}{\Delta\text{OxyHb}}\right) = \text{Arctan}\left(\frac{\Delta\text{CBV}}{\Delta\text{COE}}\right) + 45^\circ$$

$$(-135^\circ \leq k \leq 225^\circ) \dots (3)$$

酸素交換度 ( $k$ 角) は、式(1)及び式(2)を用いて求めた  $\Delta\text{COE}$ - $\Delta\text{CBV}$ 比(又は  $\Delta\text{DeoxyHb}$ - $\Delta\text{OxyHb}$ 比)に基づく酸素代謝強度の定量指標とした(加藤、2006; Kato、2018)。

図3の点P1 ( $\Delta\text{OxyHb}_1$ 、 $\Delta\text{DeoxyHb}_1$ )と原点との間のノルム  $L$  は、以下の式で記述することができる。

$$L = \sqrt{(\Delta\text{OxyHb}_1)^2 + (\Delta\text{DeoxyHb}_1)^2} = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{(\Delta\text{COE}_1)^2 + (\Delta\text{CBV}_1)^2}, \quad (4)$$

ここで、 $L$  は  $\text{Hb}$  の変化 ( $\text{OxyHb}$  と  $\text{DeoxyHb}$ ) の強度を表す。

各ノルム  $L$  値は、本研究では解析しないゼロセットベクトルごとの強度を反映していた。



位相  $k$  とノルム  $L$  の値は、ゼロセットベクトルを用いて計算することができた。各ノルム  $L$  の値は、各ゼロセットベクトルの強度を反映しているが、本研究では解析していない。

### Quantitative analysis by APR

ゼロセットベクトルの位相を算出した後、式 (5) により APR を算出した。

図 3 に示すように、フェーズ 1~5 を活動フェーズと定義した。したがって、APR (%) は、全試行数のうち活動相を持つ試行の割合と定義した。各タスクの各測定チャンネルについて算出した。

APR は式 (5) を用いて算出することができた (加藤, 2021)。

$$APR (\%) = \frac{\text{Number of trials shown in an activity phase at sampling time (n)}}{\text{Total number of trials at sampling time (n = 140)}} \times 100 \dots (5)$$

*APR denominator* = (Number of subjects) x (Number of sites measured)

*APR numerator*

= Number of activity phase trials among the total number of trials used as the denominator

このゼロセットベクトルベースの fNIRS 研究では、安静時の状態を APR で定量化したため、タスクによって ROI 内の皮質活動が生じた領域が特定された。力出力複合課題において APR と酸素代謝が上昇した領域を OMC と定義した。

APR の  $z$  スコアが 2.0 以上である測定チャンネルを高比率活動部位とした。また、咬合力課題において、OMC 部位を高比率活動部位とした。

また、従来の活動指標である  $\Delta$ OxyHb の濃度変化についても  $z$  スコアが  $\geq 2.0$  となる測定チャンネルを検出した。そして、APR と  $\Delta$ OxyHb 濃度に基づく OMC の識別部位の差異を比較した。

APR と  $\Delta$ OxyHb のマッピングには、課題中の 3 秒間の 4 つのベクトル成分 ( $\Delta$ OxyHb、 $\Delta$ DeoxyHb、 $\Delta$ COE、 $\Delta$ CBV) の累積和を使用した。

### Time course of APR, $\Delta$ OxyHb and $\Delta$ DeoxyHb in OMC

サンプリング時間 0.51 秒ごとに APR を算出し、APR の増加の同期性の時系列をプロットし、OMC の APR 変化の時系列からタスクタイムを評価した。0.51 秒ごとの  $\Delta$ COE と  $\Delta$ CBV の累積和から  $k$  角度を算出し、0.51 秒ごとの APR の時系列変化をプロットした。各被験者の左右の咬合課題の APR を対のデータとして、課題間の APR の差を検討した (paired t-test)。同様に、0.51 秒ごとにプロットした  $\Delta$ OxyHb と  $\Delta$ DeoxyHb の波形を検出した。p 値 0.05 を統計的に有意とした。

## Result

### Quantitative mapping using APR for identification of OMC location

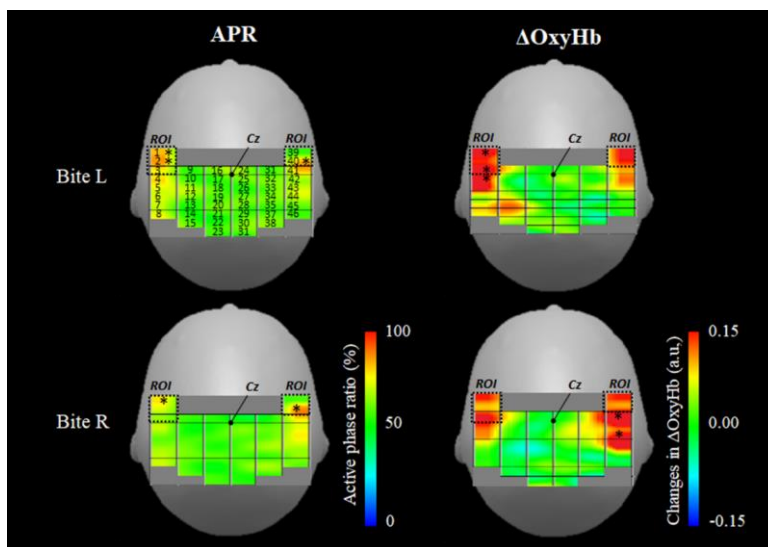
OMC 位置の特定に APR を用いた定量的マッピング

図 4 は、右咬合課題と左咬合課題における APR の平均値 (%) と  $\Delta$ OxyHb を用いたマッピングを示したものである。

APR を用いた解析では、左咬合課題ではチャンネル 1、2、40 が、右咬合課題ではチャンネル 1 と 40 が統計的に有意な結果 (z-score 2.0 以上) となった。チャンネル 1 と 40 は、MRI で評価された OMC 領域内であった。これらのプローブ間の領域は、図 2C-1 および C-2 に示すように、前頭回の上方で、前頭葉のコブの領域の外側に位置していた。これらの測定チャンネルは、一番外側の測定プローブ列の前に位置し、これら 2 つのチャンネルは前後方向に 8mm ずれただけの両側対称の位置であった。これらの結果から、APR は片側咬合に対して、両側の OMC に対応する ROI チャンネルのみで有意に増加した。

$\Delta$ OxyHb を用いた解析では、左咬合課題ではチャンネル 1、3、4 が、右咬合課題ではチャンネル 41、43 が統計的に有意な結果を示した (z スコア > 2.0)。片側咬合課題では、 $\Delta$ OxyHb 濃度は咬合側のみ有意に上昇し、反対側では上昇しなかった。したがって、MRI 上では OMC 領域以外の  $\Delta$ OxyHb 濃度が上昇した。左咬合課題では、中心溝の手前の領域も増加した。しかし、最も顕著な増加は中心溝の後方で検出された (左咬合 : ch1 z-score = 2.8, ch3 z-score = 2.5, ch4 z-score = 2.1; 右咬合 : ch41 z-score = 3.0, ch43 z-score = 2.5 )。

[Insert Figure 4 here]

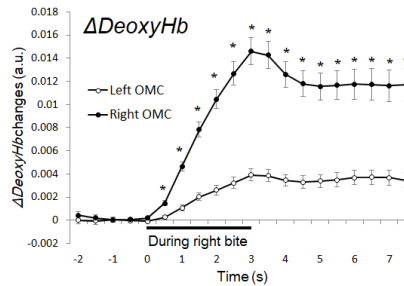
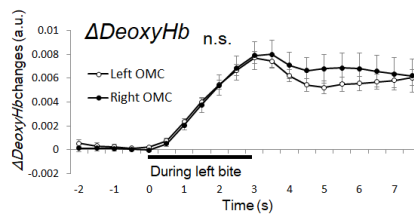
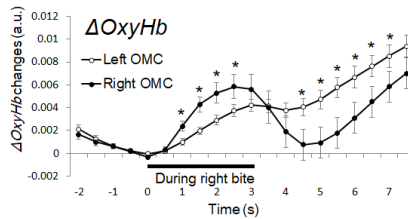
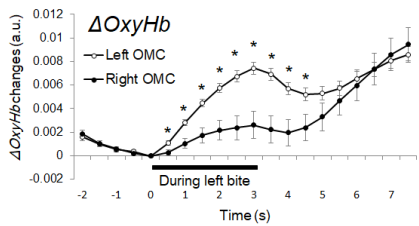
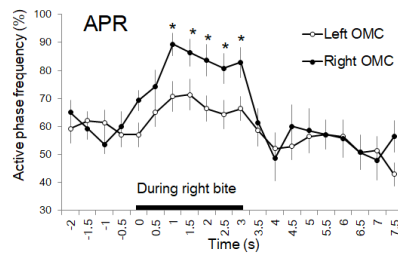
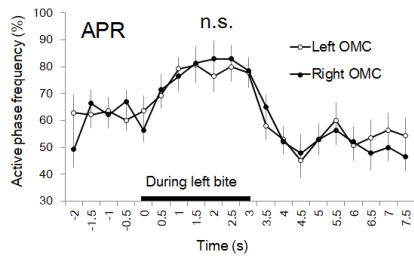


#### Quantitative detection of changes in OMC at rest and during tasks with APR

##### OMC における安静時と課題中の変化を APR で定量的に検出

図 5 に左右の OMC (左 OMC : チャンネル 1、2、右 OMC : チャンネル 40) の APR,  $\Delta$ OxyHb,  $\Delta$ DeoxyHb の時系列変化を示す。両側 OMC の APR は右咬合、左咬合の両タスクの 3 秒間のみで増加した。一方、 $\Delta$ OxyHb と  $\Delta$ DeoxyHb の濃度はタスクの後に増加した。

[Insert Figure 5 here]



安静時の OMC の酸素代謝レベルを定量的に示すことができる課題前 2 秒間の平均 APR は左噛み課題の左 OMC で 62.2%、右 OMC で 61.2%、右噛み課題の左 OMC で 60.0%、右 OMC で 59.5%を示した。

タスク中の 3 秒間の平均 APR は、左噛み課題の左 OMC で 75.3%右 OMC で 75.7%、右噛み課題の左 OMC で 65.9%、右 OMC で 80.9%を示した。

つまり、課題中の平均 APR は課題前と比較して、左噛み課題の左 OMC で 13.2%、右 OMC で 14.5%の増加、右噛み課題の左 OMC で 5.9%、右 OMC で 21.2%の増加をそれぞれ示した。すなわち、課題中に、左右の OMC で酸素消費が増加した。

すなわち、酸素消費の増加の割合は、左噛み課題では右 OMC は左 OMC の約 1.1 倍、右噛み課題では約 3.6 倍を示した。

このように、左噛み課題では、ほとんど認められなかった左右の OMC の活動の差が、右咬合課題中には、顕著になることが確認された。

興味深いことに、左噛み課題の左右の OMC の APR の増加率の平均は 13.9%、右噛み課題では 13.7%で、ほぼ一致を示した。

左咬合課題では、どの時間帯でも左右の OMC の APR に有意差はなかった ( $p>0.05$ )。

右咬合課題では、1.02-3.06 秒間に左 OMC よりも右 OMC で APR が平均 16.7%有意に、

高かった ( $2.500 < t(13) < 3.553, p < 0.05$ ).

左咬合課題における APR の最大ピーク値は、右 OMC で課題開始 2 秒後の 82.9% (z-score = 2.2, n=140) で、左 OMC で、課題開始 1.5 秒後のそれぞれ 80.7% (z スコア=2.0, n=140) であった。

右咬合課題における APR の最大ピーク値は、右 OMC で課題開始 1 秒後の 89.3% (z スコア=3.2, n=140)、左 OMC で課題開始 1.5 秒後 71.4% (z スコア=2.0, n=140) であった。

課題後の 4.5 秒間の平均 APR は、左噛み課題の左 OMC で 53.7%、右 OMC で 52.3%、右噛み課題の左 OMC で 53.2%、右 OMC で 55.4% を示した。

したがって、課題前に比べて、課題後の平均 APR は、左噛み課題の左 OMC で 8.4%、右 OMC で 8.9% の減少、右噛み課題の左 OMC で 6.8%、右 OMC で 4.3% で減少をそれぞれ示した。

すなわち、課題後に、左右の OMC で、酸素供給を反映する不活性位相が増加し、課題前に戻らない状態が継続した。

このように、APR のピーク値は短時間 (3 秒以内) のタスク中の活動を検出するための指標となり得る。

#### **Elevated $\Delta$ OxyHb and $\Delta$ DeoxyHb sustained after bite task**

##### **咬合課題後も持続した oxyHb と deoxyHb の上昇**

左咬合課題、左咬合課題とともに、 $\Delta$ OxyHb は二峰性の波形を呈し、課題開始と課題後 1-2 秒後から増加した。(図 5)。

左咬合課題では、左 OMC の  $\Delta$ OxyHb 濃度は右 OMC より有意に高かった (0.51-4.06 s;  $p < 0.001$ )。課題中の左 OMC の平均  $\Delta$ OxyHb 濃度変化は右 OMC の値に比べて、約 2.7 倍を示した。

右咬合課題では、右 OMC の  $\Delta$ OxyHb 濃度は左 OMC の  $\Delta$ OxyHb 濃度より有意に高かった (4.49-7.14 s および 1.02-2.55 s ;  $p = 0.000-0.034$ )。

Therefore,  $\Delta$ OxyHb occurred strongly on the same side as the bite side for both right and left bite tasks.

したがって、左咬合課題、左咬合課題で、ともに、 $\Delta$ OxyHb は咬合側と同じ側で強く発生した。

左咬合課題では、APR の時系列データと同じように、どの時点でも左右の OMC 間で  $\Delta$ DeoxyHb 濃度に有意差はなかった ( $p > 0.05$ )。

右咬合課題では、右 OMC の  $\Delta$ DeoxyHb 濃度は左 OMC よりも有意に高かった (0.51-7.65 秒 ;  $p < 0.001$ )。課題中の左 OMC の平均  $\Delta$ DeoxyHb 濃度変化は右 OMC の値に比べて、約 2.7 倍を示した。 $\Delta$ OxyHb と  $\Delta$ DeoxyHb の濃度の時系列データは、ともに課題中は増加するが、課題後の傾向では乖離を示した。

また、 $\Delta$ OxyHb と  $\Delta$ DeoxyHb 濃度の時系列データは、右咬合、左咬合のいずれの課題においても、APR のデータとはかなり異なる傾向を示した。

## **Discussion**

### **Identification of OMC using APR and MRI**

#### **APR と MRI を用いた OMC の同定**

本研究では、片側咬合時でも左右の OMC の活性化が起こることを明らかにした。ヒトの下

顎運動に関する先行研究から、左右の噛み合わせを区別しない口腔運動課題では、両側 M1 活性が亢進することが分かっている。しかし、片側優位の運動が両側 OMC の活動も亢進させるかどうかは不明であった。頭皮から得られた OMC の活性部位は、Cz に対して外側 56~84mm、前方 4~20mm の範囲であった。片側咬合時の APR の増加を示し、40 名の参加者の MRI で評価された OMC の位置と一致した。

酸素代謝を示す OMC の APR 活動は左右の半球で起こるので、両側の OMC が損傷しない限り、咬合運動は有意に抑制されない。麻痺側と健常側の力発揮を比較した研究 (Kemppainen ら, 1999) では、麻痺側の指掌握力の低下を回復することは困難であった。しかし、最大咬合力には左右差がなかった。本研究の結果は、先行研究の結果と一致するものであった。咬合筋 (咬筋、内側翼突筋、側頭筋など) は咬合に関与し、OMC から皮質脳路を経て三叉神経運動枝により制御されている。三叉神経核の上部では、閉鎖筋は両側の大腦半球によって二重に制御されている (Berkovitz, 2005)。本研究の結果は、これまでの解剖学的なものとも一致する。

一方、fNIRS 解析で広く用いられている  $\Delta$ OxyHb は、OMC 自体の活動だけでなく、OMC 周辺の活動に対しても有意な反応を示した。一方、APR と  $\Delta$ OxyHb の応答は 8mm (1 チャンネル幅) 離れて発生していた。

表 1 に示すように、これまでの脳機能研究では、同定された OMC とその周辺の脳活動を個別に検出することはできなかった。

Phase k を用いると、脳活動で酸素消費量が増加している領域だけでなく、その周辺の酸素供給領域も検出することができる。しかし、BOLD や  $\Delta$ OxyHb を指標とした場合、それらは区別できないとされている (加藤, 2022)。

[Insert Table 1 here]

**Table 1. Functional brain studies of human mandibular movement using PET, fMRI, and fNIRS**

Author	Device	Index	Task	Task side	Performance data	M1 <sup>(*)</sup> activation
Fox, et al. (2001)	PET	rCBF (H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O)	Speaking, Reading aloud <sup>(*)2</sup>	Bilateral	None	Bilateral
Onozuka, et al. (2002)	fMRI	BOLD	Gum chewing	Bilateral	None	Bilateral
Matsushima, et al. (2005)	fMRI	BOLD	Mastication (1 Hz)	Left or right	None	Left or bilateral
Shibusawa, et al. (2009)	fNIRS	OxyHb	Clenching	Right	% MVC <sup>(*)3</sup>	Left (Right is not measured)
Iida, et al. (2012)	fNIRS fMRI	OxyHb BOLD	Teeth tapping (1 Hz)	Bilateral	EMG <sup>(*)4</sup> activity	Bilateral

Kanayama, et al. (2015)	fMRI	BOLD	Clenching	Bilateral	None	Bilateral
Arai, et al. (Present study)	Vector-based fNIRS	APR <sup>(*)5)</sup> $\Delta OxyHb$ $\Delta DeoxyHb$	Object biting	Left or right	Bite force strength	Bilateral

(\*)1) Primary moto area (M1)

(\*)2) This study was not a mandibular movement task study. However, it was the first study to identify OMC spatially using functional activation.

(\*)3) Percent maximum voluntary contraction (MVC)

(\*)4) Electromyography (EMG)

(\*)5) Activity phase ratio (APR) (%)

### Temporal advantage of APR using zero-set vector fNIRS

APRは $\Delta OxyHb$ 濃度や $\Delta DeoxyHb$ 濃度と比較して異なる時系列変化を有し、口腔運動中の脳活動を定量的に把握することが可能であった。

APRの傾向は、 $\Delta OxyHb$ と $\Delta DeoxyHb$ の時系列データの傾向から、肉眼観察で予測することはできない。

タスク実行中のAPRは安静時と比較して約20%増加した。一方、 $\Delta OxyHb$ と $\Delta DeoxyHb$ はタスク中に神経活動が低下したと考えられるにもかかわらず、タスク後に増加し、タスク前の値には戻らなかった。**DeoxyHbはタスク後に増加しタスク前の値には戻らなかった。**タスク後の $\Delta OxyHb$ の再上昇は、OMCへの脳血流供給を示すと考えられる。しかし、タスク後の $\Delta DeoxyHb$ がタスク前の値に戻らなかった理由は不明である。

APRの増加は、最初のdipの頻度が高くなり、酸素消費量が増加したことを意味する。初期ディップは、 $\Delta OxyHb$ の増加や血液量の変化に伴うものよりも空間的に限定されている(Ancesら, 2001; Kato, 2004; Suhら, 2006; Kato, 2018)。実際、最初のディップは手指運動課題における空間選択的な反応である(Akiyama et al, 2006)。酸素代謝の4秒間の短い増加は、ベクトル解析を用いた位相評価によって検出することができる(加藤, 2018)。安静時の60%~70%の値は、図3の位相-1、-2、-3の合計割合が30%~40%であることを反映している。加藤(2021)は、5分間の閉眼安静時の右前頭部から測定したAPRから、活動相1~5の合計APRは65.7%、非活動相-1、-2、-3の合計割合は34.3%であることを示しています。本研究では、安静時のゼロセットベクトルは、異なる位相変動を呈しながら、活動相と非活動相の約60%を示している可能性がある。APR値は安静時2秒では60%~70%に留まり、タスクに伴い増加し、2秒前後で90%を超えた。

以前の研究では、被験者が「ライオン」という言葉を聞いて「ライオン」と話すまでの約4秒間とその後の平均APR値(%)の時間経過を左前頭葉のブローカ野で検討した。

その結果、タスク開始前2秒間のAPRは約60%、タスク開始2秒後に最大90%に達し、5秒後に30%に減少し、6秒後に50%に戻ることがわかった。

このように、測定部位やタスクが異なっても再現性があることから、APR値は安静時に限らず、脳活動の新しい定量的な指標であることが確認された。

### **Oral motor function in the sitting position**

#### **座位における口腔運動機能**

今回、咬合課題の前後では、安静時の平均APRは約60%から約7%低下を認めた。安静時のAPRが、日常生活での様に変化するかは、とても興味深い。さらに、安静時の脳活動の状態を定量的に示すAPRは、加齢に伴う左右のOMC機能および咬合力変化の指標として有用である可能性があります。認知機能の低下を防ぐためには、OMCの活性化と他の脳部位の機能をどのように高めるべきかを評価することが重要である。我々は、口腔運動機能の向上が脳機能の向上につながるという仮説を立てた。本研究は座位で実施した。同一被験者の仰臥位における左右の OMC 機能と咬合力との関連は、今後の興味深い研究課題となり得る。APRを用いれば、口腔運動課題を用いずに、座位と仰臥位でのOMCの安静時脳活動状態を比較することが可能である。

口腔運動は、現実の行動に近い環境で片噛み癖の違いを評価するのに有利であるため、座位で評価することが望ましい。参加者のCSPを判定し、左CSP群を抽出した舌の動きに関するfMRI研究が報告されている (Shinagawa, et al., 2004)。その結果、参加者がガムを噛んだ後に舌を動かすと、CSP側と同側の運動野と感覚野で活性化が増加することが示された。CSP群の右側のデータは記述されていない。

同側OMCの $\Delta$ OxyHbは対側より高くなった。しかし、左側咬合ではAPRと $\Delta$ DeoxyHbに左右差はなく、右側咬合では同側が対側より増加した。

しかし、参加者の78.1%が右側咬合CSPであったことが結果に影響した可能性がある。本研究では、CSPと左右のOMCとの関連は解析していない。十分な被験者数が必要であるが、CSPと左右のOMCの関連は興味深い研究テーマである。

### **Potential for the zero-set vector fNIRS study**

#### **ゼロセットベクトル法 fNIRS 研究の可能性**

ゼロセットベクトル法 fNIRS で得られた APR 値の利用は、脳の安静状態の違いを評価する新しい方法である。APR を用いると、複数の部位から同時に、ミリ秒オーダーの時間分解能で酸素代謝の安静状態を定量化することができる。

fNIRS は fMRI と比較して、神経リハビリテーションに有効な手法であることが報告されている (Klein, et al.2022)。しかし、連続波多チャンネル fNIRS 装置で複数部位を計測する場合、各部位の光路長が異なっても同一として扱われる。さらに、各ヘモグロビンの濃度変化も定性的にマッピングされている。

時間分解分光法 (TRS) や位相分解分光法を用いた光路長の測定は、静止状態で数分間を要する。したがって、ミリ秒やメートル単位の変化をリアルタイムで定量化することはできなかった。実際、TRS では頭皮 1 ヶ所の安静時脳酸素飽和度を測定するのに約 5 分かかかる。OxyHb と DeoxyHb の信号を用いて組織飽和度の変化を計算し (Robu et al., 2020)、APR の時間経過と比較することで、APR の生理的特徴を明らかにし、優れたマーカーであ

ることが確認できるかもしれない。ゼロセットベクトル解析による安静時の APR 値の生理的意義は、さらに評価されるべきであろう。

APR の時間経過は  $\Delta$ OxyHb や  $\Delta$ DeoxyHb よりも OMC のバイトタスク関連反応をより正確に示すことができる。解析の前処理としてベースライン正規化や動き補正を行うと、酸素交換の位相が歪む可能性がある (加藤, 2021)。したがって、0.1Hz のローパスフィルタで  $\Delta$ OxyHb と  $\Delta$ DeoxyHb 濃度のデータスムージングのみを行った。

位相  $k$  とノルム  $L$  は、ゼロセットベクトルから求める。ノルム  $L$  は信号強度を反映するため、phase  $k$  に比べてモーションアーチファクトの影響を受けやすいと考えられる。一方、phase  $k$  は信号強度の傾向の影響を受けにくい (加藤, 2021)。

fNIRS 計測における技術的な課題は、モーションアーチファクトと皮膚血流補正である。そのため、研究者はウェアラブルベースのモーション補正など、いくつかのアーチファクト補正処理を開発してきた (Perpetuini et al., 2021)。ゼロセットベクトルと測定ノイズの関連性については、さらに評価する必要がある。

## Limitations in this study

### 研究の限界

頭皮の血流は同時に測定されなかった。ゼロセットベクトルから得られる APR と  $L$  が、前処理技術の使用によってどの程度影響を受けるかを判断する必要がある。

式 5 の母数が大きければ、APR をより正確に算出することができる。したがって、APR の精度は、ゼロセットベクトル群の母集団に依存する。140 回の試験すべてにおいて、APR は母集団として計算された。しかし、この研究では、解析に十分な最小試行回数を決定していない。

APR によって課題依存反応を明確に検出するために必要な最小試行回数を決定することで、実験デザインにおける適切な課題数を確保することができるだろう。また、APR は少ない試行回数でも正確な定量値を提供できる可能性がある。

本研究では、安静時の持続時間が数秒と短く、安静時の各部位の評価には不十分であった。今後、1分以上の安静時の対照試験が有用と思われる。

本研究は、参加者の MRI から頭皮上の基準点間の距離を用いて、事前に測定した皮質標的部位の同定方法 (村越・加藤, 2006) を用いて、測定プローブを配置したものであった。そのため、参加者 1 名のみ測定後に MRI を行い、OMC 位置の検証を行った。fNIRS は、頭皮に装着したプローブペアを用いて測定する方法である。プローブペアが信号を検出できる脳領域は、プローブペアに最も近い領域に限られる。そのため、プローブ配置の準備として、より高い精度で位置情報を検出する必要がある。

最近の研究では、経頭蓋脳アトラスに基づく fNIRS オプトデバイスの配置の最適化が評価されている (Zhao et al, 2021)。母集団からの MRI 画像で測定すべき経頭蓋脳領域を事前に特定することは、チャンネル数を減らした携帯型 fNIRS でも精度よく測定できる可能性がある。また、被験者の負担軽減や研究コストの削減にもつながる。

## Conclusion

APR は、 $\Delta$ OxyHb や  $\Delta$ DeoxyHb の信号強度に依存する従来の解析手法とは異なり、酸素代



謝の状態を反映し、各測定部位における脳の安静状態の変化を定量的に把握することが可能である。APRと比較して、 $\Delta$ OxyHbと $\Delta$ DeoxyHbだけでは、脳活動の空間的範囲をより広く、あるいは脳活動の継続時間をより長く過大評価する可能性がある。

ゼロセットベクトルベースのfNIRSを用いることで、APRはOMCの活動と口腔運動機能や咬合力との関係性を評価するための有効な指標となりうる。

書式を変更：蛍光ペン（なし）

### Acknowledgments

The authors have no conflicts of interest to declare related to this study. The authors wish to thank Hiroshi Kato and enago ([www.enago.jp](http://www.enago.jp)) for the English language review.

### References

- Akiyama, T., Ohira, T., Kawase, T., and Kato, T. (2006). TMS orientation for NIRS-functional motor mapping. *Brain Topogr.* 19, 1–9.
- Ances, B.M., Buerk, D.G., Greenberg, J.H., and Detre, J.A. (2001). Temporal dynamics of the partial pressure of brain tissue oxygen during functional forepaw stimulation in rats. *Neurosci. Lett.* 306, 106–110.
- Berkovitz, B.K. (2005). Infratemporal region and temporomandibular joint. In: Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 39th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone. p. 526–530.
- Cheney, P.D., and Fetz EE. (1980). Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *J. Neurophysiol.* 44, 773–791.
- Dan, H., Okamoto, M., Wada, Y., Dan, I., Kohyama, K. (2007). First bite for hardness judgment as haptic exploratory procedure. *Physiol Behav.* 92:601-610.
- Fox, P.T., Huang, A., Parsons, L.M., Xiong, J., Zamarippa, F., Rainey, L., et al. (2001). Location-probability profiles for the mouth region of human primary motor-sensory cortex: model and validation. *NeuroImage* 13, 196–209.
- Fujii, W., Kanamori, D., Nagata, C., Sakaguchi, K., and Watanabe, R. (2015). Does oral care contributed to brain activation?: One case of functional near-infrared spectroscopy study in patients with a persistent disturbance of consciousness. *Clin. Case Rep.* 2, 143–146.
- Hoffman, D.S., and Luschei, E.S. (1980). Response of monkey precentral cortical cells during a controlled jaw bite task. *J. Neurophysiol.* 44, 333–348.
- Hong, K.S., and Naseer, N. (2016). Reduction of delay in detecting initial dips from functional near-infrared spectroscopy signals using vector-based phase analysis. *Int. J. Neural Syst.* 26, 1650012. doi: 10.1142/S012906571650012X.
- Horibe, Y., Ueda T., Watanabe Y., Motokawa, K., Edahiro, A., Hirano, H., et al. (2018). A 2-year longitudinal study of the relationship between masticatory function and progression to frailty or pre-frailty among community-dwelling Japanese aged 65 and older. *J Oral Rehabil* 45, 864–870.
- Iida, T., Sakayanagi, M., Svensson, P., Komiyama, O., Hirayama, T., Kaneda, T., et al. (2012). Influence of periodontal afferent inputs for human cerebral blood oxygenation during jaw movements. *Exp. Brain Res.* 216, 375–384.

- Julien, C. (2006). The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovasc. Res.* 70, 12–21.
- Kanayama, T., Miyamoto, H., Yokoyama, A., and Shibuya, Y. (2015). The influence of bite force strength on brain activity: A functional magnetic resonance imaging study. *J. Biomed. Graph. Comput.* 5, 28–32.
- Kasahara, S., Kato, T., and Kimura, K. (2007). Measurement of human cerebral function caused by oral pain. *Interface Oral Health Science*. Tokyo: Springer. p. 203–204.
- Kasahara, S., Kato, T., and Kimura, K. (2008). Changes in Cerebral Function Associated with Oral Pain Caused by Dentures. *Prosthodontic Research & Practice* 7, 180–182.
- Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., and Ozaki, T. (1993). Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 13, 516–520
- Kato, T. (2004). Principle and technique of NIRS imaging for human brain FORCE: fast-oxygen response in capillary event. *Proc. ISBET* 1270, 85–90. doi: 10.1016/j.ics.2004.05.052
- Kato, T. (2006). Apparatus for evaluating biological function. U.S. Patent No 7,065,392. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Kato, T. (2013). Apparatus for evaluating biological function, a method for evaluating biological function, a living body probe, a living body probe mounting device, a living body probe support device and a living body probe mounting accessory. U.S. Patent No 8,406,838. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Kato, T. (2018). Vector-based approach for the detection of initial dips using functional near-infrared spectroscopy, *Neuroimaging - Structure, Function and Mind*, Sanja Josef Golubic, IntechOpen doi: 10.5772/intechopen.80888. Available from <https://www.intechopen.com/chapters/63385>
- Kato, T. (2021). Biological function measurement device, and biological function measurement method, and program. U.K. Patent GB2595162, Application Number 202,111,659. Newport, South Wales: Intellectual Property Office.
- Kato, T. (2022). Vector-based analysis of cortical activity associated with dumbbell exercise using functional near-infrared spectroscopy. *Front. Sports Act. Living* (in press)
- Kawaguchi, H., Hayashi, T., Kato, T., and Okada, E. (2004). Theoretical evaluation of accuracy in position and size of brain activity obtained by near-infrared topography. *Phys Med Biol.* 49, 2753–2765.
- Kempainen, P., Waltimo, A., Palomäki, H., Salonen, O., Könönen, M., and Kaste, M. (1999). Masticatory force and function in patients with hemispheric brain infarction and hemiplegia. *J. Dent. Res.* 78, 1810–1814.
- Kirilina, E., Jelzow, A., Heine, A., Niessing, M., Wabnitz, H., Bruhl, R. et al. (2012). The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *NeuroImage* 61, 70–81.
- Klein, F., Debener, S., Witt, K., Kranczioch, C. fMRI-based validation of continuous-wave fNIRS of supplementary motor area activation during motor execution and motor imagery. *Sci Rep* 12, 3570 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06519-7>
- Kober, S.E., Gressenberger, B., Kurzmann, J., Neuper, C., and Wood, G. (2015). Voluntary modulation of hemodynamic responses in swallowing related motor areas: a near-infrared

- spectroscopy-based neurofeedback study. *PLoS. One* 10, e0143314. doi:10.1371/journal.pone.0143314.
- Kugimiya, Y., Ueda, T., Watanabe, Y., Takano, T., Edahiro, A., Awata, S., et al. (2019). Relationship between mild cognitive decline and oral motor functions in metropolitan community-dwelling older Japanese: The Takashimadaira study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 81,53-58. doi: 10.1016/j.archger.2018.11.008.
- Matcher, S.J., Elwell, C.E., Cooper, C.E., Cope, M., and Delpy, D.T. (1995). Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Anal. Biochem.* 227, 54–68.
- Matsushima, Y., Kusumoto, T., and Kawazoe, T. (2005). Influence of the language dominant hemisphere on the activation region of the cerebral cortex during mastication. *Shika Igaku. (J. Osaka Odontol. Soc.)* 68, 111–119. (In Japanese)
- Mayhew, J.E., Askew, S., Zheng, Y., Porrill, J., Westby, G.W., Redgrave, P., et al. (1996). Cerebral vasomotion: a 0.1-Hz oscillation in reflected light imaging of neural activity. *NeuroImage* 4, 183–193.
- Miyazawa, T., Horiuchi, M., Komine, H., Sugawara, J., Fadel, P.J., and Ogoh, S. (2013). Skin blood flow influences cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy during dynamic exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 113, 2841–2848.
- Murakoshi, A., Kato, T. (2006). Navigating system of cranio-cerebral anatomical correlation for COE: Cerebral functional mapping of oxygen exchange. *NeuroImage* 31, suppl., 62W-PM.
- Onozuka, M., Fujita, M., Watanabe, K., Hirano, Y., Niwa, M., Nishiyama, K., et al. (2002). Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Dent. Res.* 81, 743–746.
- Otsuka, T., Yamasaki, R., Shimazaki, T., Yoshino, F., Sasaguri, K., and Kawata, T. (2015). Effects of mandibular retrusive deviation on prefrontal cortex activation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Biomed. Res. Int.* 373769. doi: 10.1155/2015/373769
- Ozaki, H. (2002) Laterality of stomatognathic function and reliability of determination of preferred chewing side. *J. Hiroshima Univ. Dent. Soc.* 34:48-59.
- Perpetuini, D., Cardone, D., Filippini, C., Chiarelli, A.M., Merla, A. (2021) A motion artifact correction procedure for fNIRS signals based on wavelet transform and infrared thermography Video Tracking. *Sensors* (Basel). 21:5117. doi: 10.3390/s21155117. PMID: 34372353; PMCID: PMC8346954.
- Robu, C.B., Koninckx, A., Docquier, M.A., Grosu, I., De Kerchove, L., Mastrobuoni, S., Momeni, M. (2020) Advanced Age and Sex Influence Baseline Regional Cerebral Oxygen Saturation as Measured by Near-Infrared Spectroscopy: Subanalysis of a Prospective Study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 34:3282-3289. doi: 10.1053/j.jvca.2020.06.025.
- Shibusawa, M., Takeda, T., Nakajima, K., Ishigami, K., and Sakatani, K. (2009). Functional near-infrared spectroscopy study on primary motor and sensory cortex response to clenching. *Neurosc. Lett.* 449, 98–102.
- Shinagawa, H., Ono, T., Handa, E., Sasaki, T., Taira, M., Iriki, A., Kuroda, T., Ohyama, K. (2004). Chewing-side preference is involved in differential cortical activation patterns during tongue movements after bilateral gum-chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Dent.*

*Res.* 83:762-766.

- Suh, M., Bahar, S., Mehta, A., and Schwartz, T. (2006). Blood volume and hemoglobin oxygenation response following electrical stimulation of human cortex. *Neuroimage* 31, 66–75.
- Takeuchi, K., Ohara, T., Furuta, M., Takeshita, T., Shibata, Y., Hatam J., et al. (2017). Tooth loss and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *J. Am. Geriatr. Soc* 65: e95-e100. doi: 10.1111/jgs.14791.
- Tamura, T., Kanayama, T., Yoshida, S., and Kawasaki, T. (2002). Analysis of brain activity during clenching by fMRI. *J. Oral Rehabil.* 29, 467–472.
- Thibault, R.T., Lifshitz, M., Jones, J.M., and Raz, A. (2014). Posture alters human resting-state. *Cortex* 58, 199–255.
- Yoshino, K., and Kato, T. (2012). Vector-based phase classification of initial dips during word listening using near-infrared spectroscopy. *NeuroReport* 23, 947–951. doi: 10.1097/WNR.0b013e328359833b
- Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., et al. (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120, 141–157.
- Zamanlu, M., Khamnei, S., Salarilak, S., Oskoe, S.S., Shakouri, S.K., Houshyar, Y., Salekzamani, Y. (2012) Chewing side preference in first and all mastication cycles for hard and soft morsels. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 5:326-331.
- Zhao, Y., Xiao, X., Jiang, Y.H., Sun, P.P., Zhang, Z., Gong, Y.L., Li, Z., Zhu, C.Z. (2021). Transcranial brain atlas-based optimization for functional near-infrared spectroscopy optode arrangement: Theory, algorithm, and application. *Hum. Brain Mapp.* 42:1657-1669. doi: 10.1002/hbm.25318.

## Figure Legends:

### 図の凡例

#### 図 1. OMC 測定領域選択のための MRI

- (A) 一次運動野(M1)の前頭部のコブの外縁を抽出し、点 A と定義する。  
(B) 点 A を頭蓋骨に垂直な軸として傾けた画像を表示する。表示された画像では、中心溝の外縁を点 B と定義する。  
(C) 点 A、B を通り、頭蓋骨に垂直な点を点 A'、B' と定義する。点 A' と点 B' の間の領域には OMC が存在する。そこで、Cz、点 A'、点 B' 間の縦方向および横方向の距離を測定した。

OMC : 口腔運動野。Cz : 頭皮上の頂点の位置。Rt : 右。

#### 図 2 fNIRS の測定設定

- (A) fNIRS46 チャンネル配置と両側 OMC の推定値。  
(B) プローブ位置を示すレジストレーションマーカーで撮影した 3 次元 T2 強調 MRI から再構成された頭部画像。  
(C) レジストレーションマーカーに沿った矢状面画像 1-4 を示す。アスタリスクで示された矢状面画像は、2 列目と 3 列目の間の前胸神経節を通過するスライスを示している。プローブ位置を示す矢印のうち、スライス 1 と 2 の黄色い矢印は、OMC に相当する部分を挟むペアプローブの位置を示している。  
(D) 実験課題中にプローブを装着した参加者。

OMC : Oral motor cortex (口腔運動野)。ROI : Region of Interest (関心領域)。Cz : 頭皮上の頂点の位置。

#### 図 3. ベクトル解析のための極座標

ベクトル解析に使用するベクトル極座標面。原点と任意の点 P1 ( $\Delta \text{OxyHb1}$ ,  $\Delta \text{DeoxyHb1}$ ) を結ぶベクトルを  $\Delta \text{COE}$  軸と  $\Delta \text{CBV}$  軸に変換することにより、 $\Delta \text{COE1}$ ,  $\Delta \text{CBV1}$  の座標を得ることができる。円弧上の数字は位相番号を示す。4 軸で分割された 8 象限のうち、灰色部分の位相 ( $\Delta \text{DeoxyHb} > 0$  または  $\Delta \text{COE} > 0$ ) は、低酸素化または脱酸素化を意味する。したがって、これらの位相は脳活動の亢進を示す (活性化相)。一方、白色の位相 ( $\Delta \text{DeoxyHb} < 0$  または  $\Delta \text{COE} < 0$ ) は、脳活動の増強が少ない (非活性化相) ことを示す。k は、これらの酸素代謝の位相を定量的に示すものである。 $\Delta \text{OxyHb}$  : オキシヘモグロビン。 $\Delta \text{DeoxyHb}$  : デオキシヘモグロビン。 $\Delta \text{COE}$  : 脳内酸素交換。 $\Delta \text{CBV}$  : cerebral blood volume (脳血液量)。

#### 図 4. 片側咬合課題時の活性化マップ

左列は右咬合課題、左咬合課題における APR マッピングを示す。右列は右咬合課題と左咬合課題における  $\Delta \text{OxyHb}$  マッピングを示す。アスタリスクは高比率活性部位 (z-score が 2.0 以上) を示す。APR: 活性相比。L: 左。R: 右。 $\Delta \text{OxyHb}$  : オキシヘモグロビン。

#### 図 5. 片側咬合課題時の APR、 $\Delta \text{OxyHb}$ 、 $\Delta \text{DeoxyHb}$ の時間経過系列

左列は右 OMC と左 OMC の平均 APR の時間経過をそれぞれ示す。棒グラフは平均値の標準

誤差を示す。アスタリスクは、左右の OMC に有意差があった高信号部位 (z-score 2.0 以上) を示している。APR: 活動量位相比。APR : 活動量位相比。Δ OxyHb : オキシヘモグロビン。Δ DeoxyHb : デオキシヘモグロビン。OMC : Oral motor cortex.