

学位論文の全文に代えてその内容を要約したもの

愛知学院大学

乙 第 564 号	論文提出者 小島 弘充
論文題目  ガム阻日 爵時の咀嚼周期の違いが前頭前野の活動性 におよぼす影響  ：機能的近赤外分光法を用いた検討	

## I. 緒言

近年、国民の健康に対する関心が高まり、生活の質 (QOL) を向上させることに注目が集まっている。その流れを受けて、厚生労働省は、「健康日本 21」を推進している。この「健康日本 21」では、日本の高齢化の進行により超高齢社会が到来することを踏まえて、健康づくりで明るい高齢化社会の実現を目的としており、痴呆や寝たきりにならない期間である健康寿命の延伸や、QOL の向上を実現するための健康づくりが必要であると謳われている。その中で「歯の健康」が取り上げられており、QOL を確保する基礎になるとされている。

運動がメタボリックシンドロームの防止など身体機能の改善だけでなく、脳機能の改善にも役立つ可能性のあることが、研究者の関心を集めている。動物実験では、長期間の走運動がネズミの海馬を発達させ、認知機能を高めることが明らかになっている。また、ヒトでは、長期間にわたって日常的に運動を行う人は、行わない人に比べて、認知課題を遂行する時の脳活動が高まっていることが機能的核磁気共鳴画像法 (Functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いた研究により明らかにされている。しかし、このような長期間の運動介入実験では、運動の直接的影響だけでなく、食事や日常の身体活動量など、種々の要因が絡むため、結果として認知機能の向上が純粋に運動の効果か否かについて明確ではない。したがって、運動が脳機能を高める効果を的確に検証するためには、運動直後に認知機能の向上という短期的な効果が実際に起こっていること、および、運動の効果としてどのような脳部位が活動するのかを明らかにする必要がある。

歯科領域では、ポジトロン断層法 (Positron emission tomography: PET)、あるいは fMRI を用いたガム咀嚼運動時の脳活動の観察により、一次感覚運動野、補足運動野、島、小脳、あるいは視床に脳活動に伴う血流の局所的な増加が確認されている。さらに、ガム咀嚼運動は学習や記憶などの高次脳機能に関連する前頭前野の血流を増加させ、認知機能を向上させることも報告されている。したがって、ガム咀嚼運動を利用して前頭前野の血流を効率良く増加させることが出来れば、認知機能をさらに向上させることに繋がると考える。しかし、ガム咀嚼運動は頭部の小刻みな動きを伴うため、前頭前野の活動を測定するには、拘束性が低く、様々な姿勢や動作での測定が可能な機能的近赤外分光法 (Functional near-infrared spectroscopy: fNIRS) を用いることが望ましい。

現在まで、fNIRS を用いてガム咀嚼運動時の脳活動を検討した報告は、ガム咀嚼時間を非常に短く設定した研究と、両側の前頭前野に対してそれぞれ 1 チャンネルのみ配置し測定した研究のみである。そのため、前頭前野全体における活動状況については十分解明されていないのが現状である。そこで、本研究では、fNIRS を用いてガム咀嚼運動を行った際の前頭前野全体における基本的な活動状況を把握し、前頭前野の活動を増加させるための条件を検索することとした。

## II. 対象および方法

### 1. 被験者

被験者は、顎口腔機能に異常を認めず、利き手および習慣性咀嚼側が右側の健常有歯顎者 16 名 (男性 11 名、女性 5 名、平均年齢  $29.6 \pm 4.5$  歳) で、あらかじめ本研究の主旨を説明した上で、研究の参加に同意を得た。被験者の選択条件は、第三大臼歯以外に歯の欠損を認めない者、ガム咀嚼運動により顎関節および咀嚼筋に疼痛を自覚しない者、神経学的または精神医学的に障

害の既往がない者とした。また、習慣性咀嚼側の判定は、事前にガムを被験者に咀嚼させ、アンケートを実施して決定した。なお本研究は、愛知学院大学歯学部倫理委員会の承認（承認番号：135）を得て実施した。

## 2. ガム咀嚼の課題および試料

本研究でのガム咀嚼の課題は、任意の咀嚼周期で行う自由ガム咀嚼運動、習慣性咀嚼側での咀嚼周期が1 Hz および2 Hz のガム咀嚼運動とした。なお、ガムを咀嚼する際の咀嚼周期は、メトロノームを用いて規制した。

咀嚼試料は、大きさが10mm×20mm×3mmに成形された無味・無臭のガム（ミディアムタイプ・ガムベース：株式会社 ロッテ、東京）を用いた。使用したガムの物性は、粘弾性測定装置（RHEO METER NMR-2010J-CW：株式会社 レオテック、東京）を用いて、日本農林規格（JAS）で採用されている咀嚼試験を行い測定した結果、本研究で用いたガムの物性は、硬さ：7518.1 g、弾力性：0.8、そしゃく性：4114.5 gであることを確認した。

## 3. 機能的近赤外分光法（fNIRS）測定システム

本研究では、脳活動に伴い変化する酸素化ヘモグロビン（oxy-Hb）および還元ヘモグロビン（deoxy-Hb）の測定に、2つの近赤外光の波長（695 nm および 830 nm）を用いた多チャンネルfNIRS測定システム（ETG-4000：株式会社 日立メディコ、東京）と、これに付属する22チャンネルのプロープを用いた。測定用のプロープは、照射部と検出部の距離が3cm、光ファイバーの配列は3×11のものを使用した。プロープは、前頭前野領域を対象として、プロープ最下列が脳波測定時に利用されているT3-Fpz-T4（国際10-20システム基準点）のラインと一致するように配置し、バーチャル・レジストレーション法を用いて各チャンネルと脳の解剖学的部位の対応関係を同定した。なお、本研究において測定対象とした22チャンネルのプロープに対する解剖学的脳部位は、上前頭回（Ch2、Ch3、Ch7、Ch12、Ch16、Ch21）、中前頭回（Ch1、Ch4、Ch5、Ch6、Ch8、Ch9、Ch10、Ch11、Ch13、Ch15、Ch17、Ch20、Ch22）、下前頭回（Ch14、Ch18、Ch19）となる。

## 4. 脳活動の測定とタイムスケジュール

脳活動の測定のタイムスケジュールは、5分間の安静の後、課題である自由ガム咀嚼運動、1 Hz ガム咀嚼運動あるいは2 Hz ガム咀嚼運動を1回ずつランダムに行わせ、最後に5分間の安静をとり測定を終了することとした。測定に際し、被験者の大きな体動により頭部に設置されたfNIRSの発光部あるいは受光部の位置関係がずれた場合や、側頭筋の活動に伴う血流変化により、真のシグナルよりも大きな振幅を持つスパイク様に波形が変化してアーチファクトになることがある。そこで、本研究では、ガム咀嚼時に被験者の頭部の傾斜や大開口などの動作によるアーチファクトの影響を防止するため、被験者を椅子にリラックスした状態で座らせ、咀嚼するように指示した。なお、グラフ上のラインはoxy-Hbの経時変化を示し、縦軸は測定値（単位：mM・mm）、横軸は時間（単位：分）を示している。また、本研究では、前頭前野に位置する22チャンネルからサンプリングタイム0.1秒にて得られたoxy-Hbを分析の対象として用いた。

## 5. fNIRS データの分析

### 1) fNIRS データの性差

fNIRS測定により得られたデータに性差が存在する場合、前頭前野の活動性について男女に分けて検討する必要がある。そこでまず、得られたfNIRSデータに性差があるか否かを自由ガ

ム咀嚼運動により得られたデータを基に検討することにした。検討に先立ち、ガム咀嚼運動を行う直前の安静時およびガム咀嚼時のそれぞれ1分間における oxy-Hb の平均値 (oxy-Hb 値) を求めた。次に、ガム咀嚼時の値から安静時の値を減じて oxy-Hb の変化量 (oxy-Hb 変化量) をチャンネルごとに算出した。統計学的検討として、oxy-Hb 変化量を男女に分け、チャンネルごとに t 検定を行い性差の有無を検討した。

#### 2) ガム咀嚼運動時における前頭前野の活動状況

自由ガム咀嚼運動時、1 Hz ガム咀嚼運動時および 2 Hz ガム咀嚼運動時の前頭前野における oxy-Hb の増加あるいは減少の程度を把握するために、それぞれ oxy-Hb 変化量を求めた。また、統計学的検討として、各ガム咀嚼運動時における前頭前野の活動状況を把握するため、安静時およびガム咀嚼時の oxy-Hb 値を Paired t-test を用いてチャンネルごとに探索的検討を行った。

#### 3) ガム咀嚼運動時の周期の違いによる前頭前野の活動状況の差異

本研究では、ガム咀嚼運動時の咀嚼条件の違いによる前頭前野の基本的な活動状況の把握だけでなく、ガム咀嚼運動時の速度の違いのみにより前頭前野の活動状況に差異があるか否かについても検討することにした。統計学的検討として、1 Hz ガム咀嚼運動時と 2 Hz ガム咀嚼運動時の oxy-Hb 変化量を Paired t-test を用いて p 値を算出し、ボンフェローニ調整により多重比較補正を行い、差異を有する脳部位を同定した。

なお、上記の分析についての統計学的有意性は、すべて有意水準 5% で判断した。

### III. 結果

#### 1. fNIRS データの性差

対象とした 22 チャンネル全体の oxy-Hb 平均値およびその標準偏差は、男性:  $-0.104 \pm 0.138$  mM·mm、女性:  $-0.109 \pm 0.117$  mM·mm を示した。統計学的検討として、男性および女性の oxy-Hb 変化量をチャンネルごとに t 検定により比較した結果、有意差を認めたチャンネルはみられなかった。そのため、以下の分析は性差を考慮せずに行うこととした。

#### 2. 自由ガム咀嚼運動時における前頭前野の活動状況

本研究では、自由ガム咀嚼運動については、被験者任意の周期で運動を行わせて検討することとした。そこで、どの程度の咀嚼周期なのかを把握するために、実験者が目視によりガム咀嚼の課題遂行中 (1 分間) の咀嚼周期を算出した。その結果、被験者の咀嚼周期は平均で 1.2 Hz であった。対象とした 22 チャンネル全体の oxy-Hb の平均値および標準偏差は  $-0.110 \pm 0.136$  mM·mm であった。また、自由ガム咀嚼運動により、対象とした 22 チャンネルすべての oxy-Hb は減少した。統計学的検討として、自由ガム咀嚼運動時における前頭前野の活動状況を把握するため、安静時およびガム咀嚼時の oxy-Hb 値を Paired t-test を用いてチャンネルごとに比較した。その結果、Ch1、Ch2、Ch5-Ch13、Ch15-Ch17、Ch19-Ch21 の 17 チャンネルの oxy-Hb 値はガム咀嚼運動により有意に減少した。

#### 3. 1 Hz ガム咀嚼運動時における前頭前野の活動状況

対象とした 22 チャンネル全体の oxy-Hb の平均値および標準偏差は  $-0.073 \pm 0.205$  mM·mm であった。また、1 Hz ガム咀嚼運動により oxy-Hb が増加したチャンネルは、Ch14、Ch17、Ch18 の合計 3 チャンネルであり、その他の 19 チャンネルは減少した。統計学的検討として、1 Hz ガム咀嚼運動時における前頭前野の活動状況を把握するため、安静時およびガム咀嚼時の oxy-Hb

値を Paired t-test を用いてチャンネルごとに比較した。その結果、Ch2-Ch4、Ch6-Ch8、Ch10-Ch13 の 10 チャンネルの oxy-Hb 値はガム咀嚼運動により有意に減少した。

#### 4. 2 Hz ガム咀嚼運動時における前頭前野の活動状況

対象とした 22 チャンネル全体の oxy-Hb の平均値および標準偏差は $-0.013 \pm 0.216$  mM $\cdot$ mm であった。また、2 Hz ガム咀嚼運動により oxy-Hb が増加したチャンネルは、Ch5、Ch9、Ch10、Ch14、Ch15、Ch17-Ch19、Ch22 の合計 9 チャンネルであり、その他の 13 チャンネルは減少した。統計学的検討として、2 Hz ガム咀嚼運動時における前頭前野の活動状況を把握するため、安静時およびガム咀嚼時の oxy-Hb 値を Paired t-test を用いてチャンネルごとに比較した。その結果、Ch5、Ch14、Ch18 の 3 チャンネルの oxy-Hb 値はガム咀嚼運動により有意に増加し、Ch2、Ch3、Ch6-Ch8、Ch11、Ch12 の 7 チャンネルの oxy-Hb 値はガム咀嚼運動により有意に減少した。

#### 5. ガム咀嚼運動時の速度の違いによる前頭前野の活動状況の差異

1 Hz ガム咀嚼運動時と 2 Hz ガム咀嚼運動時の oxy-Hb 変化量を Paired t-test およびボンフェローニ調整を用いて比較した。その結果、2 Hz ガム咀嚼運動時の oxy-Hb 変化量は、1 Hz ガム咀嚼運動時の oxy-Hb 変化量と比較して、Ch8 の 1 チャンネルにおいて統計学的に有意に増加した。

### IV. 考 察

#### 1. 研究方法について

ガム咀嚼運動時の前頭前野における活動状況を、fMRI を用いて測定した報告はこれまでにいくつかある。しかし、fNIRS を用いた研究では、十分に検討がなされていない。そこで、本研究では、ガム咀嚼運動時における前頭前野の基本的な活動状況を探索するため、自由ガム咀嚼運動と咀嚼周期として従来から用いられている 1 Hz に加え、周期が 2 倍となる 2 Hz を課題として設定した。さらに、咀嚼周期の変更が前頭前野の活動性をさらに向上させるか否かを検討することにした。

本研究で使用した fNIRS は、1977 年に Jöbsis が近赤外光を用いて動物の心臓や脳の酸素化状態を非侵襲的に計測することができることを発表して以来、生体組織における血流・酸素代謝モニタ法として研究、開発が進められてきた。その後、1990 年代になり NIRS は非侵襲的で局所脳血流をリアルタイムに測定することが可能であることが報告され、新しい脳機能イメージング法として注目されるようになった。

fNIRS 測定システムは、近赤外光（通常用いられる光は約 700~900nm）が身体の組織に異なる選択反応性を持つ性質を利用した装置で、神経活動の亢進に伴う酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) と還元ヘモグロビン (deoxy-Hb) の濃度変化を測定している。近赤外光は放射された後、皮膚や頭蓋骨を浸透して体内に入り、バナナ状のアーチを描いてプローブから 2~5 cm の距離まで達する間に身体の組織に反射、吸収される。脳で吸収されなかった光の断片は、再び頭皮の表面まで戻ってくるため検出プローブによって検出される。近赤外線光はこのようにして組織の真下に放出され、それぞれのプローブ間で検知された光の差から Hb 濃度を測定している。一般的に、oxy-Hb と doxy-Hb の吸光特性は異なるため、2 種類以上の波長の近赤外光を用いることで濃度変化を測定することが出来る。基本的に Beer-Lambert の原理と同一であるが、生体内では相対的な濃度変化量を測定することになる。fNIRS により測定された oxy-Hb と deoxy-Hb 動態は、fMRI による脳血流動態と一致しており、データの信頼性の高さは多くの研究で実証さ

れている。また、fMRI や PET と比較した場合の fNIRS の利点としては、①安全性の確立した近赤外光は非侵襲的であること、②拘束性が少なく自然な姿勢・環境下で計測が可能であること、③騒音・閉塞感・放射線使用・高磁場がないこと、④被検者に負担が少なく繰り返し測定が容易であること、⑤装置が小型・可搬性があり、安価で維持費用も低廉であること、⑥時間分解能が比較的高い (0.1 秒) こと、⑦長時間の連続記録が可能であることが挙げられる。

プローブの配置と脳の解剖学的部位との対応関係は、頭部の形状に表示された標識をもとにプローブの配置を決定する脳波計測のための国際 10-20 システム基準点を指標とした電極配置法がその代表である。この手法は、長年にわたる脳波計測研究の中で電極位置と脳の解剖学的部位との対応が確認されている。そのため、本研究では、この配置法に従いプローブを配置して、バーチャル・レジストレーション法を用いて各チャンネルと脳の解剖学的部位の対応関係を同定した。バーチャル・レジストレーション法は、MRI や 3D デジタイザーを用いずにチャンネルに対する脳の解剖学的部位 (標準脳座標系) を統計的な処理に基づき推定する方法で、1,000 名の被験者によるレジストレーション結果をベースにしている。また、この方法の測定精度は 1 cm 以下であり、実用上問題のないレベルの空間的推定精度となっている。

fNIRS 測定では、oxy-Hb および deoxy-Hb がデータとして得られるが、本研究では、oxy-Hb を検討することにした。これは、oxy-Hb の変化は常に脳血流の変化と同じで、fNIRS 測定における oxy-Hb は、局所脳血流変化を反映する良い指標となることが動物実験において証明されているためである。

fMRI あるいは fNIRS 測定では、短時間の課題を繰り返し行う multiple-epoch design、もしくは、時間を要する課題を 1 回のみ行う single-epoch design が用いられる。multiple-epoch design は、繰り返した課題から得られたデータを加算平均処理するため、データのばらつき (SD) が小さくなるのが利点として挙げられるものの、神経活動により得られた測定値も小さくなる可能性がある。これに対して single-epoch design は、データを平均処理することがないためデータのばらつき (SD) は大きくなるものの、局所の脳活動により得られた測定値の変化を感度良く検出することが可能になる。本研究では、ガム咀嚼運動を利用して前頭前野の活動を効率良く増加させるための条件を探索することを目的としている。そのため今回は、局所のシグナル変化を高精度で検出することが可能な single-epoch design<sup>34)</sup>を採用することとした。

## 2. 結果について

前頭葉機能検査の一つで、神経心理学の分野で研究や臨床に用いられる言語流暢課題を遂行する際の活動状況について、fNIRS を用いて性差の有無を検討した Herrmann らは、性別による違いは認められなかったと報告している。一方、負の情動を惹起させる課題を実施した際の前頭前野における活動状況について性差の有無を検討した Yang ら、Merumo らは、この刺激に対し、女性は男性と比較して活動が増加することを報告している。これらの報告は、遂行する課題により性差の影響を加味しなければならないことを意味する。したがって、本研究においても、はじめに性差の有無を検討しておく必要があるものと考えた。そこで、ガム咀嚼運動の基本となる被験者任意の自由ガム咀嚼運動について性差の有無を検討した。その結果、得られたデータに性差は認められなかった。そのため、本研究での fNIRS データの分析においては、以後、性差を考慮せずに行うことにした。

自由ガム咀嚼運動を行うことにより、前頭前野のすべての領域において活動は減少傾向を示

すことが明らかになった。また、統計学的に活動が有意に減少した脳部位は、両側の上前頭回、中前頭回および右側の下前頭回であることが明らかになった。次に、1 Hz ガム咀嚼運動を行うことにより、前頭前野の活動が減少傾向を示した 19 チャンネルに相当する脳部位は、前頭前野の中央部に位置する上前頭回と中前頭回であった。また、活動が増加傾向を示した 3 チャンネルに相当する脳部位は、左側の中前頭回および両側の下前頭回であったものの、統計学的には上前頭回および中前頭回での活動が有意に減少することが明らかになった。さらに、2 Hz ガム咀嚼運動を行うことにより、前頭前野の活動が減少した 13 チャンネルに相当する脳部位は、1 Hz ガム咀嚼時と同様に、上前頭回および中前頭回であった。また、活動が増加傾向を示した 9 チャンネルに相当する脳部位は、両側の中前頭回および両側の下前頭回であった。統計学的には活動が有意に減少した脳部位は、上前頭回および中前頭回であり、増加した脳部位は、右側の中前頭回および両側の下前頭回であることが明らかになった。

fMRI を用いてガム咀嚼運動を行った際の前頭前野における活動状況を観察した Onozuka らは、ガム咀嚼により右半側の前頭前野が活動することを報告している。一方、Takada らは、前頭前野背外側部に両側性の活動を認めたと報告している。また、fNIRS を用いて 10 秒間のガム咀嚼運動を行わせた際の前頭前野における活動状況を検討した Narita らは、測定装置は異なるものの Takada らと同様に、両側の前頭前野背外側部に活動を認めたと報告している。本研究では、自由ガム咀嚼および 1 Hz ガム咀嚼運動時には前頭前野の活動は減少傾向を示したものの、2 Hz ガム咀嚼運動において両側の中前頭回および下前頭回を中心に oxy-Hb の増加に伴う脳活動の増加を認めており、Narita ら、Takada らの報告と同様の傾向を示すことが明らかになった。

一方、本研究では同時に上前頭回を中心として活動の減少が観察された。特に、自由ガム咀嚼運動および 1 Hz ガム咀嚼運動により広範囲にわたる減少が認められた。fMRI や fNIRS を用いた先行研究では、脳の活動性の増加だけが報告されているため、活動の減少に関して比較検討することはできないが、今回の結果のように上前頭回での活動の減少が観察された理由として、脳血流循環における自動調節作用の関与が考えられる。脳血流自動調節作用は、脳内の血流量をほぼ一定に保つことにより脳組織の保護に役立っていることが知られている。本研究において測定対象とした前頭前野に分枝する大脳動脈は、前大脳動脈および中大脳動脈であり、前大脳動脈は上前頭回、中前頭回および下前頭回の内側部（前頭前野中心部に相当する）に分枝する。また、中大脳動脈は、顎口腔系の運動を含む身体運動に関連する一次運動野、一次体性感覚野および運動前野だけでなく中前頭回や下前頭回の外側部に分枝する。この脳血流自動調節作用は、咀嚼運動においても維持されることが報告されている。そのため、ガム咀嚼運動を行う際にもこの作用が働き、運動開始に伴い運動野に分枝している中大脳動脈に流入する血流が増加し、その結果として、同じ支配領域である中前頭回および下前頭回外側部の血流も増加する。代償的に上前頭回あるいは中前頭回に分枝する前大脳動脈に流入する血流が減少して、上前頭回での活動の減少に繋がったのではないかと推察する。

ガム咀嚼運動時の咀嚼周期の違いによる前頭前野の活動状況の差異については、その周期が増すことにより、中前頭回において広い範囲で oxy-Hb 変化量の増加が観察された。これは、2 Hz で咀嚼運動を行うことにより、より広い範囲が活性化することを意味している。さらに、1 Hz および 2 Hz での咀嚼運動に伴う oxy-Hb 変化量を比較した結果、oxy-Hb 変化量が有意に増加した脳部位は、2 Hz ガム咀嚼運動時の左側下前頭回 (Ch18) であった。このことから、ガム咀

嚙時の周期を速めることにより、この脳部位が特に活性化することが明らかになった。これは、目的とする行動を遂行するためのプログラミング、あるいは適切な行動の選択などの高次の行動制御が必要となる 2 Hz でのガム咀嚼運動を行うことにより、左側の中前頭回が活性化したことに起因した現象であると推察する。また、左半球の前頭前野は、ある目的を実行するために注意や行動を適切に制御する機能（実行機能）の遂行を担う脳部位である。中でも、中前頭回に相当する背外側前頭前野および前頭極は、前帯状回を介して密な神経連絡をとっており、実行機能の制御だけでなく学習、記憶あるいはワーキングメモリー等に重要な役割を果たすことが報告されている。本研究では、咀嚼周期のみ 1 Hz から 2 Hz に変更した際の前頭前野における活動状況について検討した結果、運動周期を 2 倍にすることにより、高次脳機能に密接にかかわる左側の中前頭回に活動の増加を認めた。したがって、ガム咀嚼運動により前頭前野の活動を増加させるためには、咀嚼周期を増すことが一つの条件になり得ることが示唆された。

#### V. まとめ

本研究では、fNIRS を用いてガム咀嚼運動を行った際の前頭前野全体における基本的な活動状況を把握し、前頭前野の活動を増加させるための条件を探索するために、咀嚼周期を自由、1 Hz および 2 Hz に設定し検討を加え、以下の結論を得た。

1. 自由ガム咀嚼運動を行った際の前頭前野における活動に性差は認められなかった。
2. 自由ガム咀嚼運動により、活動が有意に減少した脳部位は、両側の上前頭回と中前頭回および右側の下前頭回であった。
3. 1 Hz ガム咀嚼運動により、活動が有意に減少した脳部位は、両側の上前頭回および中前頭回であった。
4. 2 Hz ガム咀嚼運動により、活動が有意に減少した脳部位は、両側の上前頭回および中前頭回であった。また、有意に増加した脳部位は、右側の中前頭回および両側の下前頭回であった。
5. ガム咀嚼運動時の運動周期を 1 Hz から 2 Hz に変更することにより、活動が有意に増加した脳部位は、2 Hz ガム咀嚼運動時の左側下前頭回であった。
6. ガム咀嚼運動により前頭前野の活動を増加させるためには、咀嚼周期を増すことが一つの条件になり得ることが示唆された。