

神奈川歯科大学大学院歯学研究科
2014年度博士論文

実験的咬合干渉がガム咀嚼時の
脳賦活に与える影響

2015年3月6日

林 勇大
Yuta Hayashi

神奈川歯科大学大学院歯学研究科
歯科矯正学講座

神奈川歯科大学大学院歯学研究科
2014年度博士論文

実験的咬合干渉がガム咀嚼時の
脳賦活に与える影響

2015年3月6日

林 勇大
Yuta Hayashi

神奈川歯科大学大学院歯学研究科
口腔科学講座
河田俊嗣教授 指導

2014年度 博士論文

実験的咬合干渉がガム咀嚼時の脳賦活に与える影響

口腔科学講座

林 勇大

論文内容要旨

近年、咬合機能不全は高次脳機能、特に大脳辺縁系に作用し全身に影響をおよぼす可能性が示唆されているがその詳しい脳内機構に関する報告は認められない。そこで本研究では、正常咬合を有する成人 11 人(男性 5 人、女性 6 人)に対し、下顎左側第一大臼歯にエレクトロフォーミング法を用いて製作・装着したクラウンによる 200 μ m の実験的咬合干渉付与群(干渉群)と非装着時(コントロール群)のガム咀嚼運動を行った際に及ぼす影響に関し、Visual analog scale(VAS)による感覚的評価と Functional magnetic resonance imaging (fMRI) を用いた脳内賦活部位を検討し、咬合機能不全による脳賦活領域の強度変化と感覚評価とを解析することで、その脳内機構の一端を解明することを目的とした。その結果、VAS による感覚評価では、干渉によるガム咀嚼時の過高感、違和感等と思われる不快感がコントロール群に比べ干渉群で有意に増大した。fMRI を用いたグループ解析の検討では、両群ともに体性感覚運動野、補足運動野、島、小脳が賦活されたことから咬合干渉と高次脳機能解析の実験系として成立していることが示された。また、グループ解析により扁桃体、前帯状回、前頭前野ならびに視床下部の賦活が干渉群で有意に増大した。このことから、咬合機能異常は速やかに入力され不快情動系の発現に密接に関連し、ストレス応答として全身に影響をおよぼす可能性があることが示唆された。

論文審査要旨

近年、咬合機能不全は高次脳機能、特に大脳辺縁系に作用し全身に影響をおよぼす可能性が示唆されているがその詳しい脳内機構に関しての報告は認められない。そこで本研究では、正常咬合を有する成人 11 人(男性 5 人、女性 6 人、平均年齢 28.7 歳)に対し、下顎左側第一大臼歯にエレクトロフォーミング法を用いて製作・装着したクラウンによる 200 μ m の実験的咬合干渉付与群(干渉群)と非装着時(コントロール群)のガム咀嚼運動を行った際に脳活動に及ぼす影響に関し、Visual analog scale(VAS)による感覚的評価と Functional magnetic resonance imaging (fMRI) を用いた脳内賦活部位を検討し、咬合機能不全による脳賦活領域の強度変化と感覚評価とを解析することで、その脳内機構の一端を解明することを目的とした。その結果、VAS による感覚評価では、干渉によるガム咀嚼時の過高感、違和感等と思われる不快感がコントロール群に比べ干渉群で有意に増大した。fMRI を用いたグループ解析の検討では、両群ともに体性感覚運動野、補足運動野、島、小脳が賦活されたことから咬合干渉と高次脳機能解析の実験系として成立していることが示された。また、グループ解析により扁桃体、前帯状回、前頭前野ならびに視床下部の賦活が干渉群で有意に増大した。

審査委員会では、咬合面に固定する干渉用クラウンの製作方法、その厚み、固定方法について質問がなされ、電鍍法であること、そして 200 μ m の厚みに決定した根拠について、クラウンの固定方法、またクラウンの合着による計測困難な患者の存在などについて質疑応答がなされた。また、fMRI による計測における咀嚼運動中のノイズ発生の可能性についても質問が行われ、今回のタスクでは頭部の動きに影響が出ないような咀嚼運動をタスクとしたとのところであった。また、fMRI による脳活動記録の原理について質問し、BOLD 法に関して適切な解答を得ることができた。

本審査委員会は、論文内容および関連事項に関して、上記のような口頭試問を行ったところ十分な回答が得られることを確認した。咬合状態を反映した咀嚼機能は速やかに入力され不快情動系の発現に密接に関連し、ストレス応答として全身に影響をおよぼす可能性があることが示唆されたこの新しい知見は、今後の歯科医療拡大への貢献が期待でき、咬合と脳機能の研究の発展につながるとの結論に至った。そこで、本審査委員会は申請者が博士(臨床歯学)の学位に十分に値するものと認めた。

2015年3月6日

主 査：玉置 勝司

副 査：木本 克彦

副 査：槻木 恵一

緒 言

近年，咬合機能異常が高次脳機能に作用し全身に影響を及ぼす可能性を示唆する報告が散見される^{1, 2)}。実験動物を用いた我々の検討では，ラット上顎両側臼歯部咬合面にワイヤーを固定し人為的に咬合高径を拳上することで実験的咬合干渉を付与すると，血中コルチコステロンとノルエピネフリン濃度が有意に上昇することから慢性ストレス状態を惹起し，さらにその影響は海馬の長期増強を変化させることを明らかにした³⁾。また，サルの上顎臼歯部に金属スプリントを装着した実験的咬合干渉の実験系では，咬合干渉を付与すると速やかに尿中のコルチゾールが有意に上昇し，また3週間後には血清中のコルチゾールとリンパ球数が有意に変化し，さらに咬合性外傷と思われる歯槽部の骨吸収像が見られることから，咬合機能異常は情動ストレスを伴ったブラキシズムを誘発することが明らかとなった^{4, 5)}。

一方，非侵襲的に脳機能を解析できる機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging; fMRI），脳磁界計測法（magnetoencephalography; MEG）ならびに近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy: NIRS）などのニューロイメージング技術の進歩に伴い，歯科領域でもヒトを対象

として口腔領域からの求心性情報が高次脳機能におよぼす影響を解析することが可能となってきた^{1, 2, 6, 7, 8, 9)}。

fMRI は非侵襲的に短時間の繰り返し検査が可能で、高い空間分解能をもっている。この方法は神経細胞の活動を直接計測するのではなく、神経活動変化に伴う二次的・三次的な信号である blood oxygenation level dependent (BOLD) 効果捉えている。BOLD 効果は、1990 年に Ogawa ら¹⁰⁾によって見いだされた現象で、現在の fMRI 計測の基本原理として知られている。

スプリントを用いて下顎後方偏位を再現し、その不正咬合位でのクレンチングと下顎安静位を交互に行うタスクで fMRI を用いて検討したところ、下顎後方位でのクレンチングはコントロールスプリント装着時に比べ VAS による不快感覚が有意に大きくなるとともに、前帯状回および扁桃体が有意に賦活されたことから、下顎の偏位に伴う求心性情報は速やかに大脳辺縁系に作用し情動ストレスを誘発する可能性があることが先行研究によって明らかになっている²⁾。

そこで本研究では、ゴールドエレクトロコーティング法を用いて各被験者に約 200 μ m の均一な厚さになるようクラウンを作成し、非装着時（コントロール群）と下顎左側第一大臼

歯にクラウンを装着することによる実験的咬合干渉付与時
（干渉群）におけるガム咀嚼を行うことで，大脳の各部位に
おける血流動態を検討し，咬合機能異常の脳内機構に及ぼす
影響を検討することを目的とした。

対象および方法

1. 被験者

本研究では、本学の教室医局員 11 人（男性 5 人、女性 6 人、平均年齢 28.7 歳）の健常なボランティアを対象とした。全ての被験者に対しヘルシンキ宣言を遵守し実験開始前にインフォームドコンセント（研究の目的、内容およびリスクなどを詳細に説明）を十分に行い、文書による承諾を得たもののみを対象とした。また、本研究は計測装置を保有し、実際に計測を行った茨城県立こころの医療センター（茨城県笠間市）の倫理委員会の承認（第 52 号）を得て遂行された。

2. ゴールドエレクトロフォーミング法による咬合干渉用下顎左側第一大臼歯クラウンの作成、補綴物の装着

各被験者の下顎歯列弓の印象採得を行い超硬石膏にて模型を作製し、近遠心面を可及的に保存しながら下顎左側第一大臼歯を分割・トリミングし作業模型を作製した。歯冠部模型に導電性専用シルバーラッカー（Wieland Dental & Technik GmbH & Co., KG, Pforzheim, Germany）を塗布し、専用ゴールド液（Wieland Dental & Technik GmbH & Co., KG, Pforzheim, Germany）と光沢剤（Wieland Dental & Technik GmbH & Co., KG, Pforzheim, Germany）に浸水し AGC® Micro（Wieland

Dental & Technik GmbH & Co., KG, Pforzheim, Germany) を用いて最薄の $200\ \mu\text{m}$ に設定し干渉用クラウンを作成した。その後、歯型から取り外し酸浴および平均粒径 $75\ \mu\text{m}$, 2 気圧のペンシル型サンドブラスター (Shofu Inc., Kyoto, Japan) を用いて、ガラスビーズ (Shofu Inc., Kyoto, Japan) を用いてシルバーラッカーを除去し、蒸留水中にて 10 分間の超音波洗浄を行った。完成後、口腔内に装着し咬合紙を用いてコンタクトの位置 3~4 点を描記し、その部位の厚みを計測した。また 1 つのクラウン作製に要した総時間は約 20 時間であった。

3. fMRI による脳機能イメージング

1) Task デザイン

下顎左側第一大臼歯にクラウンを装着した状態を干渉群、装着しない状態をコントロール群とし、それぞれガム咀嚼を行った。ガムは無味無臭ブロック状ガムベース (Lotte Co. Ltd. Saitama, Japan) を用いた。

脳血流測定開始後 32 秒間の安静をとり、その後 32 秒間のガム咀嚼、32 秒間のレスト (ガム咀嚼なしでリラックスした状態) を連続して行い、これを 4 回繰り返し、その平均値を分析に使用した。また順番による影響をなくすため干渉群、コントロール群の順番は全ての被験者においてランダムとし

た。ガム咀嚼はクラウンを装着した左側にて行うよう指示し、コントロールでも同様に行った。また、メトロノームを用いて、1秒1回の一定のリズムにて咀嚼するよう指示した^{6,7,11)}。クラウン装着には仮着材としてベースセメント (Shofu Inc., Kyoto, Japan) を用いた。被験者へのクラウン装着時間は約10分で、被験者1人当たりの計測総時間は約40分であった。

2) 心理的評価

被験者が各 Task 時に、実際どのように不快感を感じていたのかを Visual Analog Scale (VAS)¹²⁾により心理的に評価した。今回使用した VAS では、与えた Task に対し長さ 10cm の直線を引き、その 0cm 端を「全く不快ではない」、10cm 端を「不快で耐えられない」としたとき、どの位置に相当したかを示してもらい数値化した。得られたデータを平均し、t 検定によりデータを統計学的に比較した。

3) 撮像条件

撮像には Discovery MR750 3.0T (General Electric., Fairfield, CT, USA) を用い、BOLD 法により行った。本研究では全脳をカバーするために repetition time (TR) 4000msec, echo time (TE) 45msec, Matrix 64×64, 34 スライス, Voxel size 3.75mm×3.75mm×4mm, Slice thickness 3mm, Gap 0.3mm

で撮像した。なお，被験者には呼吸数測定ベルト，心拍数測定装置も装着させ体調の変化に留意した。

4) 脳機能画像の解析

撮像した画像は，statistical parametric mapping 8 (SPM8) を用い，撮影時に生じた頭部の動きによる位置ずれを補正した。Taskによって有意に賦活が変化した脳部位の同定は Montreal Neurological Institute (MNI) が開発した標準脳¹³⁾を用い，さらに Gaussian kernel による平滑化 (8mm) を実施した。前処理を行ったデータは SPM8 の一般線形モデル¹⁴⁾を用い統計的に分析を行った。

SPM (Statistical Parametric Mapping) は脳賦活試験のデータから有意な血流増加を示した部位を統計学的に導き出し，当該部位を表示することができるソフトウェアで，SPM8 はこのメジャーアップデート版である。以下詳細な解析方法を示す。

i. 撮影タイミング補正 (realignment)

脳機能画像 (厚さ 3 mm/slice) は，脳の前交連と後交連を結ぶ断面で，脳の下方向から上方に向かって連続的に撮像した。また，最下部と最上部で生ずる時間ずれ (TR: 4000 msec) は通法に従って補完した。

ii. 位置ずれ補正 (coregistration)

頭部の動きによるモーションアーチファクトを抑制するために、位置ずれ補正を行った。位置ずれ補正は、脳全体を剛体とみなして画像間の差を最小とするような平行移動 (x , y , z 軸方向) と回転の 6 パラメータを推定し、最初の画像に位置と角度を合わせることによって行った。

iii. 解剖学的標準化 (spatial normalization)

各被験者の画像データを標準脳に合うように変形させ、標準脳に合わせて変換し解剖学的に正規化した。

iv. 空間的平滑化 (spatial smoothing)

fMRI 信号は空間的な広がりがあるため、S/N 比を上げる必要がある。これを解決するため、空間分解能の 2 倍 (6 mm) の半値幅¹⁵⁾を用い、周囲の画素の値を距離に相応して、変換させる“空間的平滑化法”により解析した。

v. 統計解析

BOLD シグナル変化を評価するために画素毎の t 値 (T) を求めた。さらに、これを標準化して Z 値に変換し、この値の空間分布をマッピングした。多重比較は Gaussian random field theory を用いて補正した。

また、各被験者の脳血流量の % 信号変化 (%signal change)

を Microsoft Excel を用いて算出した。(有意水準 $p < 0.05$)

結 果

各被験者の下顎左側第一大臼歯に干渉用クラウンを装着し咬合紙を介在させた状態で咬頭嵌合させ、対合歯である上顎左側第一大臼歯とのコンタクトポイント 3~4 点のそれぞれの厚みを計測したところ、 $200 \pm 8.636 \mu\text{m}$ となりほぼ均一な咬合干渉となるクラウンを作成することができた。(図 1)

コントロール群と干渉群における VAS スコアを検討したところ、有意に干渉群で不快感が増大していた。(図 2)

被験者 11 名の両タスクにおけるグループ解析を行ったところ、前頭前野・体性感覚野・補足運動野・島・扁桃体・小脳の賦活が認められ、干渉群で扁桃体・前帯状回・前頭前野ならびに視床下部に非装着群に比べ有意な賦活が認められた。(図 3, 4)

有意に認められた賦活領域を表にまとめ、それぞれの最大 t 値、またその Talairach 座標における解剖学的領域を表に記した。

脳賦活部位の左右差について最大 t 値により検討したところ、コントロール群では扁桃体 (左側 0.57, 右側 0.37), 島 (左側 6.69, 右側 6.02), 体性感覚野 (左側 8.55, 右側 11.12), 小脳 (左側 13.05, 右側 18.38) となり、干渉群では扁桃体 (左

側 5.93, 右側 4.43), 島 (左側 8.97, 右側 7.33), 体性感覚
野 (左側 10.87, 右側 10.86), 小脳 (右側 11.8, 左側 14.92)
となり, 両群とも賦活に有意な左右差は認められなかった。

考 察

近年，不適切な下顎位や不正咬合にともなう口腔感覚の異常な入力は，速やかに求心性情報として情動ストレスと密接に関連する脳部位を賦活化させ，VAS による不快な感覚情報と一致することから，全身機能にもその影響をおよぼす可能性のあることが明らかになりつつある^{1,2)}。実験動物をもちいた我々の研究でも，実験的咬合干渉による咬合機能異常は，血清中のストレスホルモンを上昇させ，さらに海馬機能の一つの指標と考えられている Long term potentiation にも影響をおよぼすことが明らかとなった³⁾。そこで本研究では，下顎左側第一大臼歯に 200 μ m の実験的干渉用クラウンを製作・装着してガム咀嚼を行い，3.0 テスラ MRI を用いて求心性情報の入力変化に伴う脳内機構の応答変化の詳細を解明することを目的に行った。

一般に歯科臨床における最終補綴物は，約 100～200 μ m 過高に作成され，チェアサイドにて患者の主観に基づいて調整される¹⁶⁾。そこで本研究では，実験的干渉用クラウンをゴールドエレクトロフォーミング法を用いて約 200 μ m の均一な厚みとなる咬合干渉用クラウンを作製することとした。ゴールドエレクトロフォーミング法は，1960 年代に Rogers O.W.

により開発された方法で，現在では亜鉛酸塩水をベースとした純金溶液を使用し母型上に純金を析出させるため精度が高く製作過程も簡便なことから本法を用いて干渉用クラウンを作製した¹⁷⁾。用いられた干渉用クラウンの厚みを計測したところ $200\ \mu\text{m} \pm 8.636\ \mu\text{m}$ であり，ほぼ均一なクラウンが作成できたものと考えられた。

被験歯は，fNIRS による我々の先行研究から，同じ振動刺激に対し他の歯種に比べ第一大臼歯からの入力有意に体性感覚野を賦活させたこと⁹⁾，また，Shortened dental arch(SDA)と complete dental arch(CDA)のスプリントを用いてクレンチングさせた場合，CDAのほうがSDAに比べ有意に大脳の血流量が上昇した¹⁹⁾ことなどから，実験的干渉実験の脳内マッピングを行う上で計測に有利であると考えられたことから下顎左側第一大臼歯を選択した。

本研究では，両群でこれまでのガム咀嚼をタスクとしたヒト脳機能イメージング研究の報告同様^{6, 7, 19)}体性感覚野・補足運動野・島ならびに小脳での賦活が認められたことからガム咀嚼を被験運動とした咬合干渉の実験系として成立していることが確認できた。咀嚼運動は，口腔から体性感覚野へ感覚情報が入力され，その情報が運動前野や補足運動野などを

含む運動連合野を經由し、運動の遂行に必須である運動野が賦活化するものと考えられる^{6,7,19)}。また、前頭前野は単純な運動の発現や制御ではなく、目的とする行動を遂行するためのプログラミングや適切な行動や選択などの高次の行動制御にかかわっている²⁰⁾。本研究では、干渉を付与することにより口腔からの求心性情報の入力が増加し、通常の顎運動が困難となり、咀嚼運動の遂行に当たり機能的要求が増加したと考えられた。その結果、体性感覚野での運動の計画・準備・遂行に関連して複雑な運動を実行するにあたり、過去の記憶に照らして活動すると考えられている補足運動野においても賦活が増強する傾向がみられたと考えられた²¹⁾。さらに、口腔から補足運動野、体性感覚野への情報入力が増加したことで、その統合・制御部位である前頭前野の賦活が有意に増大したものと考えられた。

情動中枢の扁桃体は、快・不快情報を選別し、その情報は視床下部、中脳中心灰白質に投射され情動反応として生体に現れる^{22,23)}。その扁桃体の上位制御中枢として大脳連合野、特に前頭前野がある。本研究では、咬合干渉が引き起こす上記の前頭前野の賦活量上昇による扁桃体への情報入力の上昇及び、咬合干渉による求心性の不快情報入力により干渉群で

有意に扁桃体の賦活が増強されたと考えられた。さらに、扁桃体と双方向性に密接な繊維連絡があり情動・認知・記憶に関して重要な働きがあると考えられている帯状回、特に痛みに対しての情動の喚起、反応の選択ならびにその予知と回避に関する学習に関与していると考えられている前帯状回²⁴⁾において、扁桃体と同様に咬合干渉群において有意に賦活の増加がみられた。したがって、前帯状回は扁桃体と同様、口腔内からの求心性情報を統合し、不快情動の評価やその制御に大きな役割をはたしているものと考えられた。

扁桃体の下位に位置し、情動反応に重要な役割を果たす視床下部は、これまでの口腔機能変化に伴う脳内マッピング研究においてその賦活を計測した報告は認められない。これまでの我々の研究でも、個人解析では視床下部付近での賦活が認められることもあったが、グループ解析では有意な差は認められず、また1.5テスラMRI機器の空間分解能での検討には限界があった²⁾。そこで本研究では、3テスラMRI機器を使用し検討を行ったところ、はじめて干渉群のグループ解析で有意に視床下部での賦活が増強されることを明らかにした。視床下部は自律神経系・内分泌系・体性神経系の調節中枢で、生体のストレス応答を制御している²⁵⁾。咬合干渉が引き起こ

す，扁桃体の賦活量の上昇による視床下部への情報出力の増加は，自律神経系・内分泌系・体性神経系に作用し情動表出に大きな影響を与えるものと考えられる。本研究では，扁桃体とともに視床下部での賦活が認められたことは口腔内での不適切な非可逆的咬合処置に伴う顎位の偏位や咬合干渉は，情動反応を伴う生体のストレス応答を惹起し，自律神経系や内分泌系に作用し全身に悪影響を及ぼしうる可能性を示唆しているものと考えられた。

結 論

本研究の結果から，咬合干渉による口腔機能異常は，口腔感覚や咀嚼運動に影響を及ぼすだけでなく，その不快感により扁桃体，前帯状回を中心とする情動領域を賦活化させ，ストレス応答中枢である視床下部の賦活上昇を引き起こすことが明らかになった。それらの情動領域の賦活の変化は心理的評価とも一致したことから，不適切な補綴治療や矯正治療などによる非可逆的咬合治療は慢性ストレスを惹起し全身に影響をおよぼす可能性が示唆された。これまでの歯科臨床の治療ゴールは，患者の主観によるものであり，何ら客観的指標を示せていなかったことから，今後ニューロイメーjing技術の一つの指標とした新しい診断学や治療学の確立を早急に構築する必要があると考えられる。

謝 辞

本論文を作成するにあたり、終始御懇篤なる御指導および御高閲を承りました本学口腔科学講座 河田俊嗣教授に心より深謝の意を表します。

文 献

1. Otsuka T, Saruta J, Greven M, Ono Y, Sasaguri K and Sato S. Effect of orthodontic reconstruction on brain activity in a patient with masticatory dysfunction. *J Stomat Occ Med* **4**(2): 76-81, 2011.
2. Otsuka T, Watanabe K, Hirano Y, Kubo K, Miyake S, Sato S and Sasaguri K. Effects of mandibular deviation on brain activation during clenching: an fMRI preliminary study. *Cranio* **27**(2): 88-93, 2009.
3. Kato K, Ono Y, Kubo KY, Sasaguri K, Watanabe K, Onozuka M and Sato S. Occlusal disharmony suppresses long-term potentiation in the rat hippocampal CA1 region. *International J Stomat Occ Med* **3**(2): 71-75, 2010.
4. Budtz-Jørgensen E. Bruxism and trauma from occlusion. An experimental model in Macaca monkeys. *J Clin Periodontology* **7**:149-162, 1980.
5. Budtz-Jørgensen E. Occlusal dysfunction and stress. An experimental study in Macaque monkeys. *J Oral Rehabil* **8**: 1-9, 1981.
6. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M,

- Nishiyama K. Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res* **81**(11): 743-746, 2002.
7. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K. Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res* **82**(8): 657-660, 2003.
8. Otsuka T, Dan H, Dan I, Sase M, Sano T, Tsuzuki D, Fujita A, Sasaguri K, Okada N, Kusama M, Jinbu Y, Watanabe E. Effect of local anesthesia on trigeminal somatosensory-evoked magnetic fields. *J Dent Res* **91**(12):1196-201, 2012.
9. Shimazaki T, Otsuka T, Akimoto S, Kubo KY, Sato S, Sasaguri K. Comparison of brain activation via tooth stimulation. *J Dent Res* **91**(8): 759-763, 2012.
10. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**:9868-9872, 1990.
11. Suzuki M, Ishiyama I, Takiguchi T, Ishikawa H,

- Suzuki Y, Sato Y. Effects of gum hardness on the response of common carotid blood flow volume, oxygen uptake, heart rate and blood pressure to gum-chewing. *J Mastica Health Sci* **4**:9-20, 1994.
12. Benedetti F, Bernasconi A, Pontiggia A. Depression and neurological disorders. *Curr Opin Psychiatry* **19**:14-18, 2006.
13. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomog* **18**:192-205, 1994.
14. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* **2**:189-210, 1995.
15. Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* **35**: 346-355, 1996.
16. Matsushita K. A Study on Occlusal Accuracy of Cast Crown : The Changes of Occlusal Height of Full Cast

- Crown by the Fabrication Steps. The journal of the Japan Prosthodontic Society, **26**(2): 250-266, 1982.
17. Nishizaki H, Kawashima I, Sanda S, Tabata K, Eto T, Kon H and Okazaki J. Improved inner crown form in an electroformed telescope denture for the protection of abutment teeth. J Osaka Dent Univ **44**(1): 1-7, 2010.
 18. Miyamoto I, Yoshida K, Bessho K. Shortened dental arch and cerebral regional blood volume: Experimental pilot study with optical topography. Cranio **27**: 94-100, 2009.
 19. Takada T, Miyamoto T. A fronto-parietal network for chewing of gum: a study on human subjects with functional magnetic resonance imaging. Neuroscience letters **360**: 137-140, 2004.
 20. Goto K, Hoshi Y, Sata M, Kawahara M, Takahashi M, Murohashi H. Role of the prefrontal cortex in the cognitive control of reaching movements: near-infrared spectroscopy study. J Biomed Opt **16**(12):127003, 2011.
 21. Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas.

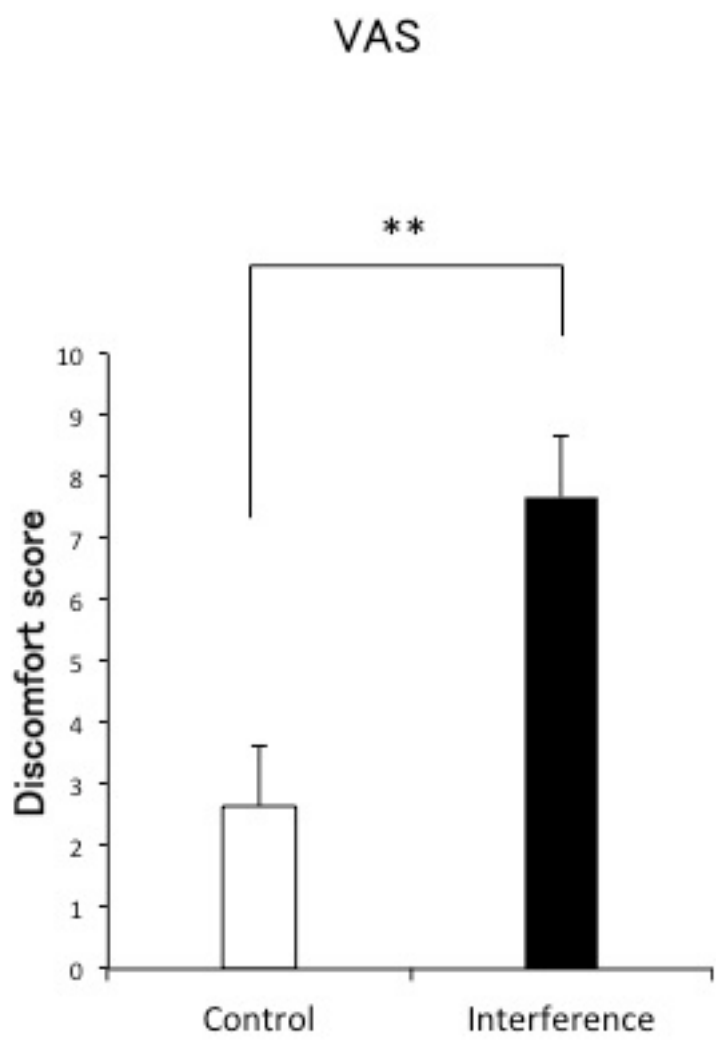
- Nat Rev Neurosci **9**: 856-869, 2008.
22. Buijs RM, Van Eden CG. The integration of stress by the hypothalamus, amygdala and prefrontal cortex: balance between the autonomic nervous system and the neuroendocrine system. Prog Brain Res **126**:117-132, 2000.
23. Drabant EM, Kuo JR, Ramel W, Blechert J, Edge MD, Cooper JR, Goldin PR, Hariri AR, Gross JJ. Experiential, autonomic, and neural responses during threat anticipation vary as a function of threat intensity and neuroticism. Neuroimage **55**(1):401-410, 2011.
24. Allan JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P. The anterior cingulate cortex. The evaluation of an interface between emotion and cognition. Ann NY Acad Sci, **935**:107-117, 2001.
25. Austin AW, Wissmann T, von Kanel R. Stress and hemostasis: an update, Semin Thromb Hemost **39**(8):902-12, 2013.

図 1



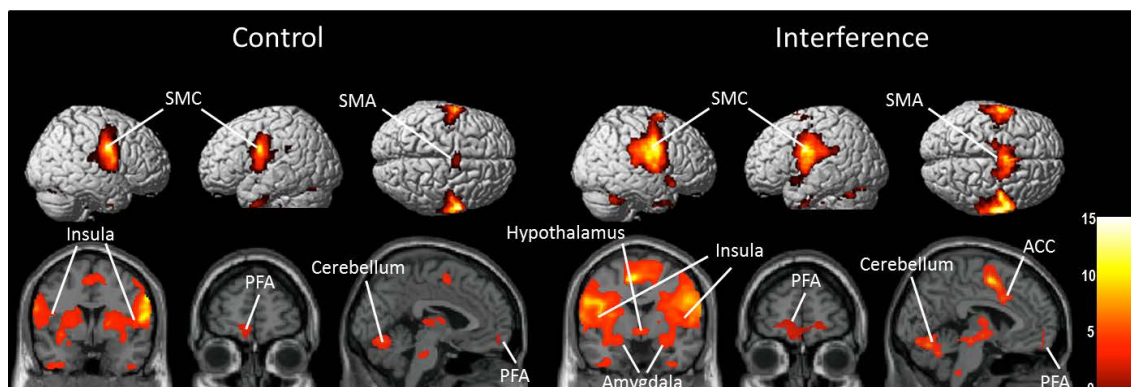
下顎左側第一大臼歯の咬合干渉部位を咬合紙にて印記し，点線にて囲んだ。

図 2



コントロール群（白），干渉群（黒）のガム咀嚼時のVAS値。
** $p < 0.05$

図 3



コントロール群，干渉群の脳賦活部位を示している。

Amygdala:扁桃体

ACC: Anterior cingulate cortex: 前帯状回

Hypothalamus:視床下部

Insula:島

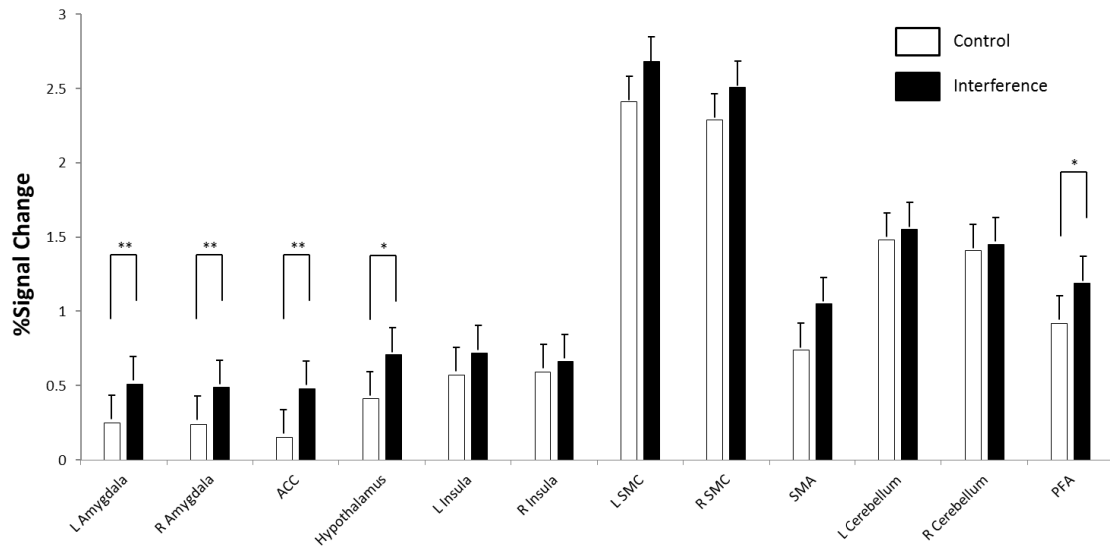
SMC: Sensorimotor cortex:体性感覚野

SMA: Supplementary motor area:補足運動野

Cerebellum:小脳

PFA: Prefrontal area:前頭前野

図 4



コントロール群（白）と干渉群（黒）の fMRI シグナルの増加量を示している。データは平均値±SEで示している。 $*p < 0.01$, $**p < 0.05$

表

	Region of Activation	L/R	BA	Maximal t Value	Talairach Coordinates of Max-voxel		
					x	y	z
Control	Amygdala	L		0.57	-20	2	-22
		R		0.37	22	2	-22
	ACC			0.59	-2	14	26
	Hypothalamus			1.54	-2	-2	-6
	Insula	L	13	6.69	-34	2	-6
		R		6.02	42	0	0
	Sensorimotor cortex	L	3,4	8.55	-62	-2	16
		R		11.12	62	0	24
	Supplementary motor area		6	5.75	6	-2	56
	Cerebellum	L		13.05	-16	-60	-22
		R		12.09	22	-60	-24
	Prefrontal area		10,46	2.42	36	48	16
1st molar	Amygdala	L		5.93	-20	-8	-14
		R		4.43	30	-6	-14
	ACC			6.86	6	10	42
	Hypothalamus			4.3	2	-2	-6
	Insula	L	13	8.97	-42	-4	18
		R		7.33	44	-6	22
	Sensorimotor cortex	L	3,4	10.87	-54	-4	28
		R		10.86	54	-2	28
	Supplementary motor area		6	10.41	-8	0	52
	Cerebellum	L		11.8	-14	-60	-22
		R		12.6	20	-60	-28
	Prefrontal area		10,46	4.24	-40	40	20

各々の賦活領域の最大 t 値，またその Talairach 座標における解剖学的領域を示している