

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：32703

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24792118

研究課題名(和文)咬合異常による脳内ストレス回路の賦活化と回復機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the recovery mechanism from stress response in the brain caused by malocclusion.

研究代表者

大塚 剛郎 (OTSUKA, TAKERO)

神奈川歯科大学・歯学研究科(研究院)・助教

研究者番号：40516754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの研究により咬合異常は脳において扁桃体をはじめとする辺縁系や前頭前野など、ストレスや情動と密接に関わる脳部位が賦活されることが機能的磁気共鳴画像法による研究により報告してきたが、今回の研究で比較的撮像操作が容易で臨床向きである近赤外線分光法を用いて、咬合位常時のストレス反応を脳の前頭前野に着目することで客観的に計測が可能なることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Our previous functional magnetic resonance imaging (fMRI) study have suggested that malocclusion affects the emotional state of brain regions, such a limbic area or prefrontal cortex (PFC). In this experiment, functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) of the PFC could be used to objectively evaluate the occlusal condition. Because the fNIRS device is easier to control than other neuroimaging methods, it is more suitable for evaluating the occlusal condition in clinical settings.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：ニューロイメージング 不正咬合 ストレス fMRI NIRS

1. 研究開始当初の背景

社会構造の急激な変化に伴い、人々は計り知れないストレス環境下にあり、若齢者から高齢者に至るまで統合失調症、うつ病、不定愁訴などの精神疾患が急増し、そのための対策が求められている。また、厚生労働省の先進医療に指定された光トポグラフィー検査により、うつ病や統合失調症の診断が行える可能性が出てきており、現在注目されている。

近年、実験動物を用いた研究によって、咬合支持の喪失や咬合高径の変化あるいは咬合干渉の付与によって、その全身に及ぼす影響として、尿中コルチゾール量や血中コルチコステロン濃度が増加し、また脳内ではドーパミン放出量が増大することなどが明らかにされている。これらのことは、咬合障害や咬合不全が高次脳および全身に対してストレス状態を惹起する可能性があることを示しており、咬合不全が免疫系、神経系に重大な影響を与えうる可能性を意味するものである。一方、臨床的には、咬合不全を主訴として来院する症例には、咬合高径の低下や上顎前歯の過度の舌側傾斜による下顎の後方偏位を伴っている症例が散見される。下顎の後方偏位によるトラブルの一部は、下顎頭により本来負荷を受けるべきでは無い関節円板後部結合組織の圧迫に起因することが考えられており、近年、下顎の後方偏位により大脳では「扁桃体をはじめとする辺縁系」や「前頭前野」など、ストレスや情動と密接に関わる脳部位が賦活されることが機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) によるヒトを対象にした研究により報告されている。

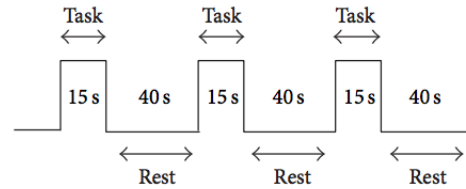
2. 研究の目的

本研究では、比較的撮像操作が容易でより臨床向きである近赤外線分光法 (NIRS) を用いて、下顎の後方偏位時にストレス反応と密接に関わる大脳の 前頭前野背内側部 (adMPFC) の賦活に着目し、顎偏位を伴う咬合不全時のストレス状態を脳活動状態より客観的に評価することができないか検討し、咬合機能が悪化した際に起こる不快感の状態を非侵襲的脳機能計測技術 (光トポグラフィー) を用いて神経科学的に解明し、脳の高次機能ネットワークの視点から咬合不全による脳のストレス関連ネットワークに対する、咬合医療の意義を社会に広くアピールすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、研究の主旨および内容について説明をして同意を得られた健康ボランティア 12 人を被験者とした。NIRS 計測装置を各被験者の前頭部に装着し不正咬合モデルとしての下顎が後方に偏位した状態で保持されるように製作した上顎歯列スプリントを装着して、下顎安静位で 40 秒間下顎を保持すること、次いでスプリントで後方に誘導された顎位でのクレンチングを 15 秒間おこなうことをタスクとして 3 サイクル行った。同様のタスクデザインで下顎の位置が通常

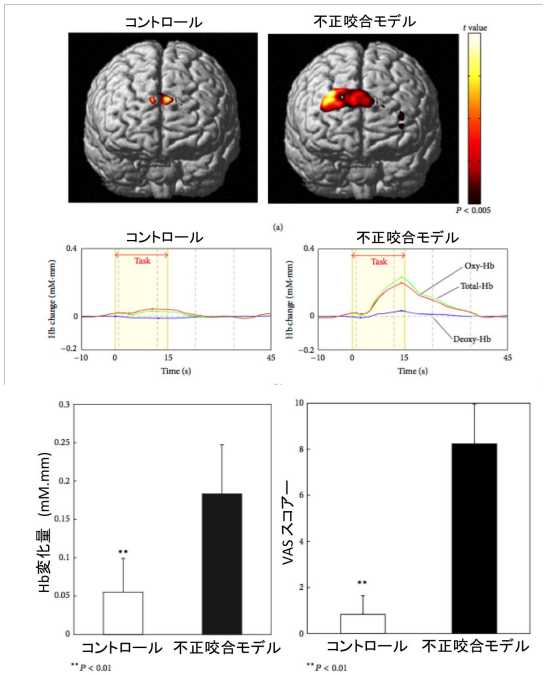
時と変化しないコントロールスプリント装着時の前頭前野における脳活動も計測した。



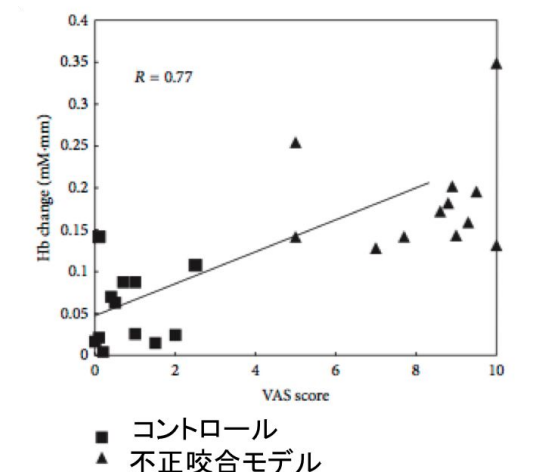
実験終了後に、各スプリントの不快感を Visual Analog Scale (VAS) にて評価した。

4. 研究成果

前頭前野背内側部 (adMPFC) における脳活動強度を算出したところ、不正咬合モデル時に有意 ($P < 0.01$) な脳活動の増強を認めた。



adMPFCにおける脳賦活強度とVASによる不快感の測定結果の相関関係においては正の相関 ($r=0.77$) が認められた。



これらの結果を併せて考えると、下顎の後方偏位はストレス状態を惹起している可能性が示唆され、fMRI 法を用いた先行研究の結果と一致した。NIRS 装置は他の脳機能画像法と比較して、計測の容易さや装置自体の可動性

も有するためチェアサイドにおいても使用可能であり、咬合不全におけるストレス状態の客観的評価に関する臨床応用が将来的に期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計8件)

Okada N, Sasaguri K, Otsuka T, Fujita A, Ito H, Noguchi T, Jinbu Y, Kusama M: Effect of articulatory rehabilitation after oral cancer surgery on higher brain activation. International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 査読有, 2014, 43(8): 933-940, DOI: 10.1016/j.ijom.2014.02.013.

Sasaguri K, Otsuka T, Tsunashima H, Shimazaki T, Kubo KY, Onozuka M: Influence of restoration adjustments on prefrontal blood flow A simplified NIRS preliminary study. International Journal of stomatology & occlusion medicine, 査読有, 2015, 8: 22-28, DOI: 10.1007/s12548-015-0122-x

Kobayashi K, Maehata Y, Okada Y, Kusubata M, Hattori S, Tanaka K, Miyamoto C, Yoshino F, Yoshida A, Tokutomi F, Wada-Takahashi S, Komatsu T, Otsuka T, Takahashi SS, Lee MC: Medical-grade collagen peptide in injectables provides antioxidant protection. Pharmaceutical Development and Technology, 査読有, 2015, 20(2):219-226, DOI: 10.3109/10837450.2013.860547.

Reichardt G, Miyakawa Y, Otsuka T, Sato S: The mandibular response to occlusal relief using a flat guidance splint. Int J Stomatol Occlusion Med, 査読有, 2013, 6, 134-139, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+mandibular+response+to+occlusal+relief+using+a+flat+guidance+splint>

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, 査読有, 2012, 91:1191-1201, DOI:10.1177/0022034512462398.

Yoshino F, Yoshida A, Okada E, Okada Y, Maehata Y, Miyamoto C, Kishimoto S, Otsuka T, Nishimura T, Lee MC. Dental resin curing blue light induced oxidative stress with

reactive oxygen species production. J Photochem Photobiol B, 査読有, 2012, 3, 114, 73-78, DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2012.05.012.

Shimazaki T, Otsuka T*, Akimoto S, Kubo KY, Sato S, Sasaguri K. Comparison of brain activation via tooth stimulation. J Dent Res, 査読有, 2012, 91:759-763 DOI: 10.1177/0022034512450880.

田口 千穂, 大塚 剛郎, 高橋 豪, 島崎 盾詩, 笹栗 健一, 秋本 進, 佐藤 貞雄 片側咬合挙上時における前頭前野の賦活様相近赤外線分光法による検討, 神奈川歯学, 査読有, 47(1), 2012, 6-14, <http://search.jamas.or.jp/index.php>

[学会発表](計28件)

K. Sasaguri, T. Otsuka, T. Kawata: The Effects of Occlusal Interference on Brain Activation by fMRI. 93rd General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, Boston, USA, 2015. 3. 11-14.

李 昌一, 齊田牧子, 小林杏, 大塚剛郎, 小松知子, 櫻井 孝, 三宅 実, Harold M. Swartz: 簡易な ESR 法による放射線被曝線量測定法の確立のための基礎的研究とヒトへの応用 - 第 3 報 - . 第 3 回災害医療歯科学術研究報告会, 横須賀, 2014.12.7.

李昌一, 小松知子, 大塚剛郎, 河田俊嗣: 大規模災害時における口腔ケアの客観的評価法の確立 - 第 3 報 - . 第 3 回災害医療歯科学術研究報告会, 横須賀, 2014.12.7.

岩田敏男, 小泉創, 大塚剛郎, 三宅真次郎, 笹栗健一, 小田博雄, 河田俊嗣: 下顎頭骨腫切除手術後に開咬を呈した成人症例. 第 49 回神奈川歯科大学学会総会, 横須賀, 2014.11.29.

小田博雄, 小泉創, 大塚剛郎, 岩田敏男, 河田俊嗣: 外科的矯正治療患者の幼少期の顎顔面頭蓋を顧みる. 第 145 回神奈川歯科大学学会例会, 広島, 2014.10.25.

大塚剛郎, 笹栗健一, 神部芳則, 檀一平太, 小田博雄, 岩田敏男, 河田俊嗣: 下歯槽神経麻痺患者の麻痺状態の客観的評価法: 脳磁図による検討. 第 73 回 日本矯正歯科学会, 千葉, 2014.10.20-22.

小田博雄, 石渡麻美, 矢島佐代, 小泉創, 大塚剛郎, 岩田敏男, 河田俊嗣: Cross elastic による下顎歯列弓側方拡大法について. 第 73 回 日本矯正歯科学会, 千葉, 2014.10.20-22.

T. Otsuka, K. Sasaguri, T. Kawata: Tooth contact and brain function. 90th congress of the european orthodontic society, Warsaw, Poland, 2014. 6. 18-21.

岩田敏男, 矢島佐代, 小泉創, 大塚剛郎, 三宅真次郎, 小田博雄, 河田俊嗣: 神奈川歯科大学附属病院矯正歯科における唇顎口蓋裂患者に関する実態調査. 第 38 回日本口蓋裂学会, 札幌, 2014.5.29-30.

李昌一, 齊田牧子, 小林杏, 吉田彩佳, 大塚剛郎, 小松知子, 櫻井孝, 三宅実, Harold M. Swartz, 吉野文彦: 簡易な ESR 法による放射線被曝線量測定法の確立のための基礎的研究とヒトへの応用 第 2 報. 第二回災害医療歯科学研究報告会, 横須賀, 2014.2.15.

大塚剛郎, 小松知子, 河田俊嗣, 李昌一: 大規模災害時における口腔ケアの客観的評価法の確立. 第二回災害医療歯科学研究報告会, 横須賀, 2014.2.15.

大塚剛郎, 笹栗健一, 神部芳則, 草間幹夫, 河田俊嗣: 下歯槽神経麻痺患者の麻痺状態の客観的評価法: 脳磁図による検討. 第 143 回神奈川歯科大学学会例会, 横須賀, 2014.1.9.

大塚剛郎, 神部芳則, 草間幹夫, 笹栗健一, 秋本進, 河田俊嗣: 脳磁図による下歯槽神経機能障害とその回復過程の客観的評価. 第 72 回日本矯正歯科学会, 松本, 2013.10.7-9.

林勇大, 大塚剛郎, 笹栗健一, 河田俊嗣: 実験的咬合干渉の有無による脳賦活状態の検討. 第 72 回日本矯正歯科学会, 松本, 2013.10.7-9.

山崎隆一, 大塚剛郎, 島崎盾詩, 林勇大, 笹栗健一, 河田俊嗣: 下顎後方偏位時における前頭前野の賦活近赤外線分光法による検討. 第 72 回日本矯正歯科学会, 松本, 2013.10.7-9.

Otsuka T, Dan H, Dan I, Sase M, Sano T, Tsuzuki D, Fujita A, Okada N, Watanabe E, Kusama M, Sasaguri K, Jinbu Y: Effect of local anesthesia on trigeminal somatosensory-evoked magnetic fields. FDI Annual World Dental Congress, Istanbul, 2013.8.28-31.

大塚剛郎, 神部芳則, 草間幹夫, 笹栗健一, 秋本進, 河田俊嗣: 脳磁図による下歯槽神経機能障害の客観的評価. 第 72 回東京矯正歯科学会学術大会, 東京, 2013.7.18

林勇大, 大塚剛郎, 丹羽政美, 笹栗健一, 秋本進, 河田俊嗣: 実験的咬合干渉の有無による脳賦活状態の検討. 第 36 回日本神経科学大会, 京都, 2013.06.20-23.

小松知子, 大塚剛郎, 高野知子, 宮城敦, 李昌一: 歯周病における唾液中活性酸素の作用 -Down 症候群患者における検討-. 日本老年歯科医学会第 24 回学術大会, 大阪, 2013.6.4-7.

大塚剛郎, 小松知子, 李昌一: 大規模災害時における口腔ケアの客観的評価法の確立. 第 1 回 災害医療歯科学研究報告会, 横須賀, 2013.3.31.

②Takero Otsuka, Haruka Dan, Ippeita Dan, Miwako Sase, Toshifumi Sano, Daisuke Tsuzuki, Akifumi Fujita, Naruo Okada, Eiju Watanabe, Mikio Kusama, Kenichi Sasaguri, Yoshinori Jinbu: Effect of local anesthesia on trigeminal somatosensory-evoked magnetic fields. IADR Annual Meeting, Seattle Wash, USA, 2013, 3.20-23

②大塚剛郎, 神部芳則, 草間幹夫, 笹栗健一, 秋本進: 脳磁図による下歯槽機能障害の客観的評価. 第 140 回神奈川歯科大学学会例会, 横須賀, 2013.1.10

③林勇大, 大塚剛郎, 山崎隆一, 笹栗健一, 秋本進: 実験的咬合干渉の有無による脳賦活状態の検討. 第 139 回神奈川歯科大学学会例会, 横須賀, 2012.10.11

④大塚剛郎, 佐瀬美和子, 神部芳則, 笹栗健一, 岡田成生, 檀はるか, 渡辺英寿, 佐野俊文, 續木大介, 檀一平太, 草間幹夫: 脳磁図による下歯槽神経機能障害の客観的評価. 第 35 回 神経科学大会, 名古屋, 2012.9.18-21

⑤ Tateshi Shimazaki, Takero Otsuka, Kenichi Sasaguri, Sadao Sato: Tooth Contact and Brain Activity. IJC-MEAW, Kanagawa Japan, 2012,9,15-17

⑥大塚剛郎, 檀はるか, 檀一平太, 佐瀬美和子, 佐野俊文, 續木大介, 笹栗健一, 岡田成生, 渡辺英寿 3) 神部芳則, 草間幹夫: 脳磁図による下歯槽神経機能障害の客観的評価. 第 11 回自治医科大学シンポジウム, 自治医大, 2012.8.31

⑦島崎盾詩, 大塚剛郎, 笹栗健一, 秋本進: 歯の刺激に伴う大脳皮質賦活の歯種における比較. 第 71 回東京矯正歯科学会学術大会, 東京, 2012.7.12

⑳Tateshi Shimazaki, Takero Otsuka, Sadao Sato, Kenichi Sasaguri: Cortical Activation Resulting from Different Tooth Stimulation Measured by NIRS. ICME CME 2012 Conference, Kobe, Japan. 2012,7,1-4

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大塚剛郎 (OTSUKA Takero)

神奈川歯科大学大学院口腔科学講座歯科

矯正学・助教

研究者番号：40516754