

## 口腔機能の障害は脳機能活動にどのように現れるか

小林 琢也, 近藤 尚知

岩手医科大学歯学部補綴・インプラント学講座

(主任: 近藤 尚知 教授)

(受付: 2014年9月8日)

(受理: 2014年12月17日)

### はじめに

わが国は、世界に類をみない超高齢社会を迎えており、疾病構造の変化、医療技術の進歩などにより、医療に求められるものも多様化が進んでいる。高齢者数の増加に伴い、認知症や寝たきりの患者も多くなる中で、健康寿命の延長を図るためには、多職種連携による適切な口腔機能の維持と改善が重要であることが指摘されている。その背景には、世界保健機構 (WHO) とアメリカ国立老化研究所 (NIA) が、歯の喪失をアルツハイマー疾患のリスクファクターの一つとして挙げていることがある<sup>1, 2)</sup>。高齢者の現在歯数や咀嚼能力、口腔の状態が身体の状態を反映しており、高齢者を対象とした疫学調査から、咀嚼能力と高次脳機能との関連<sup>3-5)</sup>や、歯の喪失と認知症との関連が報告されている。また、適切な咀嚼機能は「神経系-内分泌系-免疫系の相互作用」を介して、脳の高次機能にも影響を及ぼしていることも明らかにされてきている<sup>6)</sup>。したがって、咬合・咀嚼機能の維持・回復は、高齢者の生命予後と関連

し、生活機能の向上や意欲の増進などに役割を果たす。しかし、口腔が中枢神経系を介して全身に及ぼす影響に関する研究の歴史はまだ浅い。動物実験による咀嚼をはじめとする顎口腔機能の脳の活動記録<sup>7, 8)</sup>にはじまり、1990年代からは、ヒト脳活動の可視化が可能となり、口腔領域の研究でも脳マッピング法による検討<sup>9-11)</sup>が進められている。ここでは、我々の行ってきた口腔と脳機能に関する研究の流れと、近年注目している「口腔機能障害は脳機能にどのように現れるか」についての知見を中心に紹介する。

### 1. 咀嚼と学習記憶

「よく咬んで食べれば頭が良くなる」、「よく咬めば呆けない」などのフレーズは、誰もが一度は耳にした言葉ではないだろうか。咀嚼と脳機能との関係は古くから関心がよせられている。神田<sup>12)</sup>は、56年前の1958年に小学4年生の児童120名を2つのクラスに分け、一口の食物を30回嚙んで食べるように指導したクラスと、従来通り咀嚼をさせたクラスと知能指数を

Relation between oral cavity function disorder and the brain function activity

Takuya KOBAYASHI, Hisatomo KONDO

Department of Prosthodontics and Oral Implantology, School of Dentistry, Iwate Medical University

(Chief: Prof. Hisatomo KONDO)

1-3-27, Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

比較したところ、従来通り咀嚼させたクラスでは3年間知能指数の向上は認められなかったのに対し、よく噛むように指導したクラスの方は知能指数が高くなったとしている。1988年に船越<sup>13)</sup>は、6ヶ月間にわたり硬食の給食を食べた幼稚園児の方が、普通食の給食を食べた幼稚園児より短期記憶力が向上することを報告しており、咀嚼と脳は密接に関係し、学習記憶に影響を及ぼすことを示唆している。発育過程における咀嚼の重要性は随分前から注目されていた。

## 2. 歯の喪失と脳機能活動

### 1) 疫学的調査から

口腔内に障害が生じた場合の脳への影響については、1991年の「痴呆度が高度になるに従い残存歯数が減少する」と結論した沖本ら<sup>14)</sup>による報告が端緒を開き、その後メタ解析を行った

Kondoら<sup>2)</sup>は、心理的・身体的な不活発、頭部外傷、低学歴とともに歯の喪失をアルツハイマー型認知症の危険因子と結論づけた。Kimら<sup>15)</sup>は65歳以上の高齢者686名について現在歯数の減少と認知症との関連を報告し、Stewartら<sup>16)</sup>は65歳以上の高齢者1,569名において無歯顎と認知機能低下の関連を報告している。西村ら<sup>17)</sup>は、65歳以上の高齢者を対象として、アルツハイマー型の認知症と保有する歯数との関連有意差をMRI、歯科検診、認知機能検査(MMSE: Mini Mental State Examination)を活用して調査分析した結果、20歯以上保有する高齢者と比べて20歯未満の高齢者は、軽度認知症、認知症の疑いのある頻度が高く、海馬周辺の萎縮が観察され、保有歯数と認知症の間に強い相関が認められたことを報告している。これらの疫学的調査は、歯の喪失による口腔機能の障害は認知機能低下の関連因子と位置づけ、

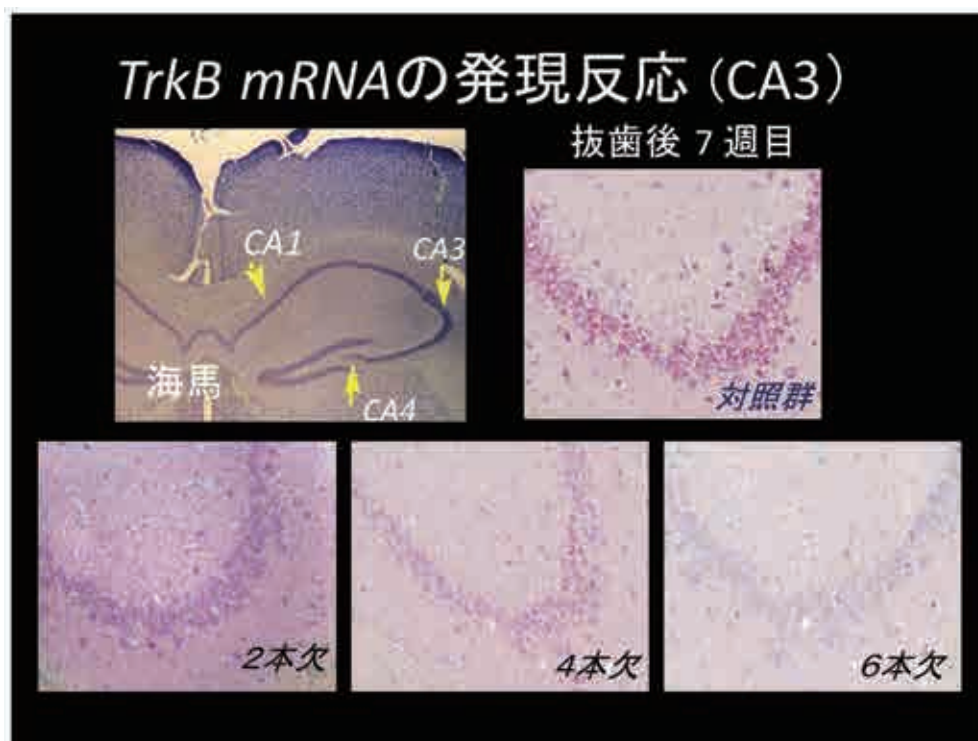


図1 抜歯後7週の海馬CA3領域でのTrkB mRNA陽性細胞の発現の観察  
抜歯の本数が増えるほどに染色された陽性細胞が減少している。

口腔機能の維持の重要性を示している。

## 2) 動物実験による検討

実際に歯の喪失が脳にどのような影響を及ぼしているのだろうか。歯の喪失による口腔の機能障害が学習記憶能力を衰退させることを明らかにした動物研究がある。千葉ら<sup>7)</sup>は、上の奥歯全て抜いた群、下の奥歯を全て抜いた群、上下両顎の奥歯を抜いた群、抜歯を行わない群の4群に分類し、8方向迷路を用いて学習記憶能力を調べている。その結果、歯を抜歯することで迷路の餌を全て取り終えるまでの時間（試行時間）が長くなること、間違いを犯す回数（エラー回数）が増加するとしている。また、組織学的には学習記憶に非常に関係の深いとされる、海馬で、歯の喪失により錐体細胞の減少が認められ、喪失歯数が増えるほど錐体細胞数が減少することも明らかとなっている。Yamazaki ら<sup>19,20)</sup>はラット海馬錐体神経細胞において、神経の生存に重要な生理活性蛋白質の

受容体である Tyrosinekinase B (TrkB) を観察し、歯の喪失歯数が多くなるほど TrkB が減少を認め、それに合わせて海馬錐体神経細胞数の減少、空間学習記憶能にも影響が及ぶことを報告している(図1, 2)。穂積ら<sup>21)</sup>は、歯喪失を伴う老化促進マウス (SAMP8) は、歯喪失を伴わないものと比較して、早期に海馬 CA3 領域の錐体細胞数ならびに細胞面積の減少が認められたことから、歯喪失は加齢に伴う海馬の形態学的変化を促進させる可能性を示している。

## 3) ヒト脳での影響

動物実験において歯の喪失が海馬などの脳機能にどのような影響を及ぼすことは明らかとなったが、加齢や口腔機能障害がヒトの脳活動に影響を与えるかは不明であった。近年、脳機能イメージング法が広く普及し、ヒトの様々な認知、運動課題遂行中の脳活動を調べることが可能となった。脳機能イメージング法は、脳の

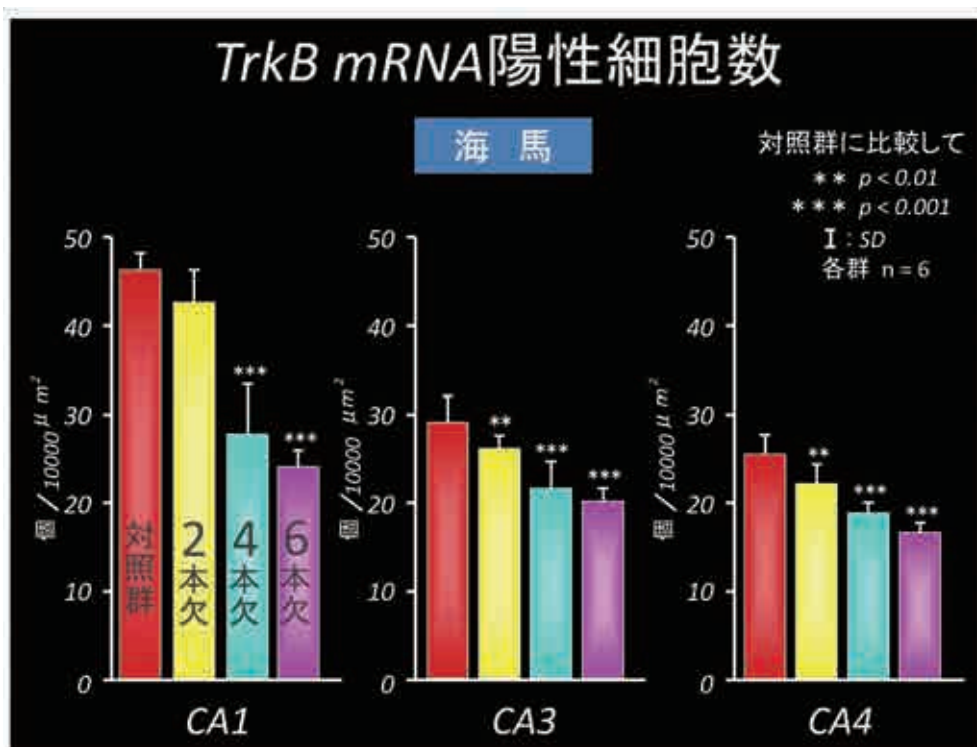


図2 海馬における TrkB mRNA 陽性細胞数

海馬の CA1, CA3, CA4 領域での TrkB mRNA 陽性細胞数は、歯の喪失歯数が増加すると減少する。

活動を可視化する方法であり、活動している脳の、時間、空間的な活動変化を非侵襲的に捉えることができる。主な非侵襲的脳機能計測方法には、機能的磁気共鳴撮像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI)、陽電子放出断層撮像法 (Positron Emission Tomography: PET)、機能的近赤外分光分析法 (Near Infra-Red Spectroscopy: NIRS) などがあり、歯科領域において fMRI と NIRS が広く応用されている。口腔領域の運動では、下顎の開閉口運動<sup>22)</sup>、Tapping 運動<sup>23)</sup>、噛みしめ<sup>24)</sup>、舌運動<sup>25)</sup>、などの際に賦活する脳部位が報告されている。咀嚼運動中の脳活動についての研究も行われており、Onozuka ら<sup>10)</sup> や石川<sup>22)</sup> は、咀嚼運動は顎口腔 (歯根膜受容器、顎関節受容器、筋紡錘) からの感覚入力 that 脳に送られ、大脳皮質の感覚野、運動野、またこれらの情報が送られる大脳皮質連合野、運動の遂行に関わる大脳基底核、小脳など、非常に多くの脳領域の各部位が連携し賦

活するとしている<sup>10, 26, 27)</sup>。正常な口腔機能を有するヒトにおいての基礎的研究が進む中で、高齢者などの加齢への影響や口腔機能障害の影響を報告したものは少ない。我々の研究グループでは、加齢変化が咀嚼時の脳機能活動に変化を与えるか否かを明らかにすることを目的に、若年者と高齢者の咀嚼時の脳機能活動の変化を 3T-fMRI を用いて検討した<sup>28)</sup>。単純な開閉口運動では、若年者と高齢者とも賦活の違いを認めなかったが、咀嚼運動では若年者と高齢者の脳賦活の様相は異なっていた (図 3)。高齢者では若年者に認めた一次運動野、補足運動野、体性感覚野、視床、大脳基底核、小脳の賦活部位に加えて、前頭前野での賦活と補足運動野の賦活の広がり認められた。この結果は、高齢者では、同じ運動課題に対してより多くの機能的な要求が増え、課題遂行時により多くの神経活動を必要としていること、加えて咀嚼運動時の脳のニューロンネットワークは高齢者と若年者

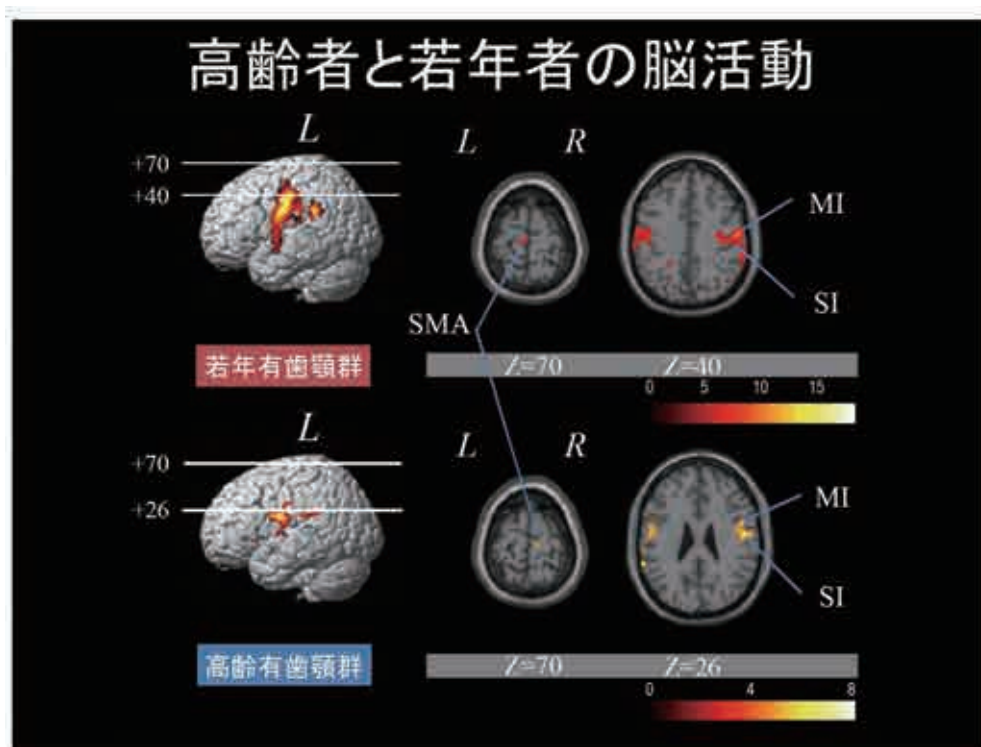


図 3 高齢者と若年者における咀嚼様運動時の脳機能活動の比較  
若年者に比べて高齢者で脳賦活範囲が広がっている。



では異なり, 加齢により変化していると可能性が考えられた(図3). Onozuka ら<sup>29)</sup>も加齢変化と咀嚼と記憶学習の関係についてfMRIで, 咀嚼時の海馬の神経活動の変化を観察しており, 記憶を行う際に, ガムを2分間噛んで記憶をするのと, 行わずに記憶をするのではガムを噛んでから記憶を行う方が海馬の活動範囲が1.4~3.0倍広がるとし, その効果は高齢者で著名であることを報告している.

ヒトにおいて歯の喪失が咀嚼時の脳活動にどのような影響を与えるかはよく知られていない. そこで, 我々は80歳で20本以上歯が残存する高齢者有歯顎者と80歳以上で無歯顎の高齢者無歯顎者での咀嚼時の脳活動の違いを観察し, 歯牙喪失による影響は脳のどの領域に現れるかを検討した<sup>30)</sup>. 高齢有歯顎者と高齢無歯顎者での脳活動で, 大きな違いを見せたのは感覚

野での賦活の広がりであった(図4). これは, 高齢無歯顎者で歯が喪失したことによる感覚情報入力への減少が反映し脳賦活が低下したものと思われる. さらに, 咀嚼運動のような随意運動をコントロールする大脳基底核-皮質ループでは, 大脳皮質の情報が大脳基底核に入力後, 視床に伝達され, 大脳皮質に再び情報を送るループを形成しているが, 高齢有歯顎者ではそのループを形成する大脳基底核, 視床に賦活を認めるのに対し, 高齢無歯顎者では両部位とも賦活を認めなかった. 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, 適切な行動の選択などの高次の行動制御に関わっている部位で, 扁桃体は視床などからの情報入力を受け認知に関わる部位であるが, この部位においても歯の喪失により賦活が消失した. このことから

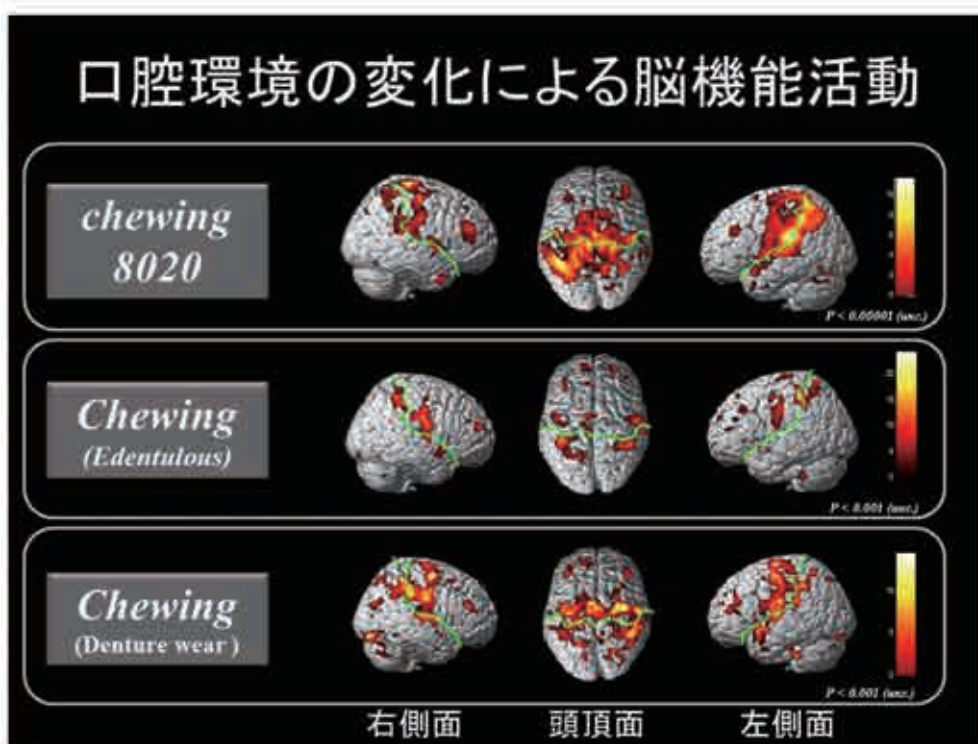


図4 残存歯が20本以上ある高齢者と無歯顎者と総義歯装着者における咀嚼時の脳活動比較

上段: 80歳以上で20本以上歯が残存している高齢者の脳活動.

中段: 80歳以上の無歯顎高齢者の脳活動.

下段: 80歳以上の無歯顎高齢者が総義歯を装着した脳活動.

歯の喪失に伴う歯根膜・筋・顎関節などからの情報入力の変化は、咀嚼運動を遂行に関与する様々な脳部位に影響を及ぼしている。成田<sup>31)</sup>は、有歯顎者の下顎孔に伝達麻酔を行い、口腔内の感覚を遮断して、麻酔前後における前頭前野の活動変化を比較している。その結果、麻酔の奏効によって前頭前野の活動性の低下を認めるとして、同部位を口腔の体性感覚認知に関わる領野として推察している。口腔からの感覚入力を遮断することで得られたこの結果は、歯の喪失によって前頭前野で賦活が変化すると報告と同様で大変興味深い。

### 3. 歯科補綴治療が脳に及ぼす影響

歯の喪失による咀嚼障害の影響を受けたヒトの脳では、歯が残存していた時とは異なる感覚情報入力がされている。その情報を高次脳機能で認知・統合して、咀嚼などの口腔の機能運動を遂行する指令を末梢に送っているはずであるから、脳活動の様相は変化を見せるのは当然のことと思われる。歯科医師は、機能障害が生じた口腔に歯科治療を施し失われた機能の回復を試みている。この治療により脳機能の活動に何らかの変化が起こるのか、歯科医師であれば誰もが気になることであろう。

Narita ら<sup>32)</sup>は、歯の部分欠損患者に対して欠損部に部分床義歯を装着後の脳機能活動を NIRS で観察し、背側前頭前野の活動が変化することを報告している。庄井<sup>33)</sup>は、fMRI を用いて下顎左右大小臼歯部を喪失した患者に対して、小白歯部まで人工歯を排列した短縮歯列の遊離端義歯と人工歯を大臼歯まで排列した遊離端義歯を装着した患者の脳機能活動を観察することで、咬合回復の程度により脳活動に変化が生じるか検討している。その結果、通常の遊離端義歯を装着するより短縮歯列の遊離端義歯を装着すると、右側の中前頭回での脳賦活の低下を招く事を報告し、咬合回復の程度の違いは、中前頭回の活動に影響を及ぼす可能性を示している。我々は、無歯顎者に対して総義歯装着の有無が脳機能に及ぼす影響を fMRI で観察し

た。観察は、総義歯を装着しない状態と装着による咀嚼での脳活動の違いを比較検討した。その結果、一次感覚野、一次運動野、頭頂連合野、前頭葉などの咀嚼運動に関与する脳部位では脳賦活の違いは認めなかったのに対し、大脳基底核と小脳では総義歯を装着し無い場合は賦活を認めないのに対し、総義歯の装着により賦活を認めた。この大脳基底核と小脳は、歯が残存している時の咀嚼では賦活していた脳領域である(図4)。木本<sup>34)</sup>は、下顎左側欠損部に部分床義歯が装着されていた患者に対してインプラント治療をしたところ、義歯治療、インプラント治療ともに有歯顎者と同様に感覚運動野、補足運動野、前頭前野が賦活されることを確認されたとし、歯科治療の効果を報告している。Kimoto ら<sup>35)</sup>は無歯顎患者に対して全部床義歯とインプラントオーバーデンチャーを装着した時の咀嚼時の脳活動を fMRI で調べたところ、前頭前野の領域で活動の違いを認めることを報告している。

これらのことから、義歯による咀嚼機能の回復は、脳賦活の様相に変化を与えることが示され、歯の喪失に対し欠損補綴治療を行い機能回復することは、歯が残存していた時の脳機能活動に近いところまで脳活動を回復させる可能性であることを示している。

### 4. 咬合の不調和が脳に及ぼす影響

咀嚼障害は、歯の欠損による咬合支持の喪失のみではなく、残存歯が全てあったとしても障害は生じる。その原因は多種多様である。残念ではあるが歯科治療を行うことで、咬合の不調和や下顎位の設定を誤ったことによる咀嚼障害を、二次的に起こしている場合も少なくない。下顎位や咬合の設定の誤りは顎関節や咀嚼筋における末梢受容器に影響を与え、その結果、口腔機能障害が惹起されることが報告されている。しかしながら、下顎位の偏位が中枢に与える影響に関しては、ヒトを対象にした報告は少ない。Otuka ら<sup>36,37)</sup>は健康有歯顎者に下顎を誘導する装置を装着させ、かみしめ運動をした際

の脳賦活部位の検討を行い、帯状回、扁桃体に賦活が認められることを報告し、これは下顎位の偏位に伴う不快感に起因する変化であると推察している。綱島ら<sup>38)</sup>はクラウン装着時における咬合調整前と調整後の脳活動変化を報告しており、クラウンの咬合調整前には前頭前野と扁桃体に活動が認められたのに対し、調整後にはその活動が減少したとしている。この結果から、咬合の違和感がストレスとなり前頭前野と扁桃体の賦活を誘発したが、咬合調整を行い、正常咬合を得たことでストレスは消失し、前頭前野と扁桃体の賦活も消失した可能性があると考察している。我々は<sup>39)</sup>、無歯顎患者に対して総義歯を製作する際に、術者が水平的な顎間関係を誤って設定して義歯を製作し装着してしまったら、患者の脳機能にどのような影響を及ぼすか検討するため、実験的に水平的な下顎位

を偏位させ高次脳機能応答を検討した。その結果、中心咬合位で Tapping 運動をしているときは背外側前頭前野に両側性の賦活を認めるのに対し、前方、左右側方位に下顎を偏位させた状態で Tapping 運動をさせると、左側の背外側前頭前野の賦活が消失し、右側優位の賦活を認め(図 5)、水平的な下顎位の偏位は、感覚および情動情報のフィードバックを受けてそれを評価し行動の意思決定を行っている背外側前頭前野に影響を及ぼしていると考察した。

これらの研究から、歯科治療における誤った下顎位の設定や咬合の付与は、咀嚼機能はもとより高次脳機能にも影響を及ぼし情動や日常生活に何らかの影響を及ぼす可能性があることが窺える。

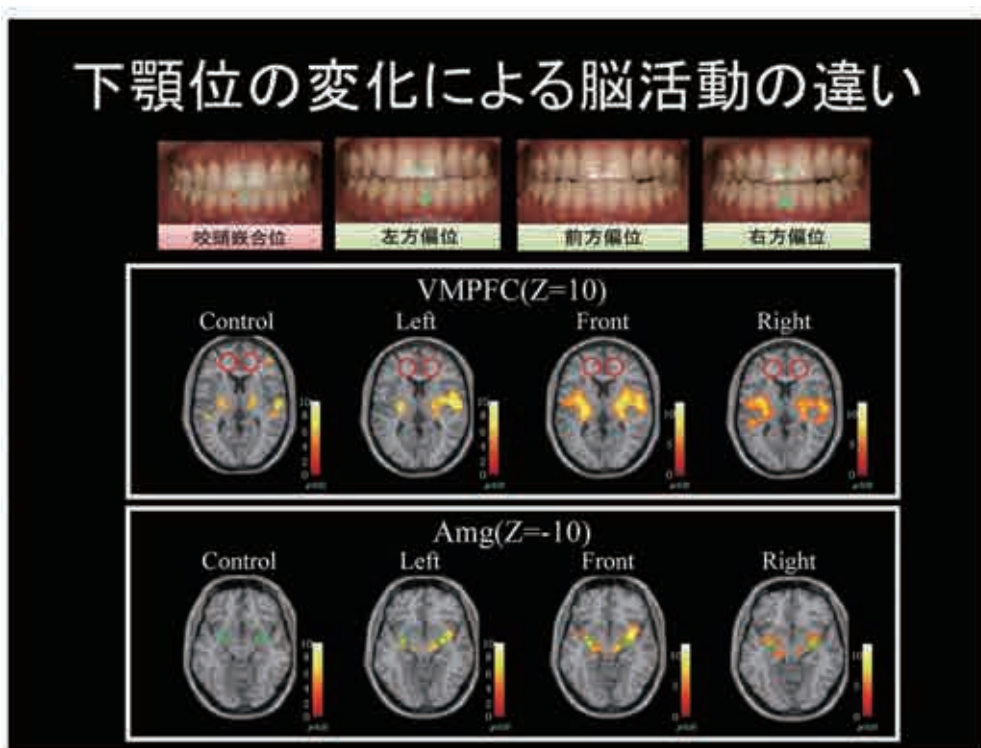


図 5 下顎位偏位時の脳活動比較

上段：実験的に下顎偏位装置を装着した各実験条件の口腔内写真。

中段：背外側前頭前野 (VMPFC) の脳活動比較。

下段：扁桃体 (Amg) の脳活動比較。



## おわりに

本稿では、口腔機能の変化が脳機能に及ぼす影響と歯科治療の可能性について述べた。近年、脳神経科学の進歩によりブラックボックスとされていたヒト脳のしくみについては、様々な領域で急速に解明が進められている。体部位局在性を示した有名なペンフィールドマップ<sup>40)</sup>では、顎顔面領域の占める割合は、他の部位に比べて極めて大きく全体の約40%に及んでいることが示されている。このことから、口腔の機能は脳に大きな影響を及ぼしている器官であることは明白である。一方、脳機能は、感覚機能、運動機能、自律機能、高次機能に、これまでの研究から分類されカテゴリー化されてきた。しかし、1つの行動が遂行されるには、決して1つの機能が独立して行われているわけではなく、それぞれの機能が密接に連関、統合されて、はじめて行動として可能となると考えられている。言い換えると、脳内のどれか一つの機能に障害が生じてしまうと行動に問題が生じることになる。我々のこれまでの研究から、口腔機能においても形態的、機能的な変化は、脳機能の活動に変化を及ぼすことがわかってきた。しかし、口腔機能の変化による脳機能活動の変化が、全身機能にどのような変化を引き起こすのか判っていない。これからの研究は、正常な咬合や下顎位での口腔機能を営む、正常な脳機能活動をより詳しく観察し、これまでにカテゴリー化され分類されてきた脳機能が、どのような連関を持っているのか明らかにしていくことが必要である。また、口腔機能の障害をもつ脳機能活動の観察を進め比較検討することで、原因究明の難しかった不定愁訴の訴えの解明や正しい設定が難しい下顎位や咬合の評価やなど、従来の方法では確信を得られなかった診査と診断を脳機能活動から評価できないか検討を進めていく予定である。加えて、口腔機能の低下や障害が生じてしまった場合の、脳機能活動の変化が全身機能に影響を及ぼす影響についても検討していきたい。

日々の臨床で口腔機能低下の防止や回復を担う歯科医療は、脳機能や全身機能を守る役割を果たしていると考えている。今後もさらなる高齢化が進む社会の中での歯科医療が全身の健康に与える影響について脳機能研究の観点から解明され、歯科医療の重要性が周知されるとともに、人類の幸福と発展に結びつくことを期待する。

## 謝辞および利益相反について

本総説で述べた、口腔機能と脳機能との関係についての理論的枠組みは岩手医科大学名誉教授の田中久敏先生と元岩手医科大学教授の鈴木哲也先生のもとで研究成果、議論を通して構築されたものである。研究実施にあたり実験のご協力をいただいた大学院生や懇切丁寧なご助言を賜りました諸先生方に深謝いたします。本研究はJSPS 科研費 17791403, 19791456, 50382635, 圭陵会学術振興会研究助成 107 の助成を受けて行われた。

なお、著者は本論文の内容に関して利益相反を有さない。

## 引用文献

- 1) Shalat, S.L., Seltzer, B., Pidock, C., Baker, E.L., Jr.: Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*, 37 : 1630-1633, 1987.
- 2) Kondoh, K., Niino, M., Shido, K.: A case-control study of Alzheimer's disease in Japan: significance of life-styles. *Dementia*, 5 : 314-326, 1994.
- 3) 口腔と全身の健康についての研究事業運営協議会：口腔保健と全身の健康。口腔保健協会，東京，64-85 ページ，125-141 ページ，1997。
- 4) Ono, T., Hori, K., Ikebe, K., Nokubi, T., Nago, S., Kumakura, I.: Factors influencing eating ability of old in-patients in a rehabilitation hospital in Japan. *Gerodontology*, 20 : 24-31, 2003.
- 5) Takata, Y., Ansai, T., Soh, I., Akifusa, S., Sonoki, K., Fujisawa, K., Yoshida, A., Kagiya, S., Hamasaki, T., Nakamichi, I., Awano, S., Torisu, T., Takehara, T.: Relationship between chewing ability and high-level functional capacity in an 80-year-old population in Japan. *Gerodontology*, 25 : 147-154, 2008.
- 6) 堀 哲郎：脳と免疫系との相互対話，大村 裕，堀 哲郎：脳と免疫—脳と生体防衛系との関わりあい。共立出版，東京，2-6 ページ，1996。



- 7) 千葉 晃 : 歯の喪失が高次脳機能に及ぼす影響に関する行動学的, 組織学的研究. 日補綴会誌, 43: 299-311, 1999.
- 8) 穂積英治, 加藤大輔, 村上 弘, 横山 隆, 伊藤裕, 前田初彦, 亀山洋一郎 : 加齢及び臼歯喪失が老化促進モデルマウスの学習・記憶能力に及ぼす影響 形態学的検討. 老年歯医, 16 : 327-335, 2002.
- 9) Momose, I., Nishikawa, J., Watanabe, T., Sasaki, Y., Senda, M., Kubota, K., Sato, Y., Funakoshi, M., Minakuchi, S.: Effect of mastication on regional cerebral blood flow in humans examined by positron-emission tomography with <sup>15</sup>O-labelled water and magnetic resonance imaging. Arch. Oral Biol. 42 : 57-61, 1997.
- 10) Onozuka, M., Fujita, M., Watanabe, K., Hirano, Y., Niwa, M., Nishiyama, K., Saito, S.: Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. J. Dent. Res., 82 : 657-660, 2003.
- 11) Narita, N., Kamiya, K., Yamamura, K., Kawasaki, S., Matsumoto, T., Tanaka, N.: Chewing-related prefrontal cortex activation while wearing partial denture prosthesis: pilot study. J. Prosthodont. Res., 53 : 126-135, 2009.
- 12) 神田三郎 : 口腔保健指導が児童の体格並びに精神発育に及ぼす影響に関する研究. 九州歯会誌, 11 : 540-562, 1958.
- 13) 船越正也 : 食と教育 咀嚼と脳から考える. OH ブックス, 東京, 155-161 ページ, 2004.
- 14) 沖本公絵, 家入浩二, 松尾浩一 : 老化と咀嚼 老人病院における口腔の実態と痴呆度との関連性について. 日補綴会誌, 35 : 931-943, 1991.
- 15) Kim, JM., Stewart, R., Prince, M., Kim, SW., Yang, SJ., Shin, IS., JS, Yoon.: Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean Community population. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 22 : 850-855, 2007.
- 16) Stewart, R., Hirani, V.: Dental health and cognitive impairment in an English National Survey Population. J. Am. Geriatr. Soc., 55 : 1410-1414, 2007.
- 17) 西村一将, 大井 孝, 高津匡樹, 服部佳功, 坪井明人, 菊池雅彦, 大森 芳, 寶澤 篤, 辻 一郎, 渡邊 誠 : 地域高齢者の 20 歯以上保有と軽度認知機能障害の関連 1 年の前向きコホート研究. 日補綴会誌, 3 : 126-134, 2011.
- 18) 池田和博, 平井敏博, 川上智史, 越野寿, 石島勉, 吉丸裕子 : 要介護高齢者における咀嚼機能と痴呆ならびに自立度との関連について咀嚼能力と MDS/RAPs との関連. 老年歯医, 14 : 287-296, 2000.
- 19) 山崎薫子, 虫本栄子 : TrkB mRNA 発現からみたラット臼歯喪失歯数の多寡と高次脳機能の関連. 岩医大歯誌, 30 : 12-22, 2005.
- 20) Yamazaki, K., Wakabayashi, N., Kobayashi, T., Suzuki, T.: Effect of tooth loss on spatial memory and TrkB-mRNA levels in rats. Hippocampus, 18: 542-547, 2008.
- 21) 穂積英治, 加藤大輔, 村上 弘, 横山 隆, 伊藤裕, 前田初彦, 亀山一郎 : 加齢及び臼歯喪失が老化促進モデルマウスの学習・記憶能力に及ぼす影響. 老年歯医, 16 : 196-203, 2001.
- 22) 石川高行 : Functional MRI を用いた下顎運動時の脳賦活に関する研究. 口病誌, 69 : 39-48, 2002.
- 23) Tamura, T., Kanayama, T., Yoshida, S., Kawasaki, T.: Functional magnetic resonance imaging of human jaw movements. J. Oral Rehabil., 30: 614-622, 2003.
- 24) Tamura, T., Kanayama, T., Yoshida, S., Kawasaki, T.: Analysis of brain activity during clenching by fMRI. J. Oral Rehabil. 29: 467-472, 2002.
- 25) 誉田栄一 : 最新の MR 技術の歯科領域への応用. 四国歯誌, 16 : 379-391, 2004.
- 26) 大山喬史, 河野正司, 小林 博, 古谷野 潔, 野首孝嗣, 馬場一美 : 咀嚼能力検査法のガイドライン. 日歯医学会誌, 24 : 39-50, 2005.
- 27) 泰羅雅登 : 脳を見る - functional MRI による先端研究 -. 顎機能誌, 9 : 7-17, 2002.
- 28) 鳥谷 悠, 小林琢也 : 加齢変化が咀嚼時の脳機能活動に及ぼす影響. 岩医大歯誌, 36 : 35-45, 2011.
- 29) Onozuka, M., Fujita, M., Watanabe, K., Hirano, Y., Niwa, M., Nishiyama, K., Saito, S.: Mapping brain region activity during chewing : a functional magnetic resonance imaging study. J. Dent. Res., 81: 743-746, 2002.
- 30) 鳥谷 悠, 小林 琢也, 鈴木 哲也, 佐原 資謹 : 歯の喪失が顎運動時のヒト脳機能に及ぼす影響. 岩医大歯誌, 35 : 90, 2010.
- 31) 成田紀之 : 咀嚼と前頭前野. 日咀嚼会誌, 18, 12-21, 2008.
- 32) Narita, N., Kamiya, K., Yamamura, K., Kawasaki, S., Matsumoto, T., Tanaka, N.: Chewing-related prefrontal cortex activation while wearing partial denture prosthesis: pilot study. J Prosthodont Res. 53: 126-35, 2009.
- 33) 庄井和人 : 大臼歯部における咬合の有無が咀嚼時の脳活動に及ぼす影響 : fMRI 研究. 口病誌, 38-45, 2014.
- 34) 木本克彦 : 高次脳にける咀嚼機能の新たな役割. 神奈川歯学, 44 : 92-97, 2009.
- 35) Kimoto, K., Ono, Y., Tachibana, A., Hirano, Y., Otsuka, T., Ohno, A., Yamaya, K., Obata, T., Onozuka, M.: Chewing-induced regional brain activity in edentulous patients who received mandibular implant-supported overdentures. A preliminary report. J. Prosthodont. Res., 55 : 89-97, 2011.
- 36) Otsuka, T., Watanabe, K., Hirano, Y., Kubo, K., Miyake, S., Sato, S., Sasaguri, K.: Effects of mandibular deviation on brain activation during clenching: an fMRI preliminary study. Cranio., 27 : 88-93, 2009.

- 37) Otsuka, T., Miyake, S., Sasaguri, K., Onozuka, M., Sato, S.: Mandibular displacement, an fMRI study. Bull. Kanagawa Dent. Coll., 37 : 61-64 2009.
- 38) 網島裕之：前頭前野活動計測による装着補綴物調整の評価. 神奈川歯科大学大学院歯学研究科 Thesis, 2011.
- 39) 櫻庭浩之, 小林琢也：下顎の偏位が脳機能応答に及ぼす影響～functional MRI を用いた検討～. 岩医大歯誌 39 : 1-13, 2014.
- 40) Penfield, W., Rasmussen, T.: The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function. MacMillan Co., New York, 1950.