

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11632

研究課題名(和文) 睡眠時ブラキシズムの抑制効果に關与する遺伝子多型と薬物療法

研究課題名(英文) Association between gene polymorphisms and drug-induced effect of sleep bruxism-related muscle activity

研究代表者

菅沼 岳史 (Suganuma, Takeshi)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：10196694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：2アドレナリン受容体作動薬であるクロニジンの睡眠時ブラキシズム抑制効果と、薬剤感受性に關連する遺伝子多型を明らかにすることを目的とした。PSG検査結果をもとにクロニジン投与時のRMMA index変化率を算出し、ResponderとNon-responderの2群(N=8, 平均年齢 27.0 ± 2.4 歳)を設定した。ゲノムDNAを用いて、ADRA2A(2Aアドレナリン受容体遺伝子)における遺伝子多型のrs1800544およびrs553668の解析を行なった結果、クロニジンの睡眠時ブラキシズム抑制への反応性と、ADRA2A遺伝子多型には有意な關連が認められないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠時ブラキシズム(睡眠中の歯ぎしり)は、顎の慢性的な痛みなどの原因となり得ますが、メカニズムはまだ不明な点も多く、一般には対症療法のみで対処されています。薬によって睡眠時ブラキシズムを軽減させる方法も考えられていますが、この効果には個人差もあることがわかってきました。この研究では、睡眠時ブラキシズムの抑制効果を有するクロニジン(降圧剤の一つ)と、睡眠時ブラキシズム患者の薬剤感受性には關連を認めないことが明らかになりました。このような研究によってこの個人差に影響する要因が解明されれば、将来、個々の状態に合った治療法を選択できるようになると期待されます。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the association between the reducing effect of sleep bruxism-related muscle activity after taking Clonidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, and gene polymorphisms related to drug sensitivity. We divided individuals (N=8, mean age 27.0 ± 2.4 SD years) into two groups; Clonidine-responder group and Clonidine-non-responder group, using the change ratio of RMMA (rhythmic masticatory muscle activity) index at the interventional night of medication (Clonidine) to the baseline that was based on the PSG (polysomnography) recordings in our previous study. The genotype of two ADRA2A (adrenoceptor alpha 2A gene) SNPs, rs1800544 and rs553668, was determined after genomic DNA extraction and purification. The results showed that no significant difference was found in the allele frequency between the Clonidine-responder group and Clonidine-non-responder group.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：睡眠時ブラキシズム 薬物療法 遺伝子多型

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

睡眠中の運動障害と定義される睡眠時ブラキシズムには、覚醒時の最大咬合力を超える力を伴うイベントや、数分間持続するものがあり、その影響は顎口腔系に破壊的に作用する可能性がある。睡眠時ブラキシズムの発生要因として、睡眠覚醒システム・自律神経系の交感神経由来因子・先天的遺伝子変異・社会心理的要因の4つが推測されている(Carra *et al.*, 2015)が、その詳細は明らかではない。補綴歯科領域においては治療予後を左右する重要なリスクファクターとして明確に位置づけられており、その発症要因の解明と治療法の開発は、我々歯科医師にとって急務である。

睡眠時ブラキシズムに対する、現在の歯科臨床における保存的対処法としては、有害事象を回避するための対症療法、社会心理的要因にアプローチする認知行動療法などが挙げられる。

対症療法の代表であるオクルーザルスプリント療法は、過大な咬合力から歯を保護し、歯列上に生じる力を質・量ともに軽減することができる(Suganuma *et al.*, 2013)。しかし、この抑制効果は短期的であり、長期的には筋活動量は元に戻り、根本的な治療効果は期待できない。また、認知行動療法とスプリント療法の有効性を比較した報告は、いずれも短期的な治療効果はあるがその効果は小さく、保存療法の効果や利用法を明らかにするためには更なる調査が必要であると結論づけている。

一方、睡眠時ブラキシズム患者の咀嚼筋活動の発生には、自律神経系の交感神経の興奮が関与することが主要な病態と考えられており、数種の薬物の有効性が検証されてきた。研究代表者らは、プラセボ二重盲検法を用いてベンゾジアゼピン系 GABA 作用薬のクロナゼパム、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作用薬のクロニジンを被験者に無作為に投与し、睡眠ポリグラフィ(PSG)を用いて睡眠時ブラキシズム抑制効果を比較検討した結果、クロニジンはクロナゼパムに比べて有意に抑制効果を示した。しかし、クロニジンの睡眠時ブラキシズム抑制効果の個人差が明らかになり、これにはクロニジンの自律神経機能への影響の個人差が関わる可能性が示唆された(Sakai *et al.*, 2017)。

ここで、睡眠時ブラキシズムに関連した遺伝的要因について、血縁者での調査や双生児に関する調査に基づく報告がなされているが、これまでに遺伝子を対象に含めて調査を行った報告はないことから、申請者らは一塩基多型(SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms)に着目し、疾患関連遺伝子の調査を試みた。その結果、セロトニン 2A 受容体遺伝子の特定の SNP が睡眠時ブラキシズムに関連していることが示唆された(Abe *et al.*, 2012)。セロトニン分泌の上昇は、交感神経の抑制作用に関わるノルアドレナリンの遊離抑制に関連しているとされ、自律神経系の作用が睡眠時ブラキシズムの病態に深く関わっていることが考えられる(図1)。交感神経抑制効果が出やすい薬剤高感受性の Responder が一定の遺伝的素因の影響が大きく、一方で薬剤感受性の低い Non-responder がまた別の遺伝的素因や環境的素因の影響を受けやすい者である可能性も高い。

近年、ゲノム DNA 上に存在する遺伝子多型を手掛かりとして、病気のかかりやすさや薬の効きやすさにかかわる遺伝子を見つけるゲノム解析研究が盛んに行われ、数多くの研究成果が報告されている。先行研究からクロニジンの睡眠時ブラキシズム抑制効果の個人差に関与する薬物代謝酵素やトランスポーターをコードする遺伝子多型および自律神経機能に関連するアドレナリン受容体遺伝子多型を明らかにすることができれば、睡眠時ブラキシズムの適切な薬物使用による抑制療法の確立と発症メカニズムの解明に繋がると考え、本研究を立案した。

2. 研究の目的

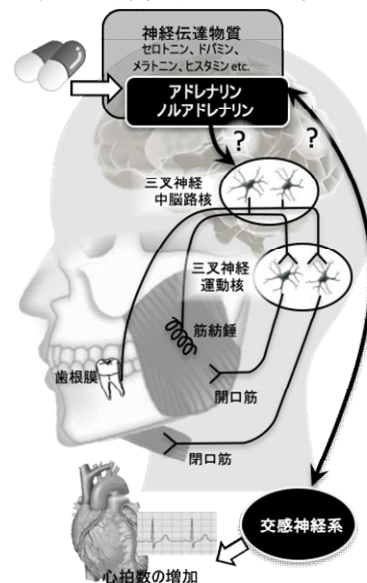
睡眠時ブラキシズムに対するクロニジンの Responder 群と Non-Responder 群について、薬物代謝酵素やトランスポーターをコードする遺伝子多型および自律神経機能に関連するアドレナリン受容体の各サブタイプで同定されている遺伝子多型をそれぞれの群において解析することにより、クロニジンの睡眠時ブラキシズム抑制効果と遺伝子多型との関連性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 先行研究に基づく睡眠時ブラキシズムの評価

先行研究の PSG 検査の結果に基づき、睡眠時ブラキシズムを認める健康成人のうち、介入試験による睡眠時ブラキシズム抑制のための薬剤投与の既往がある被験者で、研究への同意が得られている睡眠時ブラキシズム患者を選択した。なお、これらの被験者は、歯ぎしり音の指摘・咬耗・起床時筋痛から成る臨床的診断基準を満たしていた。PSG による咬筋筋活動測定結果に関しては、ベースライン(服薬がない状態での平常時)において、Lavigne らの睡眠時ブラキシズムの診断基準(Lavigne, Rompré and Montplaisir, 1996)、すなわち、1時間あたりの睡眠時ブラキシズムエピソード数が4回/時以上、もしくは1時間あたりの睡眠時ブラキシズムエ

図1. 睡眠時ブラキシズムの発生



ピソード数が 25 回/時以上を示す者であった。

投薬試験の内容については、二重盲検法を用いて選択的 α_2 受容体アゴニストであるクロニジン(カタプレス®)とプラセボ薬投与が行われていた。まず、クロニジン投与時の RMMA index の変化率をベースラインからの比率として算出した。さらに、睡眠時ブラキシズム関連筋活動の日間差とされる 25%を考慮して、RMMA index の変化率において 25%以上の低下を認めたものを Responder 群、認めなかったものを Non-responder 群と設定した。

(2) 遺伝子多型の解析

被験者から採取された血液サンプルから、ゲノム DNA の抽出を行った。さらに、TaqMan アッセイにより遺伝子型の同定を行った。調査対象とした遺伝子多型は、2 アドレナリン受容体 (ADRA2A: alpha-2A adrenergic receptor, α_{2A} adrenoceptor) から選択した。

- ・ SNP rs1800544: 2kb Upstream Transcript Variant, G>C
- ・ SNP rs553668: 3' Prime UTR Variant, A>G

Responder 群および Non-responder 群でのアレルについて比較検討を行った。比較は Fisher の正確確率検定を用い、有意水準は 5%とした。

4. 研究成果

先行研究の結果に基づいて算出されたクロニジン投与時の RMMA index の変化率 (対ベースライン比)の結果を図 2 に示す。25%の日間差を考慮して、0.75 をカットオフとして Responder 群と Non-responder 群を設定した。

これらの睡眠時ブラキシズム患者のうち、本研究において対象とした被験者は、男性 4 名、女性 4 名、計 8 名で、平均年齢は 27.0 ± 2.4 歳であった。Responder 群、Non-responder 群はそれぞれ各 4 名であった。

2 アドレナリン受容体の rs1800544 及び rs553668 の遺伝子多型解析に基づく結果を表 1 に示す。アレルの有無による比較の結果、Responder 群と Non-responder 群での差を認めなかった。

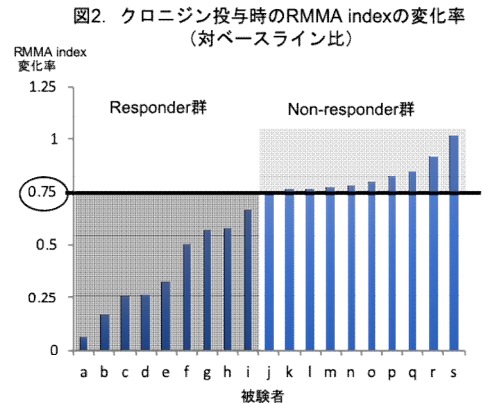


表1. クロニジン投与による睡眠時ブラキシズム抑制の反応性と遺伝子型

rs1800544	G/G	G/C	C/C	G allele (+)	G allele (-)	C allele (+)	C allele (-)	
Responder 群	2	1	1	3	1	2	2	
Non-responder 群	4	0	0	4	0	4	0	
P-value					1.00		0.43	
rs553668	G/G	A/G	A/A	G allele (+)	G allele (-)	A allele (+)	A allele (-)	
Responder 群	2	1	1	3	1	2	2	
Non-responder 群	1	2	1	3	1	1	3	
P-value					1.00		1.00	

これにより、クロニジン投与時の睡眠時ブラキシズム抑制への反応性と、2 アドレナリン受容体の遺伝子多型には関連がないことが示唆された。薬物投与時の睡眠時ブラキシズム抑制効果の個人差は、薬剤の効果に関連する可能性のある遺伝子多型のみから影響を受けるとは限らず、個々人の感受性に関しては更なる研究が求められる。

[参考文献]

Abe, Y. et al. (2012) 'Association of genetic, psychological and behavioral factors with sleep bruxism in a Japanese population.', *Journal of sleep research*, 21(3), pp. 289–96.

Carra, M. C. et al. (2015) 'Overview on sleep bruxism for sleep medicine clinicians.', *Sleep medicine clinics*, 10(3), pp. 375–84, xvi.

Lavigne, G. J., Rompré, P. H. and Montplaisir, J. Y. (1996) 'Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study.', *Journal of dental research*, 75(1), pp. 546–552.

Sakai, T. et al. (2017) 'Effect of clonazepam and clonidine on primary sleep bruxism: a double-blind, crossover, placebo-controlled trial', *Journal of Sleep Research*, 26(1), pp. 73–83.

Suganuma, T. et al. (2013) 'Effect of stabilization splint on occlusal force distribution during voluntary submaximal tooth clenching: A preliminary sleep simulation study', *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, 31(2), pp. 100–108.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshida Yuya, Suganuma Takeshi, Takaba Masayuki, Ono Yasuhiro, Abe Yuka, Yoshizawa Shuichiro, Sakai Takuro, Yoshizawa Ayako, Nakamura Hirotaka, Kawana Fusae, Baba Kazuyoshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Association between patterns of jaw motor activity during sleep and clinical signs and symptoms of sleep bruxism	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Sleep Research	6. 最初と最後の頁 415～421
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jsr.12481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 馬場一美、安部友佳	4. 巻 13
2. 論文標題 歯ぎしりにボツリヌス治療は有効か？ ボツリヌス治療は歯ぎしりへの新たな一手となり得るか？ その問題点を探る	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 アンチ・エイジング医学	6. 最初と最後の頁 399～404
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 馬場一美、安部友佳	4. 巻 8
2. 論文標題 チェアサイドとベッドサイドをつなぐ睡眠時ブラキシズムの診断と治療 睡眠時ブラキシズム臨床診断の現状と展望	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本補綴歯科学会誌	6. 最初と最後の頁 153-158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Sato Tamiyo, Ono Yasuhiro, Funato Masahiko, Sato Hitoshi, Suganuma Takeshi, Baba Kazuyoshi	4. 巻 47
2. 論文標題 Efficacy of an email based recording and reminding system for limiting daytime non functional tooth contact in patients with temporomandibular disorders: A randomized controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 158～163
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.12875	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菅沼 岳史	4. 巻 79
2. 論文標題 パラファンクションに関する研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 昭和学士会雑誌	6. 最初と最後の頁 596 ~ 599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14930/jshowaunivsoc.79.596	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中里友香理, 高場雅之, 吉田裕哉, 安部友佳, 葎澤秀一郎, 中村浩崇, 川名ふさ江, 菅沼岳史, 加藤隆史, 矢谷博文, 馬場一美
2. 発表標題 携帯型睡眠検査装置による睡眠時ブラキシズム記録の妥当性検証
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会 第60回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中里友香理, 高場雅之, 吉田裕哉, 安部友佳, 小野康寛, 葎澤秀一郎, 中村浩崇, 菅沼岳史, 馬場一美
2. 発表標題 簡易睡眠検査装置による睡眠時ブラキシズムの測定
3. 学会等名 第30回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakazato Yukari, Takaba Masayuki, Yoshida Yuya, Abe Yuka, Ono Yasuhiro, Yoshizawa Shuichiro, Nakamura Hirotaka, Kawana Fusae, Suganuma Takeshi, Kato Takafumi, Baba Kazuyoshi
2. 発表標題 Accuracy of newly developed portable PSG device for detection of sleep bruxism-related masseter EMG muscle activity
3. 学会等名 14th World Sleep 2017, Joint Congress of World Association of Sleep Medicine and World Sleep Federation (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中里友香理, 高場雅之, 吉田裕哉, 安部友佳, 小野康寛, 舘澤秀一郎, 中村浩崇, 川名ふさ江, 菅沼岳史, 加藤隆史, 矢谷博文, 馬場一美
2. 発表標題 簡易睡眠検査装置による睡眠時ブラキシズムの測定
3. 学会等名 日本補綴歯科学会東京支部 第20回学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 安部友佳
2. 発表標題 睡眠時ブラキシズム研究の最前線
3. 学会等名 東京医科歯科大学大学院 睡眠制御学講座 第6回快眠セミナー (招待講演)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

昭和大学研究者情報・業績集 https://researchers-achievements.showa-u.ac.jp/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安部 友佳 (Abe Yuka) (80614156)	昭和大学・歯学部・講師 (32622)	