

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K15555

研究課題名(和文)モノアミン系神経伝達物質に関連した睡眠時ブラキシズムの神経生理学的検討

研究課題名(英文)Neurophysiological study of sleep bruxism associated with monoamine neurotransmitters

研究代表者

井川 泰葉 (Ikawa, Yasuha)

東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：70779264

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠時ブラキシズム(SB)は、覚醒反応に関連した反復性の咀嚼筋運動と定義され、歯科治療の予後を左右し得るが、薬物・遺伝的要因などが関連した多因子疾患であり発症メカニズムは不明な点が多い。睡眠時ブラキシズムのリスクインジケータとして報告されている中で特に薬物に注目し、ヒトのSB増悪が報告された薬物である抗うつ薬であるSSRI(シタロプラム)をマウスに慢性的に投与したところ、Non-REM睡眠中の高い咬筋活動を示す時間が有意に増加することを示した。今回はシタロプラムを慢性的に投与したマウスにおいて優位にセロトニンの血中濃度が低いことが示された。

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(SB)は、GrindingやClenchingを特徴とする、覚醒反応に関連した反復性の咀嚼筋運動と定義され、歯科治療の予後を左右し得るが、発症メカニズムは不明な点が多い。またブラキシズムはストレスや薬物・遺伝的要因などが複合的に関与する多因子疾患であり、マウスピース等の対症療法が第一選択となっているのが現状である。睡眠時ブラキシズム発生メカニズムを神経生理学的に検討し、さらには睡眠時ブラキシズムの機序の解明とこれらを治療法に活かすことは、今後の歯科治療に大きく寄与すると考える。

研究成果の概要(英文)：Sleep bruxism (SB), defined as repetitive masticatory muscle movements associated with arousal response, can influence the prognosis of dental treatment. In addition, it is a multifactorial disease in which drugs and genetic factors are related, and the mechanism of its onset is largely unknown.

Especially focusing on drugs among those reported as risk indicators for sleep bruxism, Chronic administration of the antidepressant SSRI (citalopram), a drug reported to exacerbate SB in humans, to mice significantly increased the duration of high masseter muscle activity during non-REM sleep. In this study, it was shown that mice chronically administered citalopram had significantly lower blood levels of serotonin.

研究分野：生理学

キーワード：咬筋活動 マウス SSRI

### 1. 研究開始当初の背景

#### ・睡眠時ブラキシズムによる歯科治療時の問題点

睡眠時ブラキシズムは覚醒反応に関連する、睡眠中の歯ぎしりや食いしばりに特徴づけられる口腔機能と定義されており、その力学的要素は、顎口腔系に破壊的に作用し、主に補綴領域で歯科治療の予後を左右し得る。ブラキシズムは、ストレスや薬物、遺伝的要因など、さまざまな因子が複合的に関与する多因子疾患であり、マウスピース等の対症療法を選択するのが第一選択となっているのが現状である。従って、より良い歯科診療ならびに口腔環境の向上のためにはブラキシズムの治療法の開発は必須であり、睡眠時ブラキシズムの発生メカニズムを解明することは歯科医学分野にとって急務である。

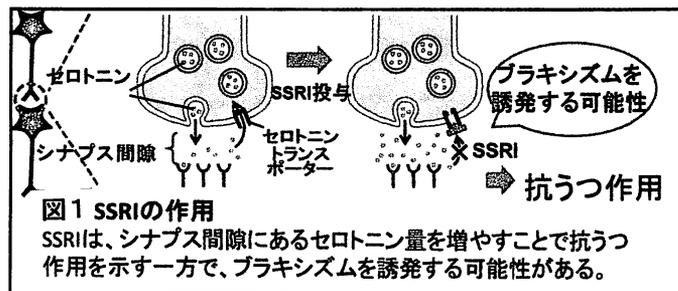
#### ・ヒトにおける睡眠時ブラキシズムの病因論研究の問題点

睡眠時ブラキシズムは未だ解明されていない点も多く、多因子疾患であるため、一つ一つのリスクインジケータをヒトで評価することは難しい。ストレスや心理的要因が主観的評価に基づいていることから厳密に評価することも困難であり、さらに睡眠時ブラキシズムを増大させるような薬物を用いた介入試験はヒトでは遂行し難い。このようなことから、よりバイアスが少なく実験の対象を画一化することのできる可能性の高い動物モデルにおいて各因子の影響の大きさを比較検討することが望まれる。

#### ・睡眠時ブラキシズムのリスクインジケータ

これまで、睡眠時ブラキシズムのリスクインジケータとして、先天的要因である遺伝子多型 (Abe, et al. J Sleep Res. 3:289, 2012) や、後天的要因であるストレス、薬物等が報告されている。薬物においては、SSRI: セロトニン再取り込み阻害薬、SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、合成麻薬などとの関連が報告されているが、睡眠時ブラキシズムに関与する可能性の適否が結論づけられているとは言い難い (Lobbezoo and Naeije. J Oral Rehabil. 12:1085, 2001)。SSRI は、抗うつ薬の一種で、シナプス間隙にあるセロトニン量を増やすことで薬効を発揮する一方、ブラキシズムを誘発する可能性が報告されている (図1)。

セロトニンは主に縫線核に存在し、睡眠などの生理機能に深く関与している。SSRI の長期的な投与や、増量によってブラキシズムの症状を引き起こすという報告はいくつか見られるが、動物モデルにおいて、長時間、睡眠と筋活動の制御に関連して詳細に検討を行った報告はほとんどない。



### 2. 研究の目的

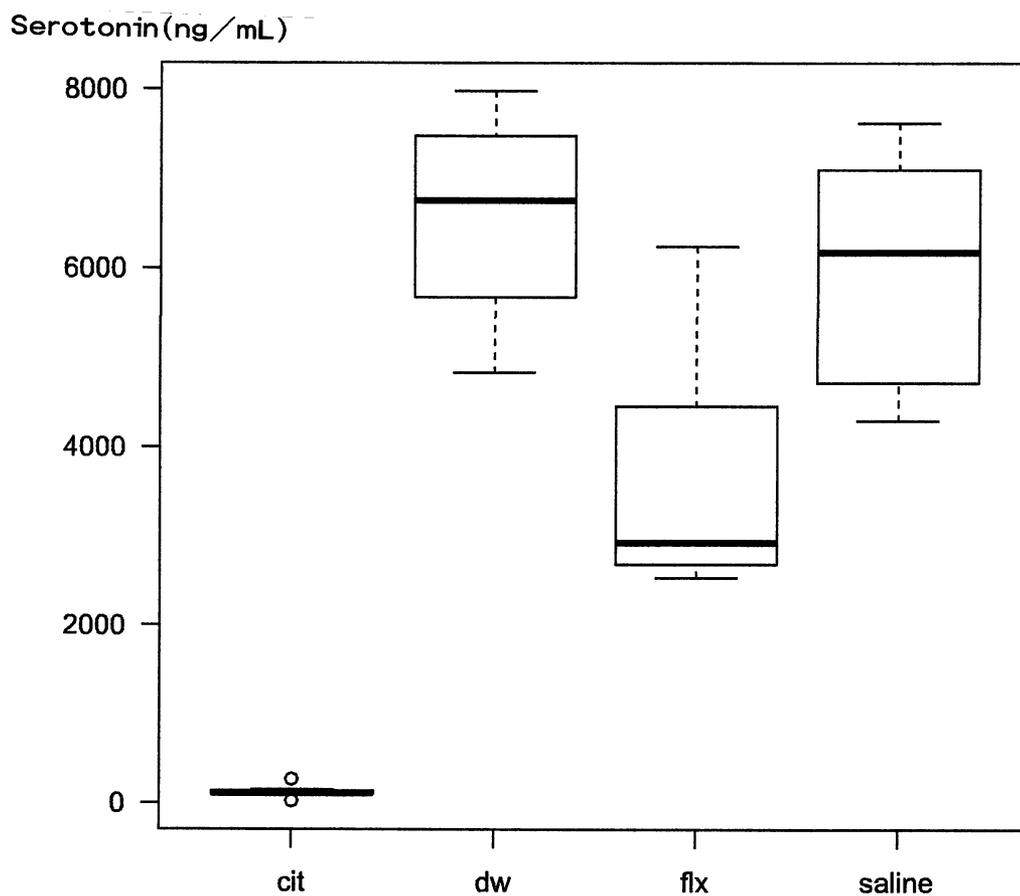
睡眠時ブラキシズム (SB) は、Grinding や Clenching を特徴とする反復性の咀嚼筋運動と定義され、顎口腔系への破壊的な作用は歯科治療の予後を大きく左右し得るが、発症メカニズムは不明な点が多い。SB の治療法開発のため、発症メカニズムの解明は我々歯科医師が負う重要な責務である。申請者はこれまで、ヒトの SB 増悪が報告された薬物 (SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬) を動物モデル (マウス) に慢性的に投与して咬筋筋活動を 24 時間記録し、Non-REM 睡眠中の高い筋活動を示す時間が有意に増加することを示した。本研究では、三叉神経インパルスの発火を誘発する中枢神経系に作用する薬剤を投与、血中のセロトニンなどの濃度測定により神経生理学的な SB メカニズムの解明を目指す。

### 3. 研究の方法

野生型マウス (C57BL/6J、雄、9 週齢) 120 匹に、ケタミン 100mg/kg、キシラジン 10mg/kg の麻酔薬を腹腔内投与後、マウスの背部皮下に 1.5cm の切開を施し、シタロプラム: 100mg/kg/day (SSRI, cit)、蒸留水 (dw)、フロキセチン: 10mg/kg/day (SSRI, flx)、生理食塩水 (saline) を充填した浸透圧ポンプを埋入、動物用ホッチキスで閉鎖し、薬剤の慢性投与を開始した。この時、マウスの耳に小動物用イヤープッチを使用し、薬剤ごとに識別した。薬剤投与開始後 13 日経過後、ケタミン 100mg/kg、キシラジン 10mg/kg の麻酔薬を腹腔内投与し、マウスの血液を採取、血中のセロトニン濃度生理学的に評価する。血液の採取はこれまでの報告で、優位に高い筋活動を認めた 2-8 時、8-14 時の時間帯で行った。マウスは、必要な組織を採取後に安楽死を実施した。血液は、麻酔後に心臓穿刺にて採取した。

#### 4. 研究成果

Cit (n=7)、dw (n=4)、flx (n=5)、saline (n=10) をそれぞれをマウスに慢性期に13日間投与したところ、citにおいて血中セロトニン濃度の有意な低下を認めた。(図2)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamura K, Minami I, Wada J, Ikawa Y, Wakabayashi N	4. 巻 45
2. 論文標題 Head position affects the direction of occlusal force during tapping movement	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 363-370
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.12618	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Mochizuki A, Ikawa Y, Kato T, Ikeda M, Nakamura S, Nakayama K, Baba K, Inoue T.
2. 発表標題 The effects of Citalopram on the masseter muscle activity during non-REM sleep in mice.
3. 学会等名 The 6th Annual International Institute for Integrative Sleep Medicine (IIIS) Symposium
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------