

平成 21 年 5 月 12 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19791470
 研究課題名（和文） 睡眠時ブラキシズム動物モデルの開発と自然睡眠時の咀嚼筋活動の生理学的特性の解析
 研究課題名（英文） Physiological characteristics of masticatory muscle activity during natural sleep in animals

研究代表者
 加藤隆史（KATO TAKAFUMI）
 大阪大学・大学院歯学研究科・講師
 研究者番号：50367520

研究成果の概要：

自然睡眠中の動物の咀嚼筋活動の特性として、1) 睡眠中は閉口筋は開口筋より活動量が高い傾向がある、2) 閉口筋の筋活動量の比率は一定でない、3) 咀嚼筋活動量の増加は覚醒レベルの増加と相関し、その傾向はノンレム睡眠で著名であった、4) 睡眠中の閉口筋バーストには反復性のものと持続性のものが認められた。このように、ヒトの睡眠中の咀嚼筋活動と類似する特性も認められたため、睡眠時ブラキシズムの動物モデルとして有用であると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000円	0円	1,900,000円
2008年度	1,300,000円	390,000円	1,690,000円
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000円	390,000円	3,590,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴理工系歯学

キーワード：ブラキシズム、睡眠、咀嚼筋、脳波、自律神経、覚醒レベル

1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズム（Sleep bruxism: SB）は歯ぎしりを特徴とする睡眠時に発生する非機能的な咀嚼筋活動で、成人の約 10%で発生する。随伴する強い咀嚼筋活動は、歯の異常な咬耗や破折、歯の喪失、補綴・修復・インプラント治療の失敗、顎関節症の原因・増悪因子と考えられてきた。しかし、臨床上睡眠時ブラキシズムを抑止・減弱させる効果的な治療法が存在しない。

これまでにヒトの研究から、以下のような睡眠時ブラキシズムの生理学的特徴が明らかとなってきた。

1) SB 患者では健常者と比べ、閉口筋活動の発生数・筋活動量が高い、2) 80%以上の閉口筋活動が浅いノンレム睡眠に発生する、3) 閉口筋活動出現前に交感神経活動・脳波活動・心拍数の連続的な上昇（micro-arousal）が認められる、5) 睡眠中の交感神経活動を抑制すると、閉口筋活動の

発生数が大幅に減少する。

このような臨床生理学的所見の背景となる生理的機構の詳細は不明である。SBの生理的機構を明らかにするには、動物モデルを用いた研究が不可欠だが、そのような試みは極めて少ない。

2. 研究の目的

自然睡眠中の動物における咀嚼筋活動の生理的特性を明らかにし、SBの動物モデルの開発の可能性を検証する。

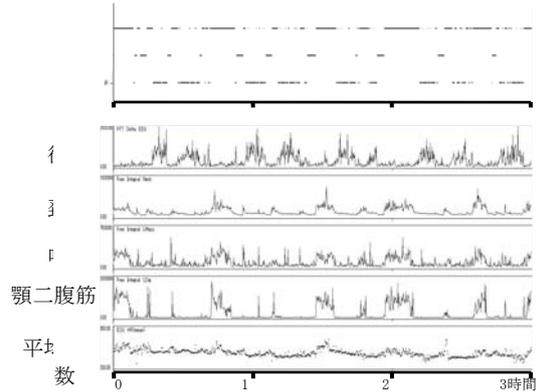
3. 研究の方法

実験にはモルモットを用い、外科手術にて脳電図・眼電図・頸筋筋電図・心電図・咀嚼筋筋電図を記録する電極を体内に設置した。記録は、防音箱の中で頭部を記録ケーブルで接続して行った。記録中、動物は摂食・飲水など自由に行動できる。記録される生体電気信号は増幅器を通してアナログ/デジタル変換を行い、睡眠覚醒記録解析システムに記録し、動物の行動もビデオを用いて同時記録した。

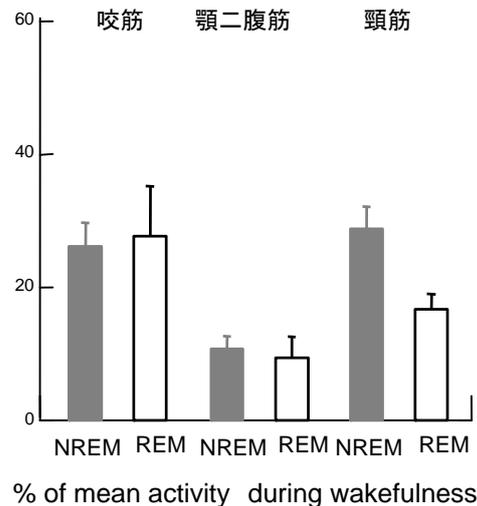
睡眠覚醒および睡眠深度は睡眠覚醒記録解析システム上で通法に従い、脳波の振幅、頸筋筋活動、眼電図活動から判定した。ビデオ記録を基に動物の行動を分類し、各行動の持続時間を算出した。さらに、時間当たりの平均筋電図活動・脳波活動・平均心拍数定量化した。筋活動は、覚醒全期間における平均筋活動量を算出し、前者を100%として記録データの各エポックの%筋活動量を算出した。筋活動の変動の指標として、覚醒・睡眠時の%筋活動量の標準偏差を求めた。そして、各エポックにおける咀嚼筋活動量と心拍数・脳波デルタパワー値の相関や、咬筋・顎二腹筋の活動バランスを比較した。一方、筋活動様式の解析として、安定した睡眠周期を選出し、その間に発生した咬筋バーストの活動量・持続時間・発生周期を算出し、ノンレム睡眠とレム睡眠、さらに咀嚼との間で比較した。また、交感神経抑制作用をもつ clonidine を投与して、同様の記録を行い、薬物による睡眠への影響について解析を行った。

4. 研究成果

記録中の睡眠覚醒リズムに伴う徐波活動、頸筋・咬筋・顎二腹筋活動、平均心拍数の変動は下図のようになった。



記録時間のうち、覚醒が約50%、ノンレム睡眠が約40%、レム睡眠が約10%を占めた。ノンレム睡眠では徐波活動量が高く平均心拍数が低い、レム睡眠は逆であった。睡眠中は全筋において覚醒時の10~35%まで減少し、咬筋のほうが顎二腹筋より高かった(下図)。

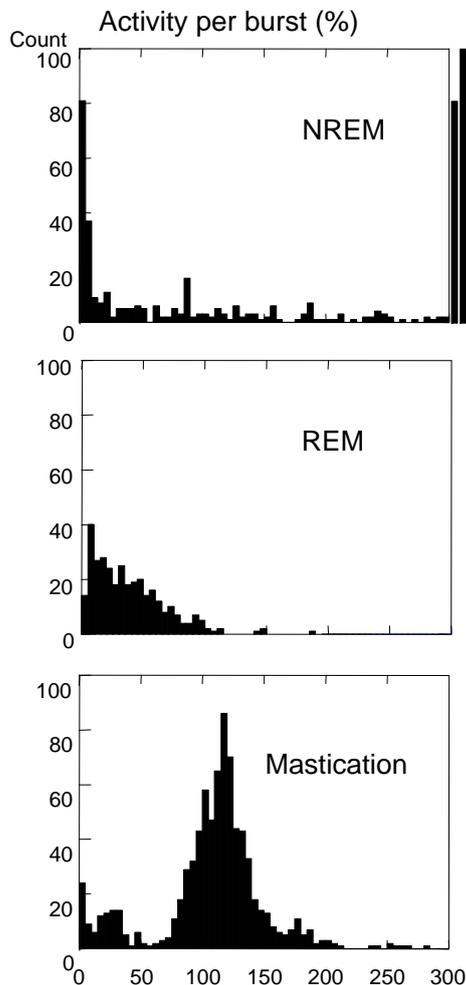


一方、覚醒中の筋活動の変動は全筋で75~100%であったが、睡眠中は10~40%まで減少した。咬筋のノンレム睡眠中の変動量は頸筋・顎二腹筋より約2.5倍高く、レム睡眠中も似た傾向が認められた。さらに、睡眠において同エポックでの開閉口筋活動の比率は一定ではなく大きく変動したが、その変動量は様々な顎運動が生じる覚醒中と同レベルか、それ以上であった。したがって、睡眠中の開口筋・閉口筋の運動ニューロンへの興奮性および抑制性入力を修飾する機構に違いがある可能性が示唆された。

さらに、脳波活動・心拍数と筋活動量との関連を調べると、ノンレム睡眠では脳波の徐波活動量の低下に伴い全筋の筋活動量が上昇し、平均心拍数の上昇に伴い閉口筋の筋活

動が上昇した。したがって、ヒトにおいて睡眠中の覚醒レベルの階層性が筋活動発現に関与することが、咀嚼筋においても認められた。この傾向は覚醒中では認められたが、レム睡眠で認められなかった。したがって、ノンレム睡眠とレム睡眠では、筋活動発現に対する自律神経機構や覚醒機構の関与の方法が異なる可能性がある。つまり、ノンレム睡眠や覚醒中は、覚醒レベルの変化に応じた咀嚼筋活動が生じるが、レム睡眠ではいわゆる open-loop 制御があるために筋活動量と心拍数の相関が認められなかったと考えられる。これらの成果については現在論文を投稿中である。

さらに、ノンレム睡眠に散見される咬筋バーストの持続時間、活動量、発生間隔にはばらつきがあり、筋活動量が咀嚼中の筋活動量を上回るバーストも認められた(下図)。



また、非常に弱い反復性の筋活動イベントがノンレム睡眠では少数認められた。一方、レム睡眠ではこれらのパラメータは比較的均一で発生周期が咀嚼時に近い値を示した

ため、レム睡眠中の咬筋への興奮性入力を修飾する機構が咀嚼リズム形成機構と何らかの関連がある可能性が推察された。

また、clonidine の投与量を過去の麻酔下での実験レベルにすると極端な心拍数の減少が起こったため、臨床で使用されるレベルの投与量を中心とした2, 3種類の投与量を選択する必要があると考えられた。臨床で使用される投与量の倍程度では、従来の報告通りレム睡眠が減少する傾向が認められたので、今後濃度依存的な咀嚼筋活動等への影響を調べる必要があると思われる。

以上の動物を用いた自然睡眠下の研究結果から、実験動物の睡眠中の咀嚼筋活動の発生の特性として、ノンレム睡眠に頻発するSBが覚醒レベルの変化と密接に関連することや、反復性の咀嚼筋活動が発生することがわかったが、これらはヒトのSBに関する研究で観察された知見と類似していた。さらに開口筋活動が開口筋活動と比べて優位である結果は、夜間の咬筋活動が高い患者やSB患者がしばしば訴える閉口筋痛の発症や憎悪との関連を推察できる。したがって、今後の研究において実験動物モデルを用いたSBの研究が可能であると考えられる。

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2件)

1. 加藤隆史、増田裕次、森本俊文. 咀嚼:「味」から「おいしさ」へ. 日本味と匂学会誌 2009;16:43-51.
2. Kamo H, Honda K, Kitagawa J, Tsuboi Y, Kondo M, Taira M, Yamashita A, Katsuyama N, Masuda Y, Kato T, Iwata K (2008). Topical capsaicin application causes cold hypersensitivity in awake monkeys. Journal of Oral Science, 50:175-179.

[学会発表] (計7件)

1. Kato T. Sleep bruxism: updates of pathophysiology for clinical perspectives. The 31st Annual Scientific Meeting of the ADS-ROC, Taipei, Taiwan, November 28 2008.
2. 藤本正一郎, 戸井尚子, 磯貝文彦, 加藤隆史, 森本俊文, 吉田篤, 増田裕次. モルモット大脳皮質において顎顔面領域に単収縮を誘発する領域. 歯科基礎医学会, 東京 2008年9月24日.

3. 加藤隆史, 増田裕次、森本俊文. 睡眠中の骨格筋活動の heterogeneity と hierarchy. 歯科基礎医学会 (サテライトシンポジウム), 東京 2008 年 9 月 23 日.
4. 加藤隆史, 増田裕次、森本俊文. モルモット睡眠中の咀嚼筋活動レベルと脳波・心拍の関連. 歯科基礎医学会, 東京 2008 年 9 月 23 日.
5. Kato T. Mastication and swallowing: We eat food during wakefulness but what can we eat during sleep? The 42nd annual meeting of the Japanese association for the study of taste and smell, Toyama, September 17, 2008.
6. Kato T, Masuda Y, Morimoto T. The difference in magnitude of jaw-closing and -opening muscle activities during sleep. International Association for the Study of Pain, Glasgow, August 20, 2008.
7. 加藤隆史, 増田裕次, 森本俊文. モルモットの睡眠中に発生する咬筋活動の特徴. 第 32 回日本睡眠学会定期学術集会, 東京, 2007 年 11 月 8 日.

[図書] (計 4 件)

1. 加藤隆史, 大倉一夫 (2009). 睡眠時ブラキシズム. 睡眠学, 朝倉書店, p. 616-620.
2. 加藤隆史 (2008). 睡眠時ブラキシズム. 臨床睡眠学—睡眠障害の基礎・臨床—, 日本臨床社, p. 392-395.
3. Lavigne GJ, Kato T, Mayer P (2008). Pain and sleep disturbance. In: Orofacial Pain 2nd eds, edited by Sessle BJ et al., Quintessence, Chicago, pp. 125-132.
4. 加藤隆史 (2008). 睡眠. 基礎歯科生理学第 5 版 (森本俊文, 山田好秋編), 医歯薬出版, p. 249-256.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 隆史 (KATO TAKAFUMI) ()
大阪大学・大学院歯学研究科・講師
研究者番号 : 50367520

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :