

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18632

研究課題名（和文）睡眠様脳波を示す麻酔を用いた歯ぎしり発生のメカニズムの解明

研究課題名（英文）Physiological sequences on tooth grinding under sleep-like states in animals

研究代表者

東山 亮（Makoto, Higashiyama）

大阪大学・大学院歯学研究科・招へい教員

研究者番号：50781663

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：睡眠中の歯ぎしりのメカニズムを解明するための動物モデルとして、麻酔下においてリズムカルな顎運動を示す実験動物を活用して、顎運動の特性や、顎運動発生に伴う生理学的機序の解析を行った。ケタミン投与後の動物では、徐波活動の減衰に伴い心拍数や呼吸数が漸増し、開口筋優位のリズムカルな顎運動が発生した。一方、ウレタン投与下においては、閉口筋活動優位で歯ぎしり様のリズムカルな顎運動が発現、呼吸数の増加、脳波の及び帯域の活動の増加を伴っていた。したがって、麻酔の無意識状態においてリズムカルな顎運動が発現する生理的条件として、脳波活動変動だけでなく自律神経系の活動の変化が関わるということが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠中の歯ぎしりのメカニズムは未だ不明である。今回の実験では、麻酔を用いた実験系を用いて、睡眠様の脳波活動の変動中に生じるリズムカルな運動の発現特性について解析を行ったところ、リズムカルな顎運動の発現が、脳内全体の活動バランスのみに依存しているわけでないことが示唆された。その一方で、覚醒脳波の出現や呼吸数の増加を伴うことから、リズムカルな顎運動の発現には、脳幹を中心とした皮質下の活動亢進も重要である可能性が示唆された。したがって、睡眠時ブラキシズムの歯ぎしりをはじめとする無意識下で生じるリズムカルな顎運動の発現機序の解明に有用な知見が得られた点で学術的意義がある。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the mechanism of sleep bruxism, we utilized anesthetized experimental animals that exhibited rhythmic jaw movements. We analyzed the characteristics of these jaw movements and the physiological mechanisms accompanying their occurrence. In animals administered ketamine, rhythmic jaw movements with a predominance of the jaw-opening muscles occurred as the slow-wave activity attenuated, accompanied by a gradual increase in heart rate and respiratory rate. On the other hand, under urethane administration, rhythmic jaw movements similar to bruxism with a predominance of jaw-closing muscle activity were observed, along with an increase in respiratory rate and enhanced activity in the and bands of the EEG. Therefore, not only fluctuations in brain state but also changes in autonomic nervous system activity can be involved as physiological conditions for the occurrence of rhythmic jaw movements in the unconscious state induced by anesthesia.

研究分野：口腔生理学

キーワード：ブラキシズム 脳波 麻酔 心拍数 呼吸数

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズム(SB)は睡眠中に歯ぎしりを伴うリズム性咀嚼筋活動(RMMA)が頻発する睡眠関連運動障害である。SBは顎関節症や頭痛、歯や補綴装置の破壊に関わるため歯科臨床で長年問題視されている。近年、SBに関する臨床研究が世界的にも増加し、病因候補因子やリスク因子との関連、口腔顔面痛との因果関係、さらには様々な睡眠関連疾患との併存状態に関する研究などが実施されるようになってきた。しかし、生理学的な解析を実施する研究は人においても未だ数が少なく、さらに動物モデルを用いた研究は皆無であり、発生メカニズムは未だ明らかにされていない。

ヒトにおいてポリソムノグラフィーを用いた臨床研究から、RMMAの70%以上がノンレム睡眠のN1やN2といった浅い段階で発生し、特に睡眠周期うち深いノンレム睡眠からレム睡眠に到達する前の期間において群発することが報告されている。このような期間は、睡眠中にもかかわらず覚醒圧力が強い期間と考えられている。さらに、RMMAの発生直前には、心拍数の増加や脳波の δ 帯域の増加を代表とする覚醒脳波の出現をともなう。したがって、RMMAが発生する神経機構の活動性は、周期的な睡眠状態の変化や、深い睡眠から浅い睡眠に向かう覚醒圧力が強い脳内状態において活性化される可能性が考えられる。しかし、そのような生理学的変化とRMMAの発生との関連を明らかにするための動物実験系は確立されていない。過去の研究では、麻酔薬を投与された無意識状態の動物において、リズムカルな顎運動が発生することが報告されている。また、研究代表者の研究では、長時間作用型の麻酔薬の投与下の動物において、歯ぎしり様の下顎運動が発生することを見出した。したがって、これらの例は、実験動物に対する麻酔条件を制御することによって、無意識下においてRMMAが発生する生理機序を明らかにできる研究の可能性を示唆するものとする。

2. 研究の目的

本研究では、短時間作用する麻酔薬(ケタミン)を用いてVigilance stateを実験的にコントロールしながら、覚醒圧力が高くなる時点における顎運動の発現機序を明らかにすること、さらに周期的に脳波活動を変動させる麻酔薬(ウレタン)を用いて、下顎運動発現に関わる生理学的変化を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

[外科手術] Hartley系雄性モルモットを用いた。全身麻酔下で、脳波と眼電図の測定のためネジ電極を頭蓋骨に設置し、心電図と筋電図(頸筋・咬筋・顎二腹筋)を測定するためのワイヤー電極を所定の位置へ設置した。下顎骨に顎運動記録用LEDセンサのアタッチメントを埋入した。記録電極は皮下を通して頭頂部へ誘導し、接続用コネクタと連結した。また脳定位固定装置に着脱可能とするアタッチメントを固定した。

[麻酔投与と実験] 手術後、数日から1週間の回復期間を設けた。実験は、動物を脳定位固定装置へ固定し、頭部のコネクタに記録ケーブルを接続した。鼻孔付近にサーミスタを装着して呼吸活動を同時に記録した。

(1)ケタミン投与実験

12.5 mg/kg を投与する群(N=7)と25.0 mg/kg を投与する群(N=7)にわけて実施した。ケタミンに

生理食塩水を混和し計 2.0 ml とし、シリンジポンプで 2.0 ml/2 分 の速度で投与した。ケタミンを投与するタイミングは、RJMs 発生から 10 分後とし、これを 3 回繰り返した。投与するタイミングは、リズムカルな顎運動が発生してから 5 ~ 15 分後とした。ケタミン投与から RJMs が発生するまでを計測し、投与 3 回の平均を算出した。脳波はパワースpektral分析により求めたパワー値をもとに、各周波数帯域の占有率を算出した。心拍数は RR 間隔より 10 秒当たりの平均心拍数を算出し、呼吸数も同様に鼻呼吸流のピーク値をもとに 10 秒間当たりの平均呼吸数を算出した。そして、ケタミン投与から RJMs 開始までの脳波活動量・心拍数・呼吸数の増減を調べた。また、発生した RJMs の顎運動の波形データについては顎運動サイクルを算出した。

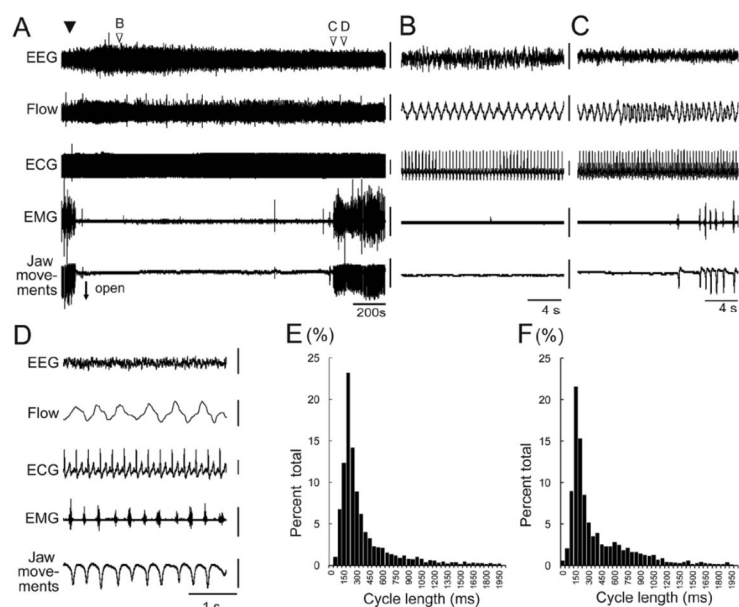
(2)ウレタン投与実験

ウレタン (1.5mg/kg, i.p.) を投与し、動物の頭部を脳定位固定装置に固定した。周期的な脳波変動が出現してから 9000 秒のデータを記録し、解析した。脳波の振幅や周波数解析して、non-REM 睡眠様(NR-like)および REM 睡眠様(R-like)、さらに両状態に推移する期間を移行期 (Transition: TR)に分類した。また、ケタミン投与実験と同様に、脳波の周波数分布、心拍数、呼吸数を算出した。さらに、下顎運動軌跡を周波数解析して、運動特性に寄る期間の分類を行った。脳波、呼吸数、心拍数は、下顎運動特性の異なる期間で比較した。さらに、RJMs エピソードについて、発生様態を定量化するため、エピソード持続時間、エピソード発生頻度、クラスターの構成、咬筋バーストの持続時間やバースト間隔を詳細に分析した。また、RJMs のクラスター発生と、脳波活動、心拍数、呼吸数の時系列的な変化についても解析した。

4. 研究成果

(1)ケタミン投与実験

RJMs 発生潜時は、12.5 mg/kg 投与群と比べて 25.0 mg/kg 投与群では長い傾向を示したが有意な差を認めなかった。いずれの投与量においても、ケタミン投与直後は脳波の振幅が増加し、徐々に減衰してから、RJMs が発生した(下図 A)。発生した RJMs は、リズムカルな閉口運動を示した(下図 D)。いずれの投与量においても、顎運動サイクル時間の度数分布は、150 ~ 250ms にピークを示し、投与量間で有意な差を示さなかった(下図 E, F)。



図の説明:ケタミン投与後の脳波、呼吸、心拍、顎二腹筋筋電図、顎運動の経過 (A, B, C, D)と、顎運動サイクル持続時間の度数分布 (E:12.5 mg/kg; F:25.0 mg/kg)。Yano et al., Eur J Oral Sci 2021;129:e12817 より引用)

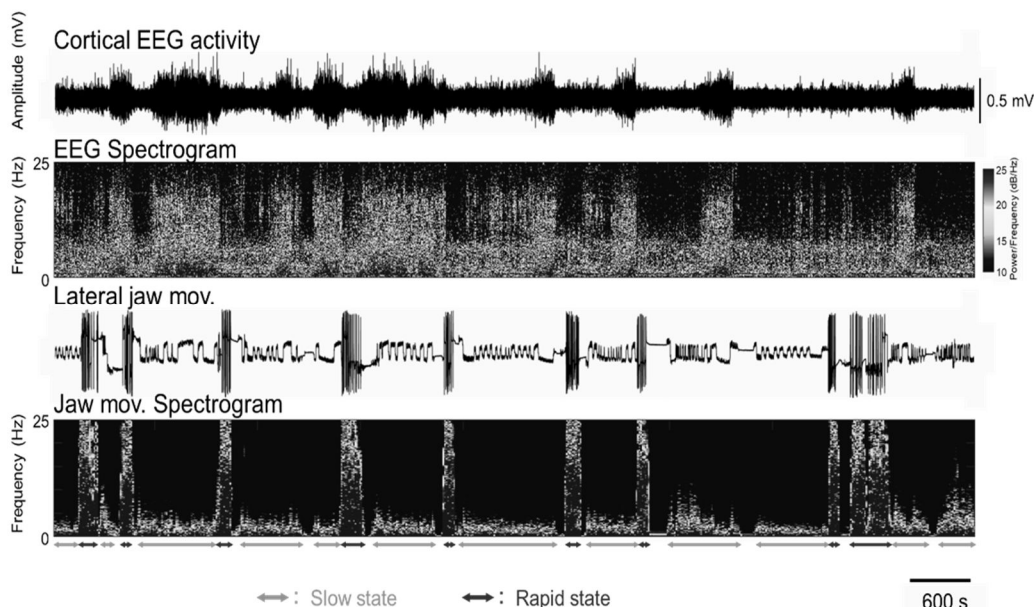
心拍数は、投与量 12.5 mg/kg では、投与 4 分後まで有意に減少し、投与量 25.0 mg/kg では投与 10 分後まで有意に減少した。その後、どちらの投与量でも心拍数が徐々に増加した。また、ケタミン投与後の心拍数の最低値は、12.5 mg/kg よりも 25.0 mg/kg の方が有意に低かった。呼吸数は、投与量 12.5 mg/kg では、投与 5 分後まで有意に減少し、投与量 25.0 mg/kg では投与 10 分後まで有意に減少した。その後、RJMs 発生にかけて有意に増加した。呼吸数の最低値は 12.5 mg/kg より、25.0 mg/kg の方が有意に低かった。

脳波の δ 、 θ の帯域占有率は、投与量12.5 mg/kgでは投与2分後まで有意に増加し($p<0.05$)、投与量25.0 mg/kgでは投与10分後まで有意に増加した($p<0.01$) (図6A、図7A)。その後、占有率はRJMs発生に至るまで有意に減少した(図6B、図7B)。 δ 、 θ 帯域の占有率の最大値は、投与量12.5 mg/kgより投与量25.0 mg/kgの方が有意に高かった。 α 、 σ 帯域は、ケタミン投与後に変化を認めなかった。 β 帯域の占有率は、投与量12.5 mg/kgでは減少傾向をしめし、投与量25.0 mg/kgでは投与後10分間は有意に減少した。その後、RJMs発生10分前において有意に増加した。帯域占有率の最小値は、投与量12.5 mg/kgより投与量25 mg/kgの方が有意に低かった。

以上の結果は、ケタミンの麻酔効果が徐々に減少し、麻酔深度が覚醒に向かって徐々に浅くなる過程で、呼吸数や心拍数の増加が生じ、それらの活動がある一定のレベルに達すると顎運動が発現することがわかった。麻酔によって抑制されていた脳部位の活動の漸増や、それらが二次的に顎運動を制御する神経機構を賦活することによって、下顎にのみリズムカルな運動が発生すると考えられる。

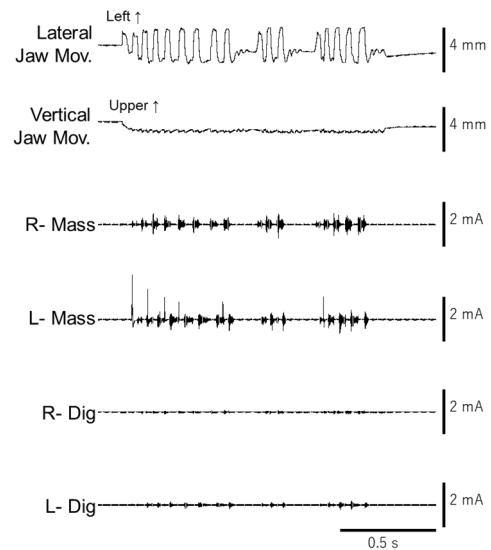
(2)ウレタン投与実験

記録した脳波をもとに、 δ 帯域が高く θ 帯域が低い NREMS-like State、 δ 帯域が低く θ 帯域が高い REMS-like State、両帯域のパワーが中間レベルの Transition state とした。さらに、下顎運動軌跡の周波数解析を行うと、下顎が 2 Hz ~ 4 Hz の急速な RJMs を示す期間と、緩徐な顎運動(0.3 Hz 以下)を示す期間と顎運動を認めない期間に分類できた(下図)。急速な RJMs を示す期間では、反復性の咬筋活動が群発した。急速な RJMs を示す期間では、そうでない期間と比べて、脳波の β 帯域および γ 帯域の活動、および呼吸数が有意に高かった。RJMs の 41%が NREM-like 期, 19.4%が transition 期, 38.9%が REM-like 期に発生し、脳波活動の睡眠周期様の変動とは同期していなかった。



図の説明:ウレタン麻酔下における脳波活動の周期的な変動と下顎の側方運動。各チャンネルの下に、脳波および下顎側方運動の周波数特性をスペクトログラムにて表示している。

群発する RJMs は下顎を左右に交互に移動させる Grinding 用の運動で、さらに顎二腹筋に比べて咬筋の活動優位であった(右図)。このような RJMs のエピソード発生様態をさらに詳細に分析した。エピソードは 18.5 回/hr の頻度で発生した。エピソードの持続時間は、平均約 6.4 秒で、エピソード当たりの咬筋バースト数は平均約 8 回であった。また、咬筋筋活動バーストの持続時間は平均約 0.4 秒、バースト間隔は平均約 0.8 秒であった。また、リズムカルな顎運動のエピソードは近接して出現するクラスターを形成するが、クラスター当たり平均 4.0 回のエピソードが発現した。



RJMs のクラスターの開始を起点として、脳波、心電図、呼吸活動の変化を解析した。脳波の α 波および γ 波帯域の占有率は、クラスター開始直後、20 秒から 30 秒間著明な増加を示した。心拍数については、クラスター開始前後で著明な変化を認めなかった。呼吸数については、脳波と同様に、クラスター開始直後から数十秒の間は、著明な増加を示した。

以上から、ウレタンの投与下においては、歯ぎしり様の顎運動が群発する期間とそうでない期間があること、さらに顎運動が群発する際には、呼吸数の上昇は脳波の速波成分の増加といった覚醒出現する睡眠様の周期的な脳波活動の変動そのものが歯ぎしり様の顎運動の発現に関与する可能性よりも、顎運動を制御する機構自体に内因性の活動変動が存在する可能性があり、覚醒レベルが上昇することに合わせて歯ぎしり様の顎運動が発生する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Kato Takafumi, Higashiyama Makoto, Katagiri Ayano, Toyoda Hiroki, Yamada Masaharu, Minota Noriko, Katsura-Fuchihata Sho, Zhu Yiwen	4. 巻 65
2. 論文標題 Understanding the pathophysiology of sleep bruxism based on human and animal studies: A narrative review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral Biosciences	6. 最初と最後の頁 156 ~ 162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.job.2023.04.005	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 -

1. 著者名 Zhu Yiwen, Toyota Risa, Shiraishi Yuki, Katagiri Ayano, Yamada Masaharu, Higashiyama Makoto, Toyoda Hiroki, Lavigne Gilles, Kato Takafumi	4. 巻 51
2. 論文標題 Sleep architecture as a candidate for phenotyping sleep bruxism: A narrative physiological review	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 87-102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/joor.13482	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 Yano Hiroshi, Matsuura Yutaka, Katagiri Ayano, Higashiyama Makoto, Toyoda Hiroki, Sato Hajime, Ueno Yoshio, Uzawa Narikazu, Yoshida Atsushi, Kato Takafumi	4. 巻 129
2. 論文標題 Changes in cortical, cardiac, and respiratory activities in relation to spontaneous rhythmic jaw movements in ketamine anesthetized guinea pigs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Oral Sciences	6. 最初と最後の頁 e12817
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/eos.12817	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1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤隆史、東山亮、桂（淵端）尚、片桐綾乃、豊田博紀
2. 発表標題 ウレタン麻酔下の実験動物における睡眠覚醒様脳波の変化と顎運動の関連
3. 学会等名 第14回日本臨床睡眠医学会
4. 発表年 2023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
研究協力者	加藤 隆史 (Kato Takafumi)		
研究協力者	桂 尚 (Katsura Sho)		
研究協力者	片桐 綾乃 (Katagiri Ayano)		
研究協力者	矢野 浩司 (Yano Hiroshi)		
研究協力者	豊田 博紀 (Toyoda Hiroki)		

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