

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659869

研究課題名（和文）自然睡眠時リズム性咀嚼筋活動の運動指令発生部位の同定

研究課題名（英文）Induction of rhythmic jaw movements by central nervous system during naturally sleeping 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（和文）：歯ぎしりのように睡眠中にリズムをもつ顎の運動が生じる機構はわかっていない。本研究では、自然睡眠中の実験動物で、大脳皮質下行路を電気刺激する実験を行ったところ、睡眠が浅化傾向を示す状態でリズム性咀嚼筋活動を誘発することができた。したがって、睡眠中でも、咀嚼リズム発生機構を駆動させることができ、大脳皮質は、その運動指令発生部位の一つである可能性が得られた。

研究成果の概要（英文）：Neural mechanisms for the genesis of rhythmic jaw movements (RJM) during sleep remain unknown. We have found that RJM can be induced by the stimulation to pyramidal tract in relation to arousals. This suggests that masticatory rhythm generator can be responsive to facilitatory inputs during sleep and that cerebral cortex can be a candidate structure triggering RJM during sleep.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：睡眠、咀嚼筋、リズム、睡眠時ブラキシズム、睡眠関連運動異常症

## 1. 研究開始当初の背景

①睡眠時ブラキシズムは、一般成人の約 10% で発生する。歯の咬耗や破折・喪失、補綴・修復・インプラント治療の失敗、顎関節症や頭痛の原因と考えられ、歯科臨床では非常に問題とされる睡眠関連運動異常症である。睡眠時ブラキシズムでは、ノンレム睡眠中に歯ぎしりをともなう多数のリズム性咀嚼筋活動（RMMA）が頻繁に発生するが、その発生機構はブラックボックス状態で未だ不明である。

②ヒトの睡眠研究から得た睡眠中の RMMA の発生について、以下の知見がある。健常者の 6 割が睡眠中に RMMA を示すが、SB 患者では発生数が 3 倍、その咬筋活動量は 40% 高いが、睡眠構築、自律神経活動、咀嚼筋トーン

スは正常である。RMMA は一過性の覚醒に伴って発生し、RMMA 出現前に覚醒脳波の出現と心拍数の増加が認められ、実験的に一過性の覚醒を引き起こすと、ある程度の確率で RMMA を誘発できる。

③動物モデルを用いた研究から、睡眠中の咀嚼筋活動量の変動は頰筋と咀嚼筋で異なること、咬筋では顎二腹筋より高い活動を示し、両筋の活動の量的・時間的変動が一致しないこと、咀嚼筋活動は覚醒強度が高いほど増強すること、睡眠中の咬筋活動の発生様式は不規則だが、反復性の咬筋バーストが散見されること、などの睡眠中の咀嚼筋活動の特性を明らかにしてきた。

④以上、ヒトおよび動物の睡眠実験の結果

から、咀嚼筋活動発生には一過性の覚醒が必要な生理的因子であることと、開閉咬筋活動の量やタイミングは不規則で定型的ではないが、一過性の覚醒時に咀嚼筋にリズム性活動を駆動させる機構が活動する可能性があると考えられる。咀嚼筋にリズム性活動を惹起させる神経回路網が脳幹網様体に存在することは知られているが、睡眠中にそれら神経機構を駆動させることが可能かどうかはわかっていない上に、駆動する運動指令を発する脳部位も不明である。

## 2. 研究の目的

動物の自然睡眠中に、リズム性顎運動を駆動しうる可能性のある脳部位を活性化させて、リズム性顎運動を誘発して、睡眠中のリズム性咀嚼筋活動の運動指令発生部位の同定を試みる。

## 3. 研究の方法

### [急性実験]

①麻酔下にて Hartley 系モルモットに手術を施し、咀嚼筋筋電図（咬筋・顎二腹筋）の記録用ワイヤー電極を設置し、動物を脳定位固定装置に装着した。ガラス被覆金属電極を用い、連続電気刺激（30Hz、持続時間：2sec、強度：50-250uA）を与え、咀嚼筋活動を記録した。刺激部位をマーキングした後、動物を灌流固定し、組織切片を作成した。顕微鏡下で組織標本と比較して、リズム性顎運動誘発部位の分布や刺激強度の関連を調べた。一部の動物では、刺激部位に順行性および逆行性トレーサーを注入した。注入後 7~10 日生存させた後、凍結脳切片を作成し投射ニューロンを可視化し、顕微鏡下で観察し、シナプスの位置や分布を調べた。

### [慢性実験]

①麻酔下にて Hartley 系モルモットに手術を施し、以下の電極を体内に設置し、電極コネクタを頭蓋骨に固定した。記録項目は、睡眠覚醒状態（脳電図・眼電図・頸筋筋電図）、自律神経活動（心電図）、顎運動機能（咬筋・顎二腹筋筋電図）とした。同時に、脳定位固定装置に動物の頭部を着脱可能とするため、金属管・ネジを用いたアタッチメントを固定した。

②安定した動物の睡眠を確保し、実験精度を上げるため、外科手術後の回復期間（約 2 週間）に、動物を実験環境（防音箱）で睡眠できるようにトレーニングした。その際には、頭部に記録ケーブルを接続し、睡眠覚醒のモニターを行うと同時に、電極の状態も確認した。一部の動物では、動物を脳定位固定装置上で睡眠をさせるトレーニングを行ない、睡眠覚

醒に伴う咀嚼筋活動を記録した。

③トレーニングを終えた動物において、麻酔下で、ガラス被覆金属電極を用いた電気刺激でリズム性顎運動を誘発し、刺激効果が高い部位に電極を留置した。

[刺激実験]回復後、防音箱内で自由行動させてデータを記録した。動物が、覚醒—ノンレム睡眠—レム睡眠—覚醒という周期を繰り返す間に、電気刺激を与えた。刺激強度は、記録前覚醒中のリズム性顎運動反応閾値を 1T として、設定した 3 段階の刺激強度（0.9~1.2T）とした。同一動物で、複数回にわたって行った。実験終了後、麻酔下にて刺激部位を電気凝固し、灌流固定後組織切片を作成した。刺激に対する咀嚼筋の応答の有無をスコアし、刺激に対する応答性を計算した。また、刺激からリズム性顎運動発生までの潜時も求めた。刺激前後における脳波活動を定量分析し、刺激前の一定時間におけるこれらの数値が、応答の有無と関係があるか調べた。また、組織切片は顕微鏡下で観察して刺激部位を同定した。

## 4. 研究成果

①麻酔下で脳に電気刺激を加えたところ、複数の部位でリズム性顎運動を誘発することができた。そのうち、中脳を走行する錐体路への電気刺激が長時間安定的にリズム性顎運動を発生させることができたため、この部位の刺激を自然行動中に与えることとした。また、組織学的検索から皮質下行路内の神経線維は、視床、中脳、橋、延髄の様々な部位に投射していた。

②自由行動下の覚醒中に皮質下行路へ連続電気刺激を与えるとリズム性顎運動を誘発することができた。ノンレム睡眠中においても、同様の刺激を用いてリズム性顎運動を誘発することができた。リズム性顎運動の誘発率は、覚醒・ノンレム睡眠共に刺激強度の上昇に伴い上昇したが、ノンレム睡眠における誘発率はすべての刺激強度において有意に低かった。また、刺激からリズム性顎運動誘発までの潜時は、覚醒よりもノンレム睡眠で優位に遅延した。

③刺激前後の脳波を定量解析したところ、リズム性顎運動を誘発できた例とできなかった例で刺激直前の脳波成分を比較したところ、リズム性顎運動を誘発できた場合は、できなかった場合に比べて、徐波成分の占有率は低く、速波成分が高い状態だった。

④ノンレム睡眠、レム睡眠では自発的に様々な咀嚼筋活動が発現し、ノンレム睡眠とレム睡眠で特性が異なっていた。また、レム

睡眠では咀嚼に似たリズムやパターンを示す咀嚼筋活動が出現した。また、ごく少数の刺激がレム睡眠中に加えられていたが、これらの例ではリズム性顎運動を誘発できなかった。

⑤麻酔下でリズム性顎運動を誘発できた大脳皮質部位から視床、中脳、橋、延髄への投射経路を調べると、脳幹網様体の複数の部位に存在するニューロンへの直接投射を認めたが、皮質部位でその投射様式が異なる傾向を示した。

⑥以上の結果から、大脳皮質からの興奮性入力に対する脳幹の咀嚼リズム発生機構の反応性は、ノンレム睡眠でも完全に消失していない。そして、ノンレム睡眠の中で睡眠が浅化傾向にあると、咀嚼リズム発生機構の興奮性が上昇したため、リズム性顎運動を誘発できたと考えられる。また、大脳皮質は、ノンレム睡眠中のリズム性顎運動の運動指令発生部位の一つである可能性が示唆された。

⑦また、本研究では、リズム性顎運動を誘発できる実験動物モデルを用い、睡眠時ブラキシズムの神経機構を解明するという新たな方法を確立することができた。また、この実験モデルを応用し、他の睡眠関連運動異常症で明らかとなっていない generator の解明に貢献できると考えられる。

#### 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5件)

1. Kato T, Yamaguchi T, Okura K, Abe S, Lavigne GJ. Sleep less and bite more: Sleep disorders associated with occlusal loads during sleep. *J Prosthodont Res* 57:69-81, 2013.
2. Kato T, Nakamura N, Masuda Y, Yoshida A, Morimoto T, Yamamura K, Yamashita S, Sato F. Phasic bursts of the antagonistic jaw muscles during REM sleep mimic a coordinated motor pattern during mastication. *Journal of Applied Physiology*, 114:316-28, 2013.
3. Isogai F, Kato T, Fujimoto M, Toi S, Oka A, Adachil T, Maeda Y, Morimoto T, Yoshida A, Masuda Y. Cortical area inducing chewing-like rhythmical jaw movements and its connections with thalamic nuclei in guinea pigs. *Neuroscience Research*, 74:239-47, 2012.
4. Kato T, Masuda Y, Nakamura N, Yoshida A. Association between changes in cortical and jaw motor activities during sleep. *Journal of Oral Biosciences*, 54:5-10, 2012.
5. Kato T, Masuda Y, Yoshida A, Morimoto T. Masseter EMG activity during sleep and sleep bruxism. *Archives Italiennes de Biologie*, 149:478-491, 2011.

[学会発表] (計9件)

1. 山田謙一、加藤隆史、東山亮、吉田篤、古郷幹彦: ノンレム睡眠中における顎運動リズム発生に関わる神経網の興奮性の検討 第67回 NPO 法人 日本口腔科学会学術集会、2013年5月22日、栃木
2. Kato T: Sleep bruxism: pathophysiology from human and animal studies. *Yonsei Dental International Symposium* November 30, 2012, Seoul (招待講演)
3. 山田謙一、加藤隆史、東山亮、古郷幹彦、吉田篤: 睡眠中における咀嚼リズム発生に関わる神経網の実験的賦活 日本顎口腔機能学会 第49回学術大会、2012年、10月20日、福岡
4. 加藤隆史. 睡眠時ブラキシズム診断の本音と建前. 日本睡眠学会シンポジウム、2012年6月30日、横浜。(招待講演)
5. 加藤隆史、中村典正、増田裕次、佐藤文彦、森本俊文: モルモットのレム睡眠中に認められる咀嚼様の協調性下顎運動 第6回 Motor Control 研究会 (MC2012)、2012年6月22日、愛知
6. 加藤隆史、増田裕次、宮野敬士、吉田篤. ノンレム睡眠中の咬筋筋活動に対するクロニジンの効果. 第89回日本生理学会大会、2012年3月29日-31日、松本.
7. 山田謙一、加藤隆史、東山亮、佐藤文彦、古郷幹彦、吉田篤. ノンレム睡眠中に錐体路の電気刺激によって誘発されたリズムカルな顎運動. 第5回三叉神経領域の感覚-運動統合機構研究会、2011年12月3日-4日、松本.
8. Kato T. Sleep bruxism: transfer knowledge between human research and basic science. *World Sleep 2011 (The 6th World Congress of the World Sleep Federation)* 2011年10月17日-20日、京都 (招待講演)
9. 加藤隆史、谷口充孝、大倉睦美、杉田淑子、村木久恵、吉田篤、大井元晴. レム睡眠行動異常症患者の睡眠中に発生するリズム性咀嚼筋活動と口顎ミオクロウスの発生様式. 第3回 ISMSJ 学術集会、2011年8月26日-27日、神戸.

〔図書〕（計7件）

1. Kato T, Blanchet PJ, Huynh N, Montplaisir JY, Lavigne GJ. Sleep bruxism and other disorders with orofacial activity during sleep. In: Sleep and Movement Disorders 2<sup>nd</sup> eds, edited by S Chokroverty, W Hening and A Walters. Elsevier-Saunders, Philadelphia, in press.
2. 森本俊文、加藤隆史. どうして口は一つなのに鼻の孔は2つあるのだろう. 新・口腔の生理からどうしてを解く (森本俊文監修). デンタルダイヤモンド, p. 40-43, 2012.
3. 加藤隆史、吉田篤、増田裕次、森本俊文. どうして歯ぎしりする人としらない人がいるのだろう. 新・口腔の生理からどうしてを解く (森本俊文監修). デンタルダイヤモンド, p. 56-59, 2012.
4. 加藤隆史、吉田篤. どうしてあくびがでるのだろう. 新・口腔の生理からどうしてを解く (森本俊文監修). デンタルダイヤモンド, p. 66-69, 2012.
5. 森本俊文、増田裕次、加藤隆史. どうしてポーっとしていると口が開いてくるのだろう. 新・口腔の生理からどうしてを解く (森本俊文監修). デンタルダイヤモンド, p. 62-65, 2012.
6. 大倉一夫、加藤隆史. 睡眠時ブラキシズム. 『脳とこころのプライマリケア』第5巻 意識と睡眠 (編集: 千葉茂) II 部 睡眠 4章 さまざまな睡眠障害 f. 睡眠関連運動障害群, シナジー, 2012.
7. 大倉一夫、加藤隆史. 睡眠時ブラキシズムの基礎知識. 開業医のための明快咬合臨床—診査・診断から治療まで— (寺岡康利, 龍田光弘編), デンタルダイヤモンド, pp. 34-38, 2011.

## 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

