

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：17701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06518

研究課題名(和文) SLC6A4遺伝子多型と機能性ディスぺプシアおよび睡眠時ブラキシズムとの関連

研究課題名(英文) Elucidation of the relationship between Sleep Bruxism and functional dyspepsia

研究代表者

池森 宇泰 (Ikemori, Takahiro)

鹿児島大学・附属病院・医員

研究者番号：10755234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的はSLC6A4遺伝子多型と機能性ディスぺプシアおよび睡眠時ブラキシズム(SB)との関連を解明、検証する事である。今回の研究において、先行研究により示唆されていた、SBと嚥下、胃食道逆流の関連性、を確認することが出来た。今後は関連研究において、今回の研究で得られたデータを活用しより精度の高い結果を出していきたいと考える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study elucidates an association between SLC6A4 genetic polymorphism and functional dyspepsia and Sleep Bruxism(SB) and is to inspect it.I was able to confirm an SB and deglutition, the association of the stomach esophagus countercurrent that a precedent study suggested in this study.I utilize data provided in this study and, in a related study, want to start a high result of the precision more in future.

研究分野：矯正歯科学分野

キーワード：機能性ディスぺプシア 睡眠時ブラキシズム

1. 研究開始当初の背景

近年、がん等の疾患に対するオーダーメイド医療の開発研究が行われているが、歯科疾患に対してそのような医療研究は未だない。これまで我々は、顎口腔機能(Miyawaki et al., J Dent Res 2000, 2001a, 2001b, 2005)やその異常と上部消化管との機能的相関について先駆的な研究を行ってきた。その結果、睡眠時ブラキシズム(SB)と嚥下(Miyawaki et al., Sleep 2003a)や胃食道逆流(Miyawaki et al., Sleep 2003b)との密接な関連性、睡眠時の食道内への酸刺激がSBと嚥下を誘発すること、骨格性下顎前突が胃食道逆流症のリスクを高めること(Togawa & Miyawaki et al., AJO/DO 2009)、咀嚼と胃の活動との関連性、覚醒時の食道内への酸刺激が咀嚼筋活動を増加させること(研究業績#1)、胃食道逆流症の第一選択薬であるプロトンポンプ阻害剤(PPI)は、SBの頻度を有意に減少させるが個人差が大きいことを明らかにした(Miyawaki et al.: PCT/JP2005, US2009、兼松:顎口腔機能学会優秀発表賞 2014)。しかし、生活習慣や食事療法、またPPIの効果における大きな個人差について、DNA配列の個体差と定義され集団の1%以上の頻度で認められる遺伝子多型1)のCYP2C19が関与していることが示唆されたが、未だSBの根本療法は存在しない。

上部消化管の機能性疾患のうち、2013年5月に保険病名に加えられた機能性ディスぺプシア(Functional Dyspepsia (FD): 器質的疾患がないのに腹部症状をきたす疾患が、胃食道逆流症と共に最近注目されつつあり、その治療法として、H.pylori除菌治療2)や生活習慣指導3)・食事療法4)に加え、アコチアミド5)などの消化管運動改善薬6)、PPI7)、ヒスタミンH2受容体拮抗薬(H2RA)8)、抗不安薬9)などを用いた薬物療法などがある。興味深いことに、SBとFDの両方の疾患感受性にSerotonin transporter 遺伝子のSLC6A4 遺伝子多型が関与していることが別々の研究者らにより明らかにされたが10,11)、そのような遺伝子多型に着目してSBとFDの関連性を調べた報告は未だない。

本研究の独創的な点として、歯科医学、消化器内科学および睡眠医学にまたがる学際的研究の推進と新たな学問分野の創成をするとともに、最近注目されているSBとFDに共通のSLC6A4 遺伝子多型によるこれらの疾患との関連性とSLC6A4等の遺伝子多型に応じたFDの薬物療法等がSBに及ぼす治療効果を解明することにある。SLC6A4 遺伝子多型の有無によって生活習慣・食事療法の効果に違いのあることが明らかとなった場合、SBのオーダーメイド医療が可能となると考える。

参考文献: 1) Furuta T, et al. 2004 2) Moayyedi P. 2011 3) Miwa H, et al. 2012 4) Pilichiewicz AN, et al. 2008 5) Matsueda K, et al. 2012 6) Hiyama T, et

al. 2007 7) Wang WH, et al. 2007 8) Moayyedi P, et al. 2006 9) Miwa H, et al. 2009 10) Toyoshima F, et al. 2011 11) Furuta T, et al. 2007

2. 研究の目的

2013年、保険病名に加えられた機能性ディスぺプシア(FD)と睡眠時ブラキシズム(SB)の疾患感受性にSerotonin transporter 遺伝子のSLC6A4 遺伝子多型が関与していることが報告されている。我々は、FDとSBとの間に密接な関連があることを最近見出した。さらに、胃食道逆流症の第一選択薬であるプロトンポンプ阻害剤(PPI)によって、SBの頻度が有意に減少することも明らかにした。しかし、その効果に関しては大きな個人差があり、PPIの代謝に係るCYP2C19 遺伝子多型がPPIのSBに及ぼす効果に影響すると考えられた。そこで、SBとFDの両方に罹患している患者に対して生活習慣指導・食事療法等のFDの治療を行い、SBの改善率と遺伝子多型との関連性を明らかにし、SBのオーダーメイド医療に繋げることを目的とした。本研究の意義は消化器内科領域の疾患であるFDと口腔領域の疾患であるSBとの密接な関連性が明らかとなれば、医科と歯科との新たな関わりを提案出来るとともに、現在、根本療法のないSBに対するSLC6A4 遺伝子多型等の有無に応じたオーダーメイド医療が開発されれば、国民のQOLの向上ならびに医療費の大幅な削減に大きく寄与すると考える。

3. 研究の方法

一般集団から、情報誌への募集広告の掲載等により募集し、鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会と生命倫理・遺伝子解析研究倫理委員会で承認を受けた説明・同意書を用いて説明を行い同意の得られた者とする。この中で歯ぎしりの自覚があり、かつ自宅での簡易睡眠検査でブラキシズムが認められた者に対して、下記の睡眠時ブラキシズム(SB)、機能性ディスぺプシア(FD)と胃食道逆流症(GERD)の確定診断を行う。

【SBの確定診断】鹿児島大学睡眠実験室にて、SBの診断のための睡眠ポリグラフ検査(以下PSG検査)を行う。PSG検査では、一般的な検査項目(眼電図、脳波、心電図、オトガイ筋筋電図、呼吸、SpO2)に加え、咬筋筋電図、喉頭部運動、食道内pH、上半身のビデオ撮影を行う。これらにより、ブラキシズムエピソードの頻度、咬筋筋電図バーストの頻度、咬筋総活動量を解析し、研究用診断基準を満たす被験者を選出する。この被験者のうち、問診などから二次性ブラキシズムの疑いがある者や3か月以内に服薬既往のある者は対象から除外する。

【消化器内科的検査・診断(FDとGERDの確定診断)】: 被験者に対して以下の検査・評価を行う。

消化管症状の調査および内視鏡検査：問診票（GSRs（Dimenas 他、1993）、出雲スケール（Kakuta

他、2011）、QUEST、FSSG（Kusano 他、2004）を用いて上部消化管症状を評価する。その後、消化器内科医が内視鏡検査を行い、器質的疾患がある者は被験者から除外する。

H. pylori 感染検査：13C-尿素を含んだ検査薬（ユービット錠 100mg）の摂取前後に呼気採取を行い、呼気中 13C02 排出量を調べることで、H. pylori 菌感染の有無を調べる。

【心理社会的因子の評価】被験者に対して、健康調査票（SF-8、WHO QOL26）

や心理検査調査票（STAI、BDI）等を用いて心理社会的因子等に関する評価を行う。

【遺伝子多型の検査】被験者に対して、口腔内の粘膜を綿棒で擦って微量の組織片を採取する。その後、細胞遺伝子（ゲノム）解析により、FD とブラキシズムの発現に共通して関与するとされる Serotonin transporter 遺伝子の SLC6A4 遺伝子多型を調べる。

【生活習慣と食習慣の調査】被験者に対して、生活習慣（喫煙、飲酒、夜食の有無等）や食習慣（食事内容や過食の有無等）の調査を行う。

(1) H.pylori 除菌治療後の SB 改善率と遺伝子多型との関連性の解明。

SB と診断された被験者のうち、H.pylori 感染検査で陽性と判定され、除菌治療後、6～12 か月経過しても症状が消失または改善している者とする。

【H.pylori の除菌】鹿児島大学医学部・歯学部附属病院において、通法に従い H.pylori の除菌を行う。

【除菌後の検査】

上部消化管症状の調査：GSRs、出雲スケール、FSSG を用いて上部消化管症状を評価する。

PSG 検査：咬筋筋電図や上半身のビデオ撮影を含む PSG 検査を行い、ブラキシズムの頻度を評価し、SB の改善率と SLC6A4 遺伝子多型との関連性を調べる。

【研究が当初の計画通りに進まない場合の対応】上部消化管症状の改善が認められない場合は FD と診断し、次の生活習慣指導・食事療法の研究へ移行し、喫煙、飲酒、夜食の有無及び食事内容や過食の有無などを指導し、問診票を用いた上部消化管症状の記録および SB の改善率と SLC6A4 遺伝子多型との関連性を調べる。

(2) 生活習慣指導・食事療法が SB 発現に及ぼす効果と遺伝子多型との関連性の解明。

【対象】上記の H.pylori 除菌治療の効果が認められない者と、H.pylori 感染検査で陰性と判定され、SB と FD を診断された者（約 10 名と予想）とする。

【生活習慣指導・食事療法】禁煙や禁酒、睡眠時間の確保、および高カロリー・脂肪食の摂取制限などの指導を行い、問診票を用いた上部消化管症状の記録を毎日行う。

【上部消化管症状改善後の検査】上部消化管

症状が改善した時点で PSG 検査を行い、SB の改善率と

SLC6A4 遺伝子多型との関連性を調べる。

【研究が当初の計画通りに進まない場合の対応】上部消化管症状の改善が認められない者は、次のアコチアミドを使用した薬物療法を行う研究へ移行する。

(3) FD に対するアコチアミドが SB に及ぼす効果と遺伝子多型との関連性の解明。

消化管運動改善薬（アコチアミド）を用いたプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験

【対象】上記の生活習慣指導・食事療法の治療効果がなかった者（約 30 名と予想）とする。無作為に 2 群に分け、FD 治療薬のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（アコチアミド）あるいは偽薬（プラセボ）を投与する。薬剤はいずれも同じ色・形状で外観からは区別できず、各群にはコントローラーが乱数表を用いてランダムに割付ける。

【投与プロトコール】薬剤は保険適応となっているアコチアミド（アコファイド錠 100mg、ゼリア新薬工業株式会社、東京）またはプラセボとし、1 日 3 回食前に 5 日間経口投与する。投薬の順序は封筒法と置換ブロック法を用いてランダムに決定し、2 週間のウォッシュアウト期間を経てプラセボ対照二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験を行う。

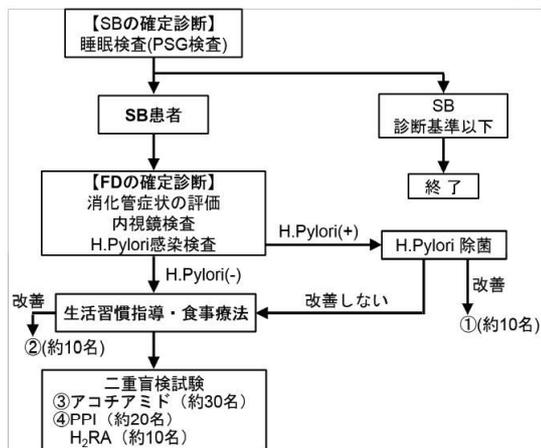


図. 被験者募集から割付までの検査の流れ

4. 研究成果

睡眠時ブラキシズムと嚥下や胃食道逆流との密接な関連性、睡眠時の食道内への酸刺激が SB と嚥下を誘発することなど、我々が行ってきた先駆的な研究結果を再度確認するとともに骨格性下顎前突が胃食道逆流症のリスクを高めること、咀嚼と胃の活動との関連性、覚醒時の食道内への酸刺激が咀嚼筋活動を増加させることを明らかにした。

今後は、被験者の母集団を増やし、より精度の高いデータ収集を続き行いたいと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

該当無し

6. 研究組織

(1)研究代表者

池森 宇泰 (IKEMORI, Takahiro)

鹿児島大学・附属病院・医員

研究者番号：10755234

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし