

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09840

研究課題名(和文) 脳腸モデルによる迷走神経の活性化を応用したブラキシズムの根本療法開発への基盤研究

研究課題名(英文) Basic research for the development of a radical therapy for bruxism that applies the activation of the vagus nerve by a brain-intestinal model

研究代表者

菅 真有 (SUGA, Mayu)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：50779973

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)：本研究は唾液や咬合力等の顎口腔機能、上部消化管活動およびブラキシズムとの因果関係について解明することを目的とし、咬合不調和群、粉末対照群、通常対称群においてモデル動物を作成し、上部消化管活動、唾液分泌量、咬合力の測定や個体行動解析を行った。その結果、咬合不調和群は、対照群と比較して有意に体重と食餌量が低下した。また、唾液分泌量や咬合力ならびに上部消化管活動は有意な差を認めなかった。個体運動解析の結果、咬合不調和群は、運動量が低下した。以上により、咬合の不調和が活動性の低下に關与すると示唆された。また、歯科矯正用アンカースクリューを用いて咬合力など顎口腔機能が改善した症例報告も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブラキシズムは多因子性の疾患とされているが、その発現メカニズムには未だ不明な点が多く、効果が立証された治療法はまだ無いため、患者のQOL低下の要因となっている。唾液、嚥下、ブラキシズムとの因果関係について解明する事ができれば、ブラキシズム抑制メカニズムの一助となると考え、唾液や咬合力等の顎口腔機能や上部消化管活動との関連を検証したが、個体間のばらつきが大きく、有意な差を認めなかった。今後は手技も含めて更なる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the effect between stomatognathic function such as saliva and occlusal force, upper gastrointestinal activity and bruxism. We investigated upper gastrointestinal activity, salivation, occlusal force, and open field test, was analyzed. As a result, the occlusal disharmony group significantly decreased body weight and food intake as compared with the control group. In addition, there were no significant differences in salivation, occlusal force, or upper gastrointestinal activity. As a result of Open field test, the amount of exercise decreased in the occlusal disharmony group. These results indicate that occlusal disharmony group is involved in the decrease in activity. We also reported a case in which the stomatognathic function such as occlusal force was improved by using an orthodontic anchor screw.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：顎口腔機能 唾液分泌 脳腸相関 上部消化管活動 ブラキシズム

## 1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズムは睡眠障害の国際分類（ICSD-2）では単純反復性運動障害に分類され、様々な口腔疾患の危険因子であるだけでなく、微小覚醒に起因する睡眠障害や心理社会的問題、自律神経の変調などを引き起こす。睡眠時ブラキシズムは多因子性の疾患とされているが、その発現メカニズムには未だ不明な点が多く、効果が立証された治療法はまだ無い（Mcauliffe et al., 2014）、患者のQOL低下の要因となっている。

我々はこれまで、上部消化管とブラキシズムの機能的関連について先駆的な研究を行ってきた。その結果、胃食道逆流による食道内酸刺激がブラキシズム発生の要因の一つであること、唾液の嚥下がブラキシズムの抑制に役立つことを明らかにした。このことから、ブラキシズムを抑制するためには、(1) 胃酸分泌の抑制と (2) 食道内の酸クリアランス（唾液の嚥下・食道の蠕動運動）の促進が効果的であると考えられた。そこでまず、胃食道逆流症の治療の第一選択薬であり、胃酸分泌を強力に抑制するプロトンポンプ阻害薬のブラキシズム抑制作用について検討した結果、一定の治療効果はあったが、30-40%の患者には効果がないことが判明した。胃食道逆流症ではプロトンポンプ阻害薬が奏功しないプロトンポンプ阻害薬抵抗性胃食道逆流症が存在し（Kawaguchi et al., 2016）、プロトンポンプ阻害薬投与による睡眠時ブラキシズム抑制には限界があると考えられた。そこで本研究では、安全で、より多くの患者に効果があると考えられる、食道内の酸クリアランス促進によるブラキシズム抑制作用に注目することとした。

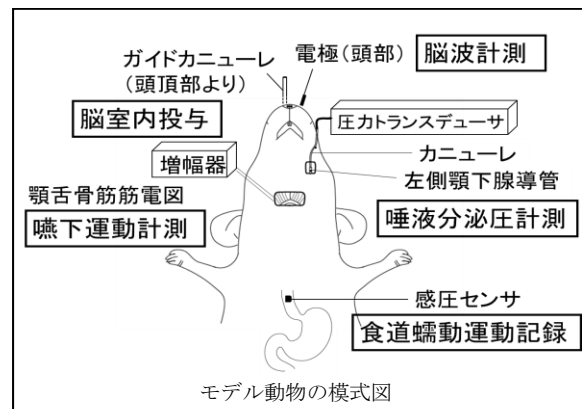
食道内の酸クリアランスを促進させるためには、唾液分泌および嚥下を促進させることが効果的ではあるが、現在口腔乾燥症などで用いられる人工唾液などでは、その効果には個人差があり、また約30%の頻度で排尿障害、悪心、嘔吐等の副作用があり、その使用には制限がある。一方、申請者は、内臓感覚を制御する頸部迷走神経の電気刺激によって、唾液分泌と嚥下運動を促進させることを、我々が確立したラット脳腸モデルを用いて、明らかにした（Suga et al., AJP, 2016）。この結果より、迷走神経の活性化が唾液と嚥下を促進させ食道内の酸をクリアランスすることでブラキシズムの改善に役立つと考えた。しかし、その促進機序は不明で臨床応用するには、外科的侵襲を伴うという欠点があった。一方、オレキシン等の摂食調整ペプチドが迷走神経に直接作用して消化管活動を促進すること（Sakurai et al., 2015）が明らかになった。また、耳介などの体表の一部には迷走神経の枝が分布しており、耳介の電気刺激や（Frangos et al., 2015）、食物由来の化学物質を塗布することにより、嚥下機能を改善する試みが報告されている（Kondo et al., 2015）。これらの報告を加味すると、摂食調整ペプチドや経皮的電気刺激による迷走神経活性化と唾液、嚥下、ブラキシズムとの因果関係について解明する事ができれば、ブラキシズム抑制メカニズムの一助となり、より治療効果の高い治療法へと発展する可能性があると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究は迷走神経の活性化による、安全で個人差の少ないブラキシズムの根本療法を開発するために、迷走神経を直接活性化するオレキシンなどの神経ペプチドや、経皮的迷走神経刺激が唾液や嚥下に与える影響を調べ、「迷走神経の刺激と唾液、嚥下、ブラキシズムとの因果関係」について、脳腸相関を基軸に解明する事を目的とした。「迷走神経の活性化が、唾液や嚥下を促進して食道内の酸をクリアランスすることで、ブラキシズムの発現を抑制する」との仮説を立証する事ができれば、全く新しいより効果的なブラキシズムの根本療法へと発展し、さらにはこの機序を用いてブラキシズムのみならず、胃食道逆流の症状緩和にも効果的であることが予測される。また、ドライマウスなどの新たな治療法や、摂食嚥下リハビリテーションへと応用できる可能性が極めて高く、オーラルフレイルの予防や治療法に繋がると考えられ、健康寿命の延伸に寄与すると考えられる。

## 3. 研究の方法

(1) モデル動物の作製：C57BL6/J 雄性マウスを4週齢より、下顎前歯の長径が1.0mm増加するようにレジンを築盛（Shimizu et al. 2017）し、粉末食を与えた咬合不調群と、レジンを築盛せず粉末食を与えた粉末対照群と、通常の固形食を与えた通常対称群の3群に分けた。また、5%木炭懸濁液を用いて上部消化管活動を測定する。さらに、飼育開始から8週間以降経過した段階で、唾液分泌量、咬合力等の顎口腔機能の測定を行



う。顎口腔機能を促進する可能性がある摂食調整ペプチド（摂食促進ペプチド：オレキシン、グレリン、NPY、摂食抑制ペプチド：レプチン、インスリン、CCK）を脳室内投与し、投与前後の顎口腔機能（唾液分泌、嚥下回数）、上部消化管活動（食道 pH と蠕動運動）の記録をとる。その後、高架式十字迷路を用いて各モデルにおいて個体行動解析を行う。また、RT-PCR 法にて、それぞれのモデルにおける発育因子の遺伝子発現量の検討を行う。

(2) 経皮的刺激の種類と強度の探索：上記マウスにおいて、迷走神経の枝が分布している皮膚表面を、経皮的に電気、振動、冷温熱、化学物質により刺激して、最も唾液分泌や嚥下等の顎口腔機能や食道の蠕動運動を促進する刺激方法とその強度を探索する。

(3) 上記結果をもとに前項と同様の方法でモデル動物を作成して介入項目を選定する。さらに、モデル動物の食道を露出し、ALZET 浸透圧ポンプのチューブを挿入する。麻酔覚醒後の自由行動下で、酸注入後の心電図、咬筋筋電図、脳波、および顎口腔機能を記録し（Vital recorder：キッセイコムテック社）、ブラキシズムの抑制効果を検証する。

(4) 免疫組織学的手法による、顎口腔機能を促進する神経投射の解明

(5) ラット舌神経への順光性標識：左側頸部を切開し、左側舌鼓索神経を剖出する。蛍光色素をガラス管とハミルトンマイクロシリンジを使って舌鼓索神経に注入する。

(6) 免疫組織学的染色：ラットを深麻酔し、4%のパラホルムアルデヒドで灌流固定を行う。その後イソペンタンを用いて脳を凍結し、薄切後、各切片は c-fos 染色を行い、蛍光顕微鏡で迷走神経の起始核である孤束核、唾液分泌の一次中枢である上唾液核やその上位中枢である大脳皮質において c-fos タンパクの発現を検討する。

#### 4. 研究成果

咬合不調和群は、粉末対照群および通常の固形食を与えた通常対称群と比較して有意に体重と食餌量が低下していた。また、唾液分泌量や咬合力等の顎口腔機能は、個体間におけるばらつきが大きいため測定手技の検討を行い、コットンボールを用いて唾液量を計測したが、有意な差は認めなかった。また、5%木炭懸濁液を用いて上部消化管活動を測定したが、有意な差を認めなかった。今後唾液分泌量と咬合力を測定する手技を検討する必要がある。

また、個体運動解析の結果、咬合不調和群は、粉末対照群および通常の固形食を与えた通常対称群と比較して運動量が低下していた。以上により、咬合の不調和が活動性の低下に関与すると示唆された。上部消化管活動や顎口腔機能との関連性については、今後手技を含めて検討が必要である。

また、歯科矯正用アンカースクリューを用いて咬合力など顎口腔機能が改善した症例報告も行った。

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 0件）

1. 著者名 菅 真有, 植田 紘貴, 山西 沙祐里, 宮脇 正一	4. 巻 -
2. 論文標題 舌突出癖とオトガイの偏位を伴う前歯部開咬に対して歯科矯正用アンカースクリューにより下顎臼歯部圧下と遠心移動を行った一治験例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 九州矯正歯科学会誌	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 前田綾, 岐部俊郎, 菅真有, 丸谷佳菜子, 中川祥子, 中村典史, 宮脇正一
2. 発表標題 新規骨再生誘導材OCP/Collagen移植後に顎裂部の骨再生および歯の萌出と移動を認めた片側性唇顎裂の2治験例
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅 真有, 八木 孝和, 日野 沙耶佳, 宮脇 正一
2. 発表標題 マルチブラケット治療前の患者の心理的評価と顎顔面形態との関係
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会 学術展示 2018年10月30日-11月1日 横浜
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 日野 沙耶佳, 菅 真有, 八木 孝和, 宮脇 正一
2. 発表標題 矯正歯科治療による顎顔面形態と機能の変化に対する心理評価
3. 学会等名 第14回九州矯正歯科学会学術大会 学術口演 2019年2月16 - 17日 福岡
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山形勤太、大賀泰彦、権相豪、菅真有、楠元淳也、仙波伊知郎、宮脇正一
2. 発表標題 自動埋入型骨固定装置を併用した歯科矯正用アンカースクリュー周囲骨の組織学的解析と荷重負荷時の安定性の評価
3. 学会等名 第15回九州矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2020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
研究分担者	宮脇 正一  (MIYAWAKI shouichi)  (80295807)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授   (17701)	
研究分担者	八木 孝和  (YAGI Takakazu)  (10346166)	神戸常盤大学短期大学部・口腔保健学科・教授   (17701)	
研究分担者	大賀 泰彦  (OGA Yasuhiko)  (40780002)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教   (17701)	

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