

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17145

研究課題名(和文) 麻酔を用いた睡眠時ブラキシズム新規動物実験系の確立

研究課題名(英文) Genesis of tooth grinding under sleep-like states in animals

研究代表者

東山 亮 (Higashiyama, Makoto)

大阪大学・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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ウレタン麻酔を施した実験動物において、脳波、呼吸、心電図、顎筋筋電図および化学運動を記録した。振幅の異なる脳活動を有する期間が周期的に繰り返された。これらの脳波状態を帯域、帯域の活動量をもとに、ノンレム睡眠様state、レム睡眠様state、どちらにも該当しないTransition stateに分類できた。顎運動を観察すると、これらのstateの変化に応じて、下顎運動のパターンが変化することがわかった。また、咬筋の反復性の活動とともに、下顎の側方運動を繰り返し歯ぎしり様の雑音を伴うエピソードが発生していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、ウレタン麻酔下で生じる周期的な脳波活動状態の変化に伴って、顎の運動を調節する神経ネットワークの活動モードが変化することから、脳内全体の活動のバランスの変化が、無意識下で発生する歯ぎしりの発生要因であることを示唆する点で学術的に重要である。本研究成果は、歯ぎしり発生の神経メカニズムを明らかにする解明したり、治療法や診断方法を開発するうえで有用な新しい実験系を開発できた点で意義がある。

研究成果の概要(英文)：This study investigated the oromotor activity under urethane anesthesia in guinea pigs. The results showed that cortical brain states changed cyclically after intraperitoneal injection of urethane. Brain states were classified into NREM-like, REM-like and transition states according to the delta and theta cortical activities. In relation to the changes of the brain states, the patterns of jaw movements were altered. Repetitive lateral jaw movements were found to occur in cluster. The jaw movements were associated with the intense masseter muscle contractions but not with digastric muscle contractions. Moreover, this episode often occur with tooth grinding noise.

研究分野：睡眠

キーワード：睡眠時ブラキシズム ウルトラディアンリズム 顎運動 脳波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯科医学領域の睡眠関連運動障害として、睡眠時ブラキシズム (Sleep Bruxism: SB) がある。SB 患者は、覚醒中の咀嚼や嚥下など顎口腔機能は正常であるが、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。SB は、顎関節症・頭痛、歯や補綴装置の破壊に関わるので歯科臨床では問題視されているが、発生原因は不明であり、今日も治療方法は確立していない。

これまでのヒトにおけるポリソムノグラフィーを用いた臨床研究から、RMMA の発生に関する睡眠生理学的機序について、いくつか明らかとなっている。RMMA の大部分は浅いノンレム睡眠で発生するが、90-120 分の睡眠周期の中で、深いノンレム睡眠からレム睡眠に向かう、覚醒圧力が強いタイミングに集中する。睡眠周期では、咀嚼筋トーンと、RMMA の発生頻度の変動が異なっている。また、RMMA の発生直前に心拍数の増加、覚醒脳波など Micro-arousal が出現する。したがって、RMMA の発生機序が、周期的な睡眠の変化に依存して、覚醒圧力が強い、浅いノンレム睡眠で、Micro-arousal によって顎運動の活動性が上昇する可能性が示唆されている。すなわち RMMA の発生には、睡眠圧力が作用して睡眠周期が安定した状態で、深いノンレム睡眠からレム睡眠へと推移することが重要であると考えられる。しかし、脳内の神経生理学的なメカニズムはいまだ不明である。SB の神経生理学的メカニズムの解明にはより多様な介入実験を可能にする動物 (モルモット) モデルの確立が必須であるが、その取り組みは十分行われていない。

2. 研究の目的

これまでに自然睡眠下の実験動物 (モルモット) が、ヒトの睡眠時ブラキシズムの実験モデルとして有用である可能性を示されてきたが、自然睡眠での動物実験は、実験条件や方法に一定の制限が生じることは否定できない。そこで、麻酔下で睡眠サイクルを模倣するモデルが確立できれば、睡眠時ブラキシズムの神経機構の解明を多面的に加速できると考えた。

本研究では、ウレタン麻酔が実験動物にノンレム睡眠様・レム睡眠様の脳波活動を繰り返す状態を発生させることに着目した。ウレタン麻酔下の顎運動調節機構の特性を解析し、睡眠時ブラキシズムの実験モデルとしての生理学的妥当性を検証し、新規実験系を確立することを目的とする。

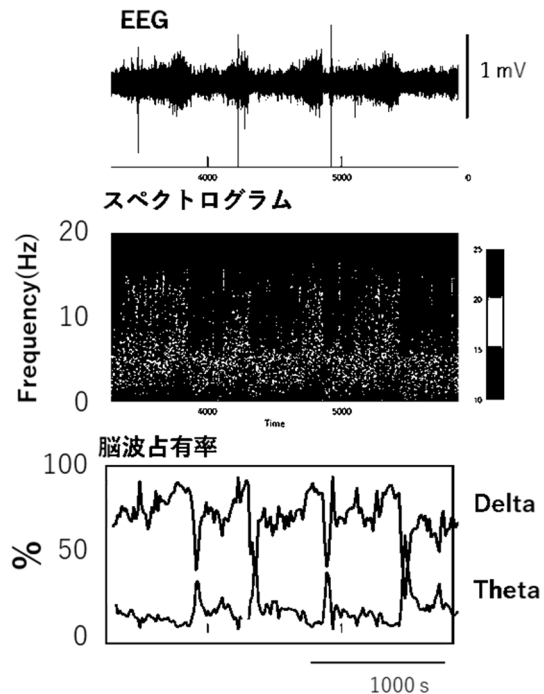
3. 研究の方法

- i) 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。
- ii) 手術後、数日から 1 週間の回復期間を設けた。その後、腹腔内投与にてウレタン麻酔 (1.5mg/kg, i.p.) を行い、動物を脳定位固定装置へ固定した状態で、記録ケーブルを接続した。鼻孔付近にサーミスタを設置した。呼吸活動の記録も同時に行った。
- iii) 脳波活動及び、顎運動を記録し、9000 秒のデータを解析した。脳波の振幅や周波数解析を実施し、異なる State に分類した。また、脳波の周波数分布、心拍数、呼吸数を異なる State 間で比較した。さらに、顎筋活動や顎運動の変化を視覚的に観察し、咬筋活動エピソードを同定し、その発生数の割合を各 State 毎に算出した。

4. 研究成果

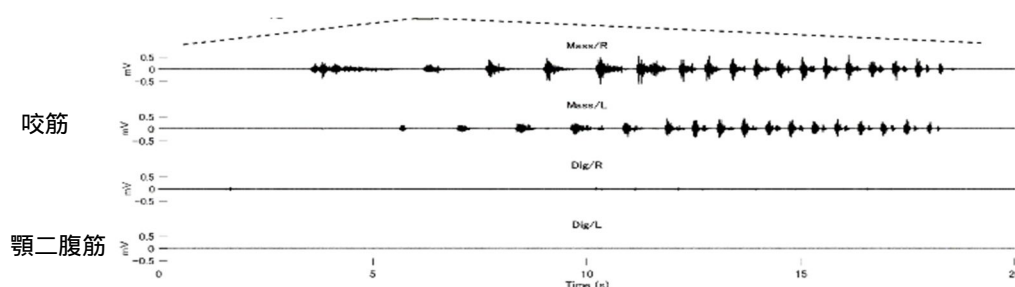
1) 異なる State

脳波の周波数解析の結果をもとに、帯域と帯域の周波数のパワーをもとに、State を分類した。帯域が高く帯域が低い NREM-like State、帯域が低く帯域が高い REMS-like State、両帯域のパワーが中間レベルの Transition state とした。各ステートの平均持続時間には個体差があったが、解析期間の約 45% が REMS-like、25% が Transition、約 30% が NREM-like であった。また、これら 3 期間は、REM-like state から Transition state へ推移した後、NREM-like state へと移行する規則性を有していた。また、各 State における脳波の各周波数帯域の占める比率を比べたところ、波のパワーは、REM-like、Transition、NREM-like の順に約 60% から約 80% に増加したが、帯域はその順に約 20% から 10% に減少した。さらに、帯域のパワーも、REM-like から NREM-like へと減少した。平均心拍数、すべての State で平均値が約 280 回/分で有意な差を認めなかった。また、平均呼吸数もすべての state において、平均値が約 60 回/分で有意差を認めなかった。



2) 顎運動と咀嚼筋活動

上記のような 3 つの State が周期的に変化する中で、記録期間中、下顎位は緩やかにドリフトする動きを繰り返していたが、時折、下顎が急速に左右方向へ繰り返し移動することがあった。この顎運動は、主に下顎の側方運動で構成され、開閉口運動はほとんど認めなかった。また側方運動に応じて咬筋が高い活動を示したが、顎二腹筋はほとんど活動を示さなかった（下図）。し



かし、このリズムカルな運動に伴って、上下歯が擦れあう音が生じることがあった。反復性の咬筋活動エピソードは、一度発生すると、5 秒 ~ 15 秒毎に群発する様子が観察できた。このような反復性の咬筋エピソードは、記録期間全体で一匹の動物当たり約 50 回程度発生した。また、咬筋エピソードの約 70% 程度が、REM-like state で発生し、約 20% が Transition state で、NREM-like state で発生したのは 10% 程度であった。

ウレタン麻酔下モルモットの脳波において、NREM-like/REM-like state を繰り返す周期的変化が発生した。歯ぎしり様の雑音を伴い、一過性の反復性側方運動な顎運動が自発的に発生し、側方運動時に咬筋の著名な活動と歯ぎしり様雑音を伴っていた。したがって、ウレタン麻酔下の

モルモットは、異なる脳活動状態が周期的に変動する無意識状態において、リズムカルな顎運動が自発的に発生する点で、RMMAの神経機構を解明するうえで有用な実験系と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 加藤隆史、東山亮.	4. 巻 80
2. 論文標題 最新の「睡眠時ブラキシズム」研究について - 第2回基礎研究が教えてくれるもの .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科評論	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 無
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 Yamada K, Higashiyama M, Toyoda H, Masuda Y, Kogo M, Yoshida A, Kato T	4. 巻 28
2. 論文標題 Experimentally induced rhythmic jaw muscle activities during non-rapid eye movement sleep in freely moving guinea pigs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of sleep research	6. 最初と最後の頁 e12823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1111/jsr.12823	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 淵端尚, 東山亮, 片桐綾乃, 豊田博紀, 加藤隆史
2. 発表標題 麻酔動物を用いた睡眠時ブラキシズムの実験モデル
3. 学会等名 日本顎口腔機能学会第62回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takafumi Kato, Yutaka Matsuura, Hiroshi Yano, Makoto Higashiyama, Hiroki Toyoda, Ayano Katagiri, Hajime Sato, Narikazu Uzawa, Atsushi Yoshida
2. 発表標題 Physiologic process before rhythmic jaw movements after ketamine injections in guinea pigs.
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淵端 尚, 豊田博紀, 東山 亮, 片桐綾乃, 加藤隆史
2. 発表標題 ウレタン麻酔下のモルモットにおける周期的な生理機能と顎位の変化
3. 学会等名 第12回 三叉神経領域の感覚 - 運動統合機構研究会
4. 発表年 2018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	片桐 綾乃 (Katagiri Ayano)		
研究協力者	松裏 豊 (Matsuura Yutaka)		
研究協力者	淵端 尚 (Fuchihata Sho)		