

平成 23 年 5 月 19 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592265

研究課題名 (和文)

モノアミン遺伝子多型よりみた睡眠時ブラキシズムの素因に関する分子遺伝学的研究

研究課題名 (英文) Molecular Genetic Studies of bruxism during sleep from the Point of predisposition genetic polymorphism of monoamine

研究代表者

水口 一 (MINAKUCHI HAJIME)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：30325097

研究成果の概要 (和文)：

本研究は、睡眠時ブラキシズムの発症メカニズムについて遺伝学的見地から解明を試みたものである。すなわち、脳内情報伝達物質であるモノアミン、特にセロトニン神経系の濃度調節機構に関与するトランスポーターの機能と睡眠時ブラキシズムの発症頻度の関連を検討した。同時に、我々が先行研究にて開発した睡眠時ブラキシズムの簡易測定装置の改良、被検者の集積基準についても検討を行った。その結果、軽度ブラキシズム群のセロトニントランスポーターの機能は、重度ブラキシズム群のそれと比較して有為に高い事が分かった。

研究成果の概要 (英文)：

- (1) This project evaluated the night-to-night variability and examine for a systematic alteration on the first night in EMG levels. The results suggested that recordings should be at least 5-6 nights duration to establish a reasonable measure of an individual's average nightly masseter EMG level.
- (2) The aim of this study was to compare the uptake ability of serotonin transporter (SERT) from peripheral platelets between severe and non-bruxism human subjects. In response, the SERT ability would be related to sleep bruxism frequency.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：睡眠時ブラキシズム、顎関節症、モノアミン、筋電図、貼付型ブラキシズム検出装置、セロトニン神経系、睡眠障害、臨床疫学研究

## 1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズム（ブラキシズム）は、睡眠時における周期的な咀嚼筋の等尺性収縮を主症状とし、古くから歯科領域において歯質や修復物、歯周組織を破壊させる原因の一つとして注目されてきた。また同時に、顎関節疾患や咀嚼筋障害の有力なリスク因子としても考えられている。

このブラキシズムの発生には、神経伝達物質であるモノアミンが関与していると言われている。代表的なモノアミンには、ドーパミン（DA）やセロトニン（5-HT）があり、それらの再取り込みを選択的に抑制する薬剤（SSRI, SNRI）の投与により、シナプス間隙での濃度が増加し、ブラキシズム頻度が上昇したとの報告がある。

このドーパミン（DA）は、運動機能、認知機能、摂食行動、内分泌系の調節などに重要な役割を果たしており、事実DAのトランスポーター（DAT）のノックアウト（DATKO）マウスでは、極めて活発な自発多動を示すことが知られている。この高い運動量は、DA再取り込み欠損によりシナプス間隙のDA濃度が約10倍に増加したためと言われている。さらに、多動、衝動性を示す運動器疾患である注意欠陥多動性障害（ADHD）も、ドーパミン濃度の上昇が原因と言われている。また、SSRIのようなセロトニン（5-HT）神経伝達を増強させる薬物によっても多動が抑制されることから、セロトニン神経伝達もその病態に関与していると考えられている。その一方、筋固縮や寡動症を主徴候とするパーキンソン病患者では、脳内のモノアミン（ドーパミン）濃度が低下していることがよく知られている。これらの事実は、異常運動にシナプスでのモノアミン濃度の多寡が大いに関与していることを示し

ており、異常運動であるブラキシズムも同様の機序を有している可能性は高い。

一方、脳機能研究の結果、ストレス負荷時に顎運動を制御する大脳皮質前頭野のドーパミン濃度が増加することがPETによる研究で明らかとなった。これは、モノアミン濃度の変調によって顎口腔系の異常運動であるブラキシズムが誘発される可能性が高いこと示している。また、シナプス間隙のモノアミンは、経終末から放出されトランスポーターにより再取り込みされ、神経伝達を終了させる。そのため、トランスポーターはシナプス間隙のモノアミン濃度の制御には極めて重要な役割を果たしており、トランスポーターの再取り込み能力の差により神経終末のモノアミン濃度は影響を受けると考えられる。

一方、重度のブラキシズム被検者の抽出（診断）が困難であったこと、すなわち臨床現場で客観的、科学的に評価する方法が存在しなかったことから、その治療法の開発は大いに遅れていた。そのような中、我々は睡眠時ポリソムノグラフィー（PSG）検査と同等の信頼性を持つ貼付一体型筋電計（BiteStrip®）を開発し、就寝時の咀嚼筋活動を客観的かつ簡便に把握することを可能とした。さらに我々は、日差変動を示すブラキシズムの種々の評価方法の検討を行い、診断精度が十分高い診断基準を確立した。

そこで本研究では、重度ブラキシズム者と無ブラキシズム者の双方のモノアミントランスポーターの再取り込み能力を遺伝多型の観点から評価し、case-control研究にてモノアミントランスポーターの機能の違いがどの程度ブラキシズム発症のリスク因子となりうるか検討した。

## 2. 研究の目的

(1)無症状健常者ならびに顎関節内障患者を対象に、貼付型ブラキシズム検出装置を用いて重度ブラキシズム群と無ブラキシズム群を抽出する。

(2)モノアミン濃度を制御するトランスポーターの遺伝子多型を個人単位で評価する。

(3)抽出した2群のトランスポーター遺伝子多型の発生頻度と、ブラキシズム発症頻度との関連をcase-control研究にて検討する。

## 3. 研究の方法

本申請研究は、モノアミントランスポーター遺伝子多型とブラキシズム発症頻度との関連を臨床疫学的研究ならびに分子遺伝学的研究の双方からのアプローチにより解明する。

(1)無症状健常者ならびに顎関節内障患者を対象にブラキシズム検出装置を用いて重度ブラキシズム群と無ブラキシズム群を抽出する。

(2)モノアミン濃度を制御するトランスポーターの機能を、その遺伝子多型から評価する。

(3)抽出した2群のトランスポーター遺伝子多型の発生頻度と、ブラキシズム発症頻度との関連をcase-control研究にて検討する。

## 4. 研究成果

(1)無症状健常者ならびに顎関節内障患者を対象に貼付型ブラキシズム検出装置を用いて重度ブラキシズム群の抽出を行った。すなわち、一定の期間に、当科を初診受診した連続患者サンプルのうち、包含基準を満たした連続サンプルを対象とした。これら被検者の内、インフォームドコンセントを行い、同意の得られた全ての連続患者サンプルを研究参加者としてプールした。被検者には、貼付型ブラキシズム測定装置を2個手渡し、自宅で2日間連続して就寝時ブラキシズムの測定を行わせた。郵送にて回収した後、各個人のブラキシズムイベント数を定量化し、初診時の問診デ

ータならびに臨床データ（初診時開口量、疼痛の程度）と同様にデータベースに入力した。その結果、被検者集積期間中に本院補綴科ならびに顎関節外来を受診した初診患者は285名であり、包含基準を満たした目的被検者は71名（男性21名、女性50名、平均年齢43.6歳）であった。これらの中から、バイトストリップの未返送6名ならびに2日間ともスコアが得られなかった1名を除外した結果、最終被検者は64名となった（補綴科患者：男性8名／女性21名、顎関節外来患者：男性10名／女性25名）。内訳は、補綴科はスコア1.5とスコア3を示す者が多く、ブラキシズムレベルにはばらつきが認められた。一方、顎関節外来のブラキシズムレベルは、スコア2.5、スコア3を示した被検者が全体の約7割弱であり、ブラキシズムレベルが高い被検者が比較的多く観察された。(2)また、平成17年に行った若年者を対象としたブラキシズム調査の追跡調査を行った。同年の岡山県立一宮高校1年生時生全員のうち、ブラキシズム頻度検査ならびに咀嚼筋の圧痛診査を受けた195名を対象に顎顔面筋の圧痛の追跡調査を行った。診査は、圧痛検査の信頼性 ( $\kappa=0.59$ ) が保証された2名の検者が咀嚼筋の圧痛診査を行った。被検者は、平成17年、19年の圧痛診査より以下の4群（筋痛継続、筋痛消失、筋痛発症、無症状継続）に分けた。これら4群から筋の圧痛発症、圧痛継続に対してブラキシズム頻度を含む各種の予測因子の相対危険度を算出した。その結果、76名を最終被検者とした。これら被検者の圧痛の変動に関して多変量解析を行った結果、性差（女性）、一回目診査時の重症度（自覚的、他覚的）、ストレスレベルの自覚が有意なリスク因子となった。（相対危険度：0.24, 0.26, -0.65, 0.65；95%信頼区間：0.03-0.45, 0.04-0.49, -0.86--0.44, 0.02-1.23）。

(3) 選択的セロトニン (5-HT) 取り込み阻害剤服用により睡眠時ブラキシズム (SB) 頻度が上昇したという報告から、我々は神経終末の5-HT濃度すなわち神経終末の5-HT濃度調節を制御するトランスポーター (SERT) の機能の差異がSB発症に何らかの関与をしているという仮説を立てた。そこで、SB発症頻度と5-HT神経系のSERT機能との関連についてヒトを対象にcase-control studyにて検討を行った。

被験者は、本研究に自発的に参加の意思を示した健常者のうち、以下のスクリーニング基準ならびに適格基準を満たした者とした。すなわち、高頻度に睡眠時ブラキシズムを自覚する者、またはほとんど自覚しない者のうち、簡易ブラキシズム測定装置 (BiteStrip®) による連続3日間の測定結果が全てScore 2以上 (重度ブラキシズム群) もしくは全てScore 1以下であったもの (軽度ブラキシズム群) とした。ただし、過去6ヶ月以内に中枢性向精神薬、抗うつ薬の服用、喫煙があったもの、実験期間中に飲酒、カフェインの摂食を中止できないものは対象から除外した。

これら被験者には、自宅にて3日間連続してブラキシズム測定装置にてブラキシズムレベルを測定させた。このブラキシズム頻度の測定の結果より、重度/軽度ブラキシズム群の適格基準を満たす者を最終被験者とした。

3日間のブラキシズム測定装置での計測により適格基準を満たした最終被験者は、最終測定日の翌朝 (午前9時) の朝食を摂取する前に前腕より静脈血を採取した。この末梢血中の血小板上のSERT数、血小板数 (ELIZA法) およびSERTの5-HT取り込み能 ([<sup>3</sup>H]RI assay) の計測、ならびに重度/軽度ブラキシズム群間で比較を行った (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 倫理委員会承認番号: 967) 。被験者集積期間に適格基準を満たした重度ブラキシズム群13名 (男性/女性: 5/8名, 平均

年齢28.0±4.68歳) , 軽度ブラキシズム群7名 (男性/女性: 3/4名, 平均年齢30.2±5.61歳) を最終被験者とした。

この2群間の男女比, 年齢, 総SERT数には有意な差は認められなかった (p=0.85: カイ二乗検定, 0.64, 0.46: t-検定) 。しかし, SERTの5-HT取り込み能を総SERT数で除した値は, 軽度ブラキシズム群が重度ブラキシズム群に比べ有意に高い結果となった (12.79±1.97, 8.27±1.91 fmol/ 105 platelets/ min, p<0.001, t-検定) 。以上の結果より, 睡眠時ブラキシズムの発症頻度にはSERT数の多寡ではなく, SERTの取り込み能の差異が関与している可能性が示唆された。

#### 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 Nagamatsu-Sakaguchi C, Maekawa K, Ono T, Yanagi Y, Minakuchi H, Miyawaki S, Asaumi J, Takano-Yamamoto T, Clark GT, Kuboki T. Test-retest reliability of MRI-based disk position diagnosis of the temporomandibular joint. Clin Oral Investig. 査読有り, 2010 Oct 15, in press.
- ② Hikasa T, Matsuka Y, Mine A, Minakuchi H, Hara ES, Van Meerbeek B, Yatani H, Kuboki T. A 15-year clinical comparative study of the cumulative survival rate of cast metal core and resin core restorations luted with adhesive resin cement. Int J Prosthodont. 査読有り, 2010 Sep-Oct;23(5):397-405.
- ③ Inoue E, Maekawa K, Minakuchi H, Nagamatsu-Sakaguchi C, Ono T, Matsuka Y, Clark GT, Kuboki T. The relationship between temporomandibular joint pathosis and muscle tenderness in the orofacial and neck/shoulder region. Oral Surg Oral Med

Oral Pathol Oral Radiol Endod. 査読有り,  
2010 Jan;109(1):86-90.

④水口 一, 坂口千代美, 川上 彩, 黒井隆太, 松香芳三, Glenn T. Clark, 窪木拓男.  
小型貼付型ブラキシズム検出装置の歯科臨床への応用, 歯界展望特別号 めざせ! 健・口・美 未来に向けた歯科医療, 査読なし, 2009, 223.

⑤Nagamatsu-Sakaguchi C, Minakuchi H, Clark GT, Kuboki T. Relationship between the frequency of sleep bruxism and the prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in an adolescent population. 査読有り, Int J Prosthodont. 2008 Jul-Aug;21(4):292-8.

[学会発表] (計20件)

①Kuroi R, et. al., Sequential measurement and factor analysis of pain and swelling in postoperative dental implant surgery, The 6th Congress of the Asian Academy of Osseointegration, 2010. 11. 13, Seoul, Korea.

②松香芳三, 他, 施設に入所している要介護高齢者に関するチュートリアル演習の試み, 第29回日本歯科医学教育学会, 2010. 7. 24, 盛岡, 岩手.

③Hara ES, et. al., A novel vibratory stimulation-based occlusal splint for management of chronic masticatory myofascial pain -a preliminary study-, 第23回日本顎関節学会総会・学術大会, 2010. 7. 24, 東京, 日本.

④Hara ES, et. al., Association of TMJ-pain, headache and bruxism in non-patient young adult, 88th International Association for Dental Research, 2010. 7. 16, Barcelona, Spain.

⑤暁 貴行, 他, 接着性レジンセメントを用いた支台築造の予後に関する15年間のコホート研究 -支台築造のトラブルに関するリスク因子の検討-, 第119回日本補綴歯科学会学術大会, 2010. 6. 12, 東京, 日本.

⑥黒井隆太 他, 携帯電話を応用したEMAによる口腔インプラント一次手術後急性疼痛モデルの測定間隔の検討, 日本補綴歯科学会関西支部・中国四国支部 平成21年度合同学術大会, 2009年11月14日, 淡路.

⑦水口 一 他, 睡眠呼吸障害のリスク因子と戦う -歯科的アプローチ-, "第6回 岡山臨床睡眠研究会 (シンポジウム「睡眠呼吸障害に関わる各領域の現状と課題」)", 2009年11月7日, 岡山.

⑧水口 一 他, 簡易貼付型睡眠時ブラキシズム測定器を用いた補綴科外来ならびに顎関節外来受診患者のブラキシズムレベルに関する記述的研究, 第2回日本口腔検査学会総会・学術大会, 2009年10月4日, 広島.

⑨水口 一, 睡眠時ブラキシズムの臨床的評価と痛みとの関係, 第22回日本顎関節学会総会・学術大会 (シンポジウム3 睡眠とブラキシズム), 2009年7月26日, 東京.

⑩Kawakami A et. al., Aggravating factor evaluation of trapezius muscle pain in an adolescent population, The Second International Symposium of Medical and Dental Education in Okayama. 2009. 5. 18, Okayama, Japan.

⑪Kuroi R et. al., Validation of Dental Pain/Anxiety Assessment using Cellular Phone-based EMA System, IADR/AADR/CADR 87th General Session & Exhibition, 2009. 4 3, Miami, UAS.

⑫黒井隆太, 他, 携帯電話を用いたEMAシステムの歯科領域への応用の試み, 第29回 岡山歯学会総会・学術大会, 2008. 11. 24, 岡山.

⑬水口 一, 他, 小型貼付型ブラキシズム  
検出装置の歯科臨床への応用, 第21回日本歯  
科医学会総会 テーブルクリニック,  
2008. 11. 14, 横浜.

⑭黒井隆太, 他, 大学病院補綴科初診患者な  
らびに顎関節外来受診患者の ブラキシズム  
レベルに関する研究, 第22回 日本顎頭蓋機  
能学会学術大会, 2008. 9. 21, 神戸.

⑮黒井隆太, 他, 携帯電話を用いたEMAシステ  
ムの歯科領域への応用の試み, 平成20年度  
日本補綴歯科学会 九州・中国・四国支部合  
同学術大会, 2008. 8. 30, 別府.

⑯水口 一, RCT (ランダム化比較試験) を考  
える, 2008, 歯科補綴サマースクール in 別  
府, 2008. 8. 29, 別府.

⑰Sakaguchi C, et. al., Does sleep bruxism  
relate to the precipitation of TMJ  
clicking? 86th General Session &  
Exhibition the International Association for  
Dental Research. 2008. 7. 2-5, Toronto.

⑱川上 彩, 他, 若年における咀嚼筋の圧痛  
に及ぼす睡眠時ブラキシズム頻度の影響, 第  
117回 日本補綴歯科学会学術大会,  
2008. 6. 6-8, 名古屋.

⑲水口 一, 顎機能障害の寄与因子を測る一  
顎関節内障の症状発症, 継続と睡眠時ブラキ  
シズムとの関連について一, 日本顎口腔機能  
学会 第40回記念学術大会シンポジウム,  
2008. 4. 27, 盛岡.

⑳Minakuchi H, et. al., Relationship  
between the frequency of sleep bruxism and  
the prevalence of signs and symptoms of  
temporomandibular disorders in an  
adolescent. American Academy of Orofacial  
Pain, 32nd Scientific Meeting. 2008. 4. 10,

Los Angeles.

[図書] (計 2 件)

①窪木拓男, 水口 一, ザ・クインテッセ  
ス出版, 別冊YEAR BOOK 2010 2010年の歯科臨  
床19トレンド, 2010, 98-108.

②水口 一, 窪木拓男, 医歯薬出版, クラウ  
ンブリッジ補綴学, 咬合, 歯周組織の正常像  
と咬合・咀嚼障害, 2008, 326pp (6-11pp)

[その他]

水口 一, 「歯ぎしり聞き流さないで」, 日本  
経済新聞, 2009年9月27日.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

水口 一 (MINAKUCHI HAJIME)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助  
教  
研究者番号: 30325097

### (2) 研究分担者

窪木 拓男 (KUBOKI TAKUO)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教  
授  
研究者番号: 00225195  
松香 芳三 (MATSUKA YOSHIZO)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准  
教授  
研究者番号: 90243477  
十川 紀夫 (SOGAWA NORIO)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准  
教授  
研究者番号: 30236153 (H22)  
北山 滋雄 (KITAYAMA SHIGEO)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教  
授  
研究者番号: 80177873 (H22)  
上原 淳二 (UEHARA JUNJI)  
岡山大学・医学部・歯学部附属病院・助教  
研究者番号: 10379836 (H20)