

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月15日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390363

研究課題名（和文）

双生児研究による睡眠時ブラキシズムの発現に關与する遺伝要因・環境要因の解明

研究課題名（英文）

GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS INVOLVED IN SLEEP BRUXISM

研究代表者

石垣 尚一（ISHIGAKI SHOICHI）

大阪大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：40212865

研究成果の概要（和文）：睡眠時ブラキシズムは、近年、睡眠障害との関連から、健康状態に及ぼす影響が注目されている。双生児研究法を用いることにより、遺伝要因と環境要因の相対的な重要度を調査することを目的とし、研究参加への承認が得られた84名（42ペア、年齢22.3±6.8歳）を選択し、被験者の自宅で連続3日間、片側側頭筋の睡眠時筋電図活動を測定した。単変量遺伝分析の結果、相加的遺伝効果および非共有環境効果は、各々42%、58%であり、遺伝子が睡眠時ブラキシズムの発現に影響を及ぼしている可能性があることが示唆された。また、非共有環境効果の詳細についても今後検討を進める必要性が高いことが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The objective was to reveal the importance of genetic and environmental factors involved in sleep bruxism. Twins were recruited from the Twin Mothers Club Japan through the Twin Research Center, Osaka University Graduate School of Medicine. Subjects consisted of 84 twins (42 twin pairs, mean age = 22.3±6.8 yrs.). The total numbers of nocturnal electromyographic activities of the left temporal muscle were recorded with a portable automatic sleep bruxism analyzer. The recordings were carried out for three consecutive nights. The quantitative genetic statistics based on the structural equation modeling was carried out. The result of covariance structure analysis showed that the additive genetic effect was 0.42 and the unique environmental effect was 0.58. According to the result obtained from the present study genetic factors could be considered as a significant contributing factor for the initiation of sleep bruxism. However, the estimated environmental effect at 0.58 suggests the importance of individual evaluation of patients with sleep bruxism.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2010年度 | 5,500,000 | 1,650,000 | 7,150,000 |
| 2011年度 | 4,000,000 | 1,200,000 | 5,200,000 |
| 2012年度 | 2,800,000 | 840,000 | 3,640,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 12,300,000 | 3,690,000 | 15,990,000 |

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：顎口腔機能学，睡眠時ブラキシズム，双生児研究

1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズムは、顎口腔系に対して過大な力を及ぼすことが知られており、顎口腔系におけるメカニカルストレスの作用点である歯の咬耗、歯根破折、インプラント上部構造やポーセレンなどの補綴装置構成材料の破折の原因となりうるということが知られている。同時に、顎口腔系におけるメカニカルフォースの作用源である咀嚼筋をはじめとする頭頸部の筋群や、顎関節に対する負担過重から、機能障害を惹起することが疑われており、従来、顎関節症のリスクファクターの一つであるとされてきた。この睡眠時ブラキシズムのリスクファクターとして、古くは形態的因子である不正咬合が関連していると考えられていたが、現在では否定的見解が主流となっている。代わって遺伝的因子、社会心理学的因子、病態生理学的因子の関連が示唆されているが、これらの因子が睡眠時ブラキシズムに与える影響についての統一された知見はない。

社会心理学的因子に関しては、当教室における最新の知見では、睡眠時ブラキシズムを行っている人では、行っていない人に比べて情動ストレスに差はなく、一方、健康習慣が悪いことや、精神面免疫学的ストレスマーカーである唾液中クロモグラニンA濃度が低いことが示されており、睡眠時ブラキシズムがストレスコーピングに関与している可能性が示唆されている。一方、遺伝的因子に関しては、いまだ直接的な証左を報告した研究はなく、その解明が待たれている。

遺伝要因が完全に同一である一卵性双生児においても、生育環境、生活環境、ライフスタイル、および社会経済的要因から、睡眠時ブラキシズムの発現に差異を生じることが容易に予想される。遺伝的に同一な一卵性双生児は、素因をコントロールした上で生活習慣や環境要因の影響を敏感に比較検討できる有力な研究対象である。遺伝的に同一である一卵性双生児間の差と、兄弟と同程度の遺伝子関係しかない二卵性双生児間の差を比較すれば、前者と後者とで同じくらいの値であるなら性格は環境による影響を強くうけていることになり、逆に一卵性双生児ではよく似ているのに二卵性双生児ではそれほど似ていない場合には遺伝に強く支配されていることになる。また、一緒に育った一卵性双生児、離れて育った一卵性双生児、一緒に育った二卵性双生児、離れて育った二卵性双生児を比較することで、より遺伝要因と環境要因の関与の仕方についての示唆が可能となる。

そこで本研究では、遺伝要因の全く等しい成人双生児集団という、これまでにない統一

された条件の被験者を対象として研究を行うことにより、顎口腔の機能障害や口腔内にさまざまなトラブルを引き起こす睡眠時ブラキシズムの遺伝要因および環境要因の影響を明らかにし、その予防法やライフスタイルの変革を含めた治療法の提言を行うことにより、口のアンチエイジングと健康寿命の延伸に寄与したいと考えた。

しかし、これまで、歯科補綴学分野において、双生児を対象とした研究は極めて少ないのが現状である。本研究は成人双生児集団を被験者にすることが特長であるが、双生児を用いることの利点は遺伝要因の研究に限られるものではなく、むしろ環境要因の研究においてその重要性がさらにより明瞭となる。ヒトのもつ複雑な形質や多因子が関与する疾患において、遺伝要因と環境要因との相対的な重要度を調べる方法として、双生児研究法はしばしば「ゴールド・スタンダード」とみなされる。一卵性双生児と二卵性双生児の類似度の差を利用することによって、遺伝要因と環境要因との相対的な影響度を量的遺伝学的手法を用いて推定することができる。これらはいずれも双生児データを利用した場合においてのみ実現し得る研究法である。

一卵性双生児のペアは自然が生んだ一種のクローン人間であり、実験的手法が倫理上許されない人間を対象とする研究にとって唯一可能ないわば同一条件の個体を用いた介入実験に相当する。一卵性双生児のペアの表現型、すなわち睡眠時ブラキシズムの発現において不一致が見られる一卵性ペア (discordant pair) を調べることにより、非常にユニークで予防医学上極めて有益な知見を得ることが可能と考える。

睡眠時ブラキシズムが顎口腔系や、補綴歯科治療後の口腔内の健康維持に及ぼす影響は大きく、国民の健康面のみならず、医療経済的にも大きな問題である。遺伝要因ならびに予防法と治療法、ライフスタイルなど環境要因を明らかにすれば、その結果は一般の国民にも分かりやすく、QOLの向上と医療費の削減など、インパクトは大きいものと考えられる。

2. 研究の目的

睡眠時ブラキシズムは、近年、睡眠障害との関連から、全身の健康状態に及ぼす影響も注目されている。

とくに歯科においては、SBが咬耗、歯や補綴装置の破壊、あるいは顎口腔機能の異常を引き起こすことが問題視されている。睡眠時ブラキシズムにはリスク要因が多数存在しているという説が有力であるが、情動ストレスなどの環境要因と遺伝要因がどのように

睡眠時ブラキシズムに関与しているかについては十分な客観的知見は得られていない。

本研究の目的は、一卵性双生児と二卵性双生児の類似度の差を利用し分析を行う双生児研究法を用いることにより、睡眠時ブラキシズムの遺伝要因と環境要因との相対的な重要度を調査することである。

3. 研究の方法

(1) 被験者

双生児は大阪大学医学部医学系研究科附属ツインリサーチセンターの協力を得て、日本ツインマザーズクラブ会員のリストから抽出し、郵送法による研究協力に対するアンケート調査、説明文書、同意書、および同意撤回文書の送付ならびに回収、質問票による1次調査により確定した。

データ解析が可能であったのは、84名(42ペア、年齢の平均値 22.3 ± 6.8 歳、17歳-51歳)であった。このうち52名(26ペア)が一卵性双生児、32名(16ペア)が2卵生双生児であった。

卵生は遺伝子診断によって決定したが、遺伝子診断を受けていない被験者に対しては、質問票を用いた卵生診断(Hayakawa et al, 1986)を行った。

(2) 測定方法

ポータブル睡眠時筋活動自動解析装置(Grindcare 3.0, Medotech社)(図1)を用い、抽出されたペアを対象に、片側側頭筋の睡眠時筋電図活動(EMG活動)の測定を実施した。



図1 ポータブル睡眠時筋活動自動解析装置 Grindcare 3.0 (Medotech社)

自動解析装置は signal recognition algorithm をもとに EMG 活動を解析することにより、睡眠時咀嚼筋運動以外の不随意運動(あくびや顔をしかめる行動など)を極力排

除した。睡眠時ブラキシズムは1時間当たりのEMG活動回数によって表現した。

被験者の自宅にこの装置を郵送することにより、自宅という普段の環境下で、連続3日間の測定を行った(図2)。



図2 ポータブル睡眠時筋活動自動解析装置(Grindcare 3.0, Medotech社)の装着状態。片側側頭筋の睡眠時筋電図活動(EMG活動)を測定した。

(3) 解析方法

遺伝と環境の解析方法にはOpenMxによる構造方程式モデリングに基づく量的遺伝分析(Neale and Cardon, 1992)を用いた。

ひとつの表現型に着目してその遺伝と環境の寄与率を推定する単変量遺伝分析では、双生児の表現型の分散分析を背後にモデルを仮定する(図3)。

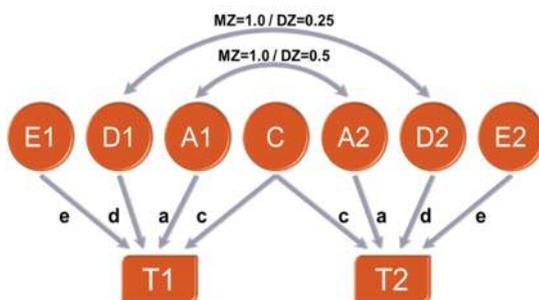


図3 単変量遺伝解析(ACDEモデル)。

A: 相加的遺伝効果, D: 非相加的遺伝効果, C: 共有環境効果, E: 非共有環境効果, T: 表現型(1時間あたりのSB回数)。

ACDEのフルモデルは異なった環境で育った双生児グループが存在して初めて測定可能となるため、実際はACEもしくはADEモデルをフルモデルとして分析した

双生児の2名の表現型値(1時間当たりのEMG活動)をそれぞれT1, T2とし、潜在変数には相加的遺伝効果(A), 非相加的遺伝効果

(D), 共有環境効果 (C), 非共有環境効果 (E) を設定した。相加的遺伝とは、ひとつの遺伝子の影響が累積的に効果をもつような遺伝子の働きを言い、1 卵性双生児はすべて同じ遺伝子を共有することから、A1 と A2 の相関は 1.0 であるのに対して、2 卵生では半分しか共有しないことからこの相関は 0.5 となる。また、非相加的遺伝は、相加的遺伝では説明できない遺伝の効果を言い、二卵性双生児 2 名の類似度は、数学的に 25% となることが示されている。

ACDE のフルモデルは、異なった環境で育った双生児グループが存在して初めて測定可能となるため、ACE もしくは ADE モデルをフルモデルとして分析を行った。

モデルの適合度は AIC (赤池の情報基準) などで判断し、最適モデルのもとでの各潜在変数の寄与率を算出した。

4. 研究成果

(1) 記述統計

①1 時間当たりの睡眠時 EMG 活動の回数は、男女間で有意な差を認めなかった (P=.261, Mann-Whitney test) (表 1)。

表 1 1 時間当たりの SB 活動回数

| Total (n=84) | Male (n=37) | Female (n=47) |
|--------------|--------------|---------------|
| 10.93 (6.21) | 12.11 (7.12) | 10.11 (5.46) |

②1 時間当たりの睡眠時 EMG 活動回数の分布について、1 時間当たりの EMG 活動回数を 20 回以上 (20 回以上 25 回未満, および 25 回以上) 認めた被験者は、全体の 8% であった (図 4)。

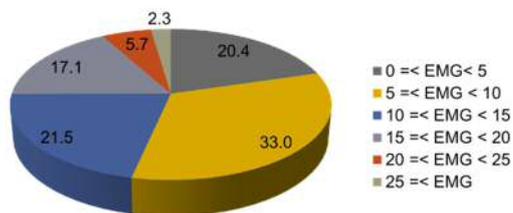


図 4 1 時間当たりの SB 活動回数

(2) 単変量遺伝分析

共分散構造分析およびモデルフィッティングの結果、ACE (相加的遺伝効果・共有環境効果・非共有環境効果) モデルと比べて ADE

(相加的遺伝効果・非相加的遺伝効果・非共有環境効果) モデルがより飽和モデルと適合していた (表 2)。

| | Variance component | | | ΔLL | ΔAIC | Δdf | p |
|-----|--------------------|----------------|----------------|-------------|--------------|-------------|------|
| | a ² | c ² | e ² | | | | |
| S | — | — | — | — | — | — | — |
| ACE | 0.42 | 0 | 0.58 | 12.7 | 0.66 | 6 | .048 |
| ADE | 0.42 | 0 | 0.58 | 11.3 | -0.26 | 6 | .068 |

表 2 飽和モデルとその他モデル間のモデルフィッティング

適合度の比較検討: 赤池情報基準値。ACE モデル ($\Delta AIC=0.66$, P=.048) より、ADE モデル ($\Delta AIC=-0.26$, P=.068) がより飽和モデルと適合していることが示された。

ADE, AE, E モデルの中で、最適モデルは非相加的遺伝効果を仮定しない AE モデルであった。相加的遺伝効果は 42%, 非共有環境効果は 58% であった (表 3)。

表 3 ADE, AE および E モデルの適合度。

| | Variance component | | | ΔLL | ΔAIC | Δdf | p |
|-----|--------------------|----------------|----------------|-------------|--------------|-------------|-----|
| | a ² | c ² | e ² | | | | |
| ADE | 0.42 | 0 | 0.58 | — | — | — | — |
| AE | 0.42 | — | 0.58 | 0.93 | -1.34 | 1 | .34 |
| E | — | — | 1 | 4.54 | -0.29 | 2 | .10 |

睡眠時 EMG 活動におけるもっとも適したモデルは AE モデルであった ($\Delta AIC=-1.34$)。相加的遺伝効果 (A2): 0.42。非共有環境効果 (e2): 0.58

睡眠時ブラキシズムに性差はないとの報告が過去にあるが、本研究においても睡眠時 EMG 活動に関して性差は認めなかった。

1 時間に 25 回以上の burst が睡眠時ブラキシズムの診断基準の 1 つとされている (Lavigne GJ, et al. Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. J Dent Res 1996 75:546-52)。また、成人における睡眠時ブラキシズムの有病率は 8-10% との報告がある。今回得られたデータにおいても、1 時間に 20 回以上の burst を呈した被験者が 8% と、過去の報告と近似していることから、本研究のサンプル抽出が適切であったことが示唆された。

現在、睡眠時ブラキシズムの病因が多因子性であるとの仮説が提唱される傾向にあり、その 1 つとして遺伝子がリスク要因であるとの報告がある。今回の結果でも相加的遺伝効果が 42% と、遺伝子が睡眠時ブラキシズムの発現に影響を及ぼしている可能性があるこ

とが示唆された。一方、58%の非共有環境効果の詳細について、今後検討を進める必要性が高いことが明らかとなった。

最後に、本研究にご協力下さいましたツインマザーズクラブおよび測定を快く引き受けていただいた全ての被験者の方々に深く御礼を申し上げます。

本研究は、大阪大学大学院歯学研究科・歯学部および歯学部附属病院倫理委審査委員会の承認を得て行った。

本研究内容に関し、報告すべき利益相反はない。

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1件)

- ① Takaoka R, Ishigaki S, Hayakawa K, Yatani H (2012): Preliminary analysis of genetic and environmental factors involved in sleep bruxism in twins. Twin Research and Human Genetics, 15 (2); 243-244, 2012.

[学会発表] (計6件)

- ① Ishigaki S, Takaoka R, Yatani H. Genetic and environmental factors involved in sleep bruxism in twins. 2013 Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP, April 13-14, 2013, Jeju, Korea.
- ② 石垣尚一, 高岡亮太, 尾形宗士郎, 早川和生, 矢谷博文. 双生児研究による睡眠時ブラキシズムの発現に關与する遺伝要因および環境要因の解析. 日本双生児研究学会第27回学術講演会. 2013年1月26日, 東京.
- ③ 高岡亮太, 石垣尚一, 宇野浩一郎, 松下登, 福田修二, 尾形宗士郎, 早川和生, 矢谷博文. 双生児研究による睡眠時ブラキシズムの発現に關与する遺伝要因および環境要因の解析のための予備分析. 第22回日本歯科医学会総会. 2012年11月9~13日, 大阪.
- ④ Takaoka R, Ishigaki S, Ogata S, Hayakawa K, Yatani H. The influence of personality on sleep bruxism in Twins. The 14th Scientific Meeting of the Asian Academy of Craniomandibular Disorders, October 5-7, 2012, Taipei, Taiwan.

- ⑤ Ishigaki S, Takaoka R, Ogata S, Hayakawa K, Yatani H. Preliminary evaluation of genetic and environmental factors involved in sleep bruxism in twins. The 14th Scientific Meeting of the Asian Academy of Craniomandibular Disorders, October 5-7, 2012, Taipei, Taiwan.

- ⑥ Takaoka R, Ishigaki S, Hayakawa K, Yatani H. Preliminary analysis of genetic and environmental factors involved in sleep bruxism in twins. The Joint 2nd World Congress on Twin Pregnancy and the 14th Congress of the International Society of Twin Studies (ISTS): "The biology, genetics, clinical challenges and uniqueness of twin gestations", April 1-4, 2012, Florence, Italy.

[その他]

- ① ホームページ等
<https://www.dent.osaka-u.ac.jp/student/clinicalstudy.html>

② 受賞

The 14th Scientific Meeting of the Asian Academy of Craniomandibular Disorders (October 5-7, 2012, Taipei, Taiwanにて開催)における発表演題(学会発表欄②)が、優秀ポスター発表賞(第3位)を受賞した。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石垣 尚一 (ISHIGAKI SHOICHI)
大阪大学・歯学部附属病院・講師
研究者番号: 40212865

(2) 研究分担者

矢谷 博文 (YATANI HIROFUMI)
大阪大学・歯学研究科・教授
研究者番号: 80174530

(3) 研究分担者

早川 和生 (HAYAKAWA KAZUO)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 70142594
(H22年度途中に研究分担者として参画)