

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390448

研究課題名(和文) 睡眠時ブラキシズム発症に関与する因子構造の解析

研究課題名(英文) Structural equation modeling of interactions between serotonergic gene polymorphisms and environmental factors on sleep bruxism.

研究代表者

馬場 一美 (Baba, Kazuyoshi)

昭和大学・歯学部・教授

研究者番号：80251536

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,300,000円、(間接経費) 4,590,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、歯科治療において多大な為害作用をもたらす睡眠時ブラキシズムと、遺伝・環境因子との関連を、構造方程式モデリングを用いて疾患構造を明らかにすることを目的として行った。59名の睡眠時ブラキシズム患者と40名の対照を臨床診断と筋電図測定により判別し、質問票による環境因子調査とSLC6A4, HTR1A, HTR2A, HTR2Cの遺伝子多型解析を行った。その結果、3つの背景因子(睡眠構造、心理的ストレス、セロトニン受容体機能)から構成されるモデルが良好な適合を示し、睡眠時ブラキシズムのR二乗は0.24であった。睡眠時ブラキシズムに対する遺伝的因子と環境因子の相互関連性が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the structural equation model of sleep bruxism associated with genetic and environmental factors and visualize the nature of sleep bruxism. 99 subjects were divided into sleep bruxism group (n=59) and control group (n=40) with the use of a clinical diagnostic criteria and 3 nights masseter EMG recording data. The environmental factors were explored with self-administered questionnaires. The genotype was determined on the polymorphism of SLC6A4, HTR1A, HTR2A and HTR2C. The modeling analysis found that an altered model of sleep bruxism related to 3 latent variables defined as sleep regulation, psychological stressor, and serotonergic system. The model elucidated that the R-square of sleep bruxism status was 0.24. The goodness-of-fit showed GFI= 0.910, adjusted GFI= 0.868, CFI= 0.992 and RMSEA= 0.022. These visualized results improve understanding of the distinct role of genetic and environmental latent variables on sleep bruxism.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学、補綴・理工系歯学

キーワード：睡眠時ブラキシズム 構造方程式モデリング 遺伝子多型 SNP

### 1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズムは睡眠中に行われる歯ぎしりとくいしばりの総称で、咀嚼筋活動を主体とした非機能的運動であり、国際睡眠関連疾患分類(2005)では、睡眠関連運動障害とされている。ブラキシズムイベントには覚醒時の最大咬合力を超える程大きな咬合力を伴うものや数分間持続するものがあり、その影響は顎口腔系に破壊的に作用する可能性がある。特に補綴歯科領域においては治療予後を左右する重要なリスクファクターとして明確に位置づけられており、その診断・治療法の確立は急務である。

睡眠時ブラキシズムの診断は、睡眠ポリグラフを用いた終夜咀嚼筋活動測定により可能であるが、日間差のあるブラキシズムレベル評価には複数夜測定が必要であり、歯科患者への応用は難しい。臨床的には、睡眠同伴者の指摘や起床時の筋症状の有無についての問診、咬耗の診査などにより診断が行われるが、これらの徴候がなくても睡眠時ブラキシズムの存在を否定できる訳ではない。治療法については、オクルーザルスプリントを用いた対症療法が普及しているが、現時点で睡眠時ブラキシズムを効果的に抑制できる定型的な治療法はない。以上の現状を鑑みると睡眠時ブラキシズムの正確な診断法および効果的な治療法の確立は急務であるが、それらを実現する為には、睡眠時ブラキシズムの病因の解明が必要不可欠である。

近年、ゲノム上に存在する遺伝子多型を手掛かりとした“病気のかかりやすさ”や“薬の効きやすさ”に関わる遺伝子を見いだすゲノム解析研究によって、数多くの成果が報告されており、睡眠関連の運動障害である Restless Legs Syndrome についても発症に関連する遺伝子多型が示されている。睡眠時ブラキシズムに関しては、その発症に対してストレス、アルコール、カフェイン、不安症傾向などの多因子の関与が示唆されており、また、大規模双生児研究により、遺伝的因子の関与も示唆されているが、先述のような遺伝子多型も含めた多因子を、包括的に検討した研究は見あたらない。

ここで、複数の臨床研究により、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)服用と睡眠時ブラキシズムとの関連性が示されている。さらに、セロトニン関連の遺伝子多型と関連のある特定の性格と睡眠時ブラキシズムの関連性が示唆されている。つまり、睡眠や体温調節、摂食や呼吸などの生理機能に関与する神経伝達物質であるセロトニン代謝が睡眠時ブラキシズム発症に関与している可能性がある。

しかし、多因子疾患である睡眠時ブラキシズムの原因を単因子で特定しようとした従来の研究には自ら限界がある。ここで、統計的手法として多変量分析を用いることにより、関連性が示唆されている因子の寄与度と因子間の関連性を含めた因子構造の解析が

可能である。これまでに、うつ病、顎関節症を対象として、多変量分析(ロジスティック回帰分析・共分散構造分析)を行って、一定の成果が認められた報告がある。この多変量解析を、睡眠時ブラキシズムに適用することにより、環境因子に、セロトニン関連の遺伝的因子を加えた、複雑な因果関係を考慮した疾患モデルの構築が可能になると考えられる。

### 2. 研究の目的

睡眠時ブラキシズムの寄与因子として、遺伝的・心理的・行動的因子を検討対象とし、多変量解析を用いて有意な寄与因子を抽出し、その寄与度を明らかにする。

また、共分散構造解析を用いて、寄与因子間の関連性を含めたブラキシズム発症に関連する因子構造を明らかにする。

### 3. 研究の方法

昭和大学歯科病院および東京医科歯科大学附属病院における来院患者と医療従事者を対象に募集を行い、研究への参加の同意が得られ、顎口腔系に機能異常を認めず、両側臼歯部に咬合接触を有する成人を被験者とした。

まず、これらの被験者を臨床的診断基準(睡眠同伴者による睡眠時ブラキシズムの指摘が認められ、かつ、3 か所以上の象牙質に及ぶ咬耗、咬筋肥大、起床時症状のいずれかを認めること)を用いて、暫定的に睡眠時ブラキシズム群とコントロール群とに分けた。次に、上記コントロール群を対象に簡易型睡眠時ブラキシズム診断装置 BiteStrip® (S.L.P.Ltd., Israel) を用いた3夜の夜間咬筋筋活動測定を行った(図1)。測定の結果、BiteStrip®表示値の最大値である“3”が2夜以上観測された被験者を睡眠時ブラキシズム群へと変更し、睡眠時ブラキシズム群66



図1. 簡易型睡眠時ブラキシズム診断装置 BiteStrip®. 左側咬筋上に双電極が位置するように貼付し、5時間の夜間咬筋筋活動測定を行う。結果は、覚醒時の最大噛みしめにおける筋活動量の30%を閾値としたときのブラキシズムイベント頻度に応じて、ディスプレイ部にL・1・2・3の4段階で表示される。

名(男性 34 名, 女性 32 名, 平均年齢 30.5 ± 8.3 歳), コントロール群 48 名(男性 23 名, 女性 25 名, 平均年齢 33.0 ± 11.4 歳)を確定した(図 2)。

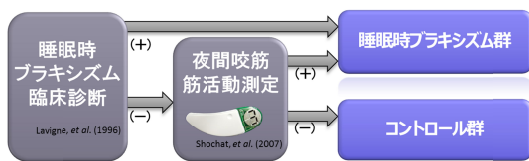


図 2. 被験者の睡眠時ブラキシズムの有無の判定方法

下記の項目に関して, ゲノム試料と質問票を用いて調査を行った。

- ・セロトニン関連遺伝子多型
- ・性格特性・日中の眠気・睡眠随伴症状・生活習慣・習癖・家族内集積

- ・セロトニン関連遺伝子多型

5-HT 関連の遺伝子は, 5-HT1A 受容体遺伝子(HTR1A), 5-HT2A 受容体遺伝子(HTR2A), 5-HT2C 受容体遺伝子(HTR2C), セロトニントランスポーター遺伝子(SLC6A4)とした。HTR1A, HTR2A, HTR2C については, 一塩基多型(SNP: Single Nucleotide Polymorphism)を Hapmap データベースおよび JSNP データベースより選択し, SLC6A4 については繰り返し多型(5-HTTLPR および STin2 VNTR)を選択した。

ゲノム試料として, 被験者より口腔粘膜細胞および末梢静脈血を採取した。口腔粘膜細胞から Gentra® Puregene™ Buccal Cell Kit (Qiagen K.K., Japan)を用いてゲノム DNA を抽出したのち, リアルタイム PCR システムによる TaqMan® Genotyping Assay (Applied Biosystems, Japan)を用いて各 SNP の遺伝子型を同定した。

また, 末梢静脈血より NucleoSpin® Blood Quick Pure (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Germany)を用いてゲノム DNA を抽出した。これに, 各多型に特異的なプライマー, DNA ポリメラーゼ(KOD-plus-, TOYOBO, Japan), dNTPs, PCR Buffer, MgSO4, Enhancer Solution を加えて PCR 反応を行い, PCR 産物のアガロースゲル電気泳動により遺伝子型を同定した。各遺伝子多型は, アレルを基に 2 つの遺伝子型のグループとした。

- ・性格特性・生活習慣・習癖・家族内集積・睡眠随伴症

過去に睡眠時ブラキシズムとの関連が報告されている項目(性格気質検査(Temperament and Character Inventory), 人格検査(NEO-Five Factor Inventory) ストレスイベント・コーピング・社会支援, 生活習慣(飲酒, 喫煙等)・住環境, 家族歴)に関して, 質問票を用いて情報を収集した。

これらの結果を用いて睡眠時ブラキシズムの発症に関わる因子構造を明らかにする

ため, 下記に示す統計解析を行った。

- ・寄与因子の睡眠時ブラキシズム群 コントロール群間 (Case-Control 群間) 比較

遺伝子型及びアレル頻度, 問票・アンケートによる心理的・行動的因子に関して有意水準 10%にて群間比較を行って有意な因子を抽出し, それらを Predictor, 睡眠時ブラキシズムの有無を Outcome とし, 有意水準 5%にてロジスティック回帰分析(SPSS 11.5J, SPSS Japan Inc.)を用いて睡眠時ブラキシズムに関連する因子を抽出し寄与度(オッズ比)と値を求めた。

- ・共分散構造分析による因子構造の解析

解析データの揃った睡眠時ブラキシズム群 59 名, コントロール群 40 名の計 99 名(30.8 ± 9.0 歳)のデータを用いて解析を行った。AMOS (IBM Inc.)を用いて, 睡眠時ブラキシズム発症に対する仮説モデルを構築したのち, 5 種の適合度指標: GFI (Goodness of Fit Index), AGFI (Adjusted GFI), CFI (Comparative Fit Index), RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation), CMIN P(CMIN)をもとに, 仮説モデルの検証と修正を行って最も適合する疾患モデルを採択し, 寄与因子間の関連も含めた因子構造を定量化・視覚化した。

#### 4. 研究成果

##### (1) ロジスティック回帰分析

単変量解析の結果, エプワース睡眠尺度点数は睡眠時ブラキシズム群 10.6 ± 4.6 点, コントロール群 9.2 ± 3.9 点 (P = 0.094)であった。また, 就寝時の下肢違和感は睡眠時ブラキシズム群 59 名中 14 名に認められ, コントロール群 40 名中 3 名に認められた(P = 0.036)。遺伝子多型については, rs6313 (T/T genotype, 睡眠時ブラキシズム群 8/66 vs. コントロール群 18/48, P = 0.001), rs2770304 (A/A genotype, 睡眠時ブラキシズム群 16/66 vs. コントロール群 24 /48, P = 0.004), rs4941573 (C/C genotype, 睡眠時ブラキシズム群 11/66 vs. コントロール群 19/48, P = 0.006)であった。

これらをもとに, ロジスティック回帰分析を行った結果, HTR2A の SNP rs6313 の, 睡眠時ブラキシズムとの有意な関連を認めた(オッズ比 4.25, 95%信頼区間: 1.60-11.30, P = 0.004)。

##### (2) 共分散構造解析

仮説モデルから, 適合度指標をもとに検証と修正を行い, 睡眠時ブラキシズムモデル(図 3)を構築した。GFI, AGFI, CFI, RMSEA, CMIN の適合度は良好であった(表 1)。

このモデルから, 睡眠時ブラキシズムに関連する構成概念とそのパス係数は, セロトニン 2A 受容体機能(0.21), 睡眠の質(0.49), 心理状態(0.44)で, 睡眠時ブラキシズムの決定係数は 0.24 であった。

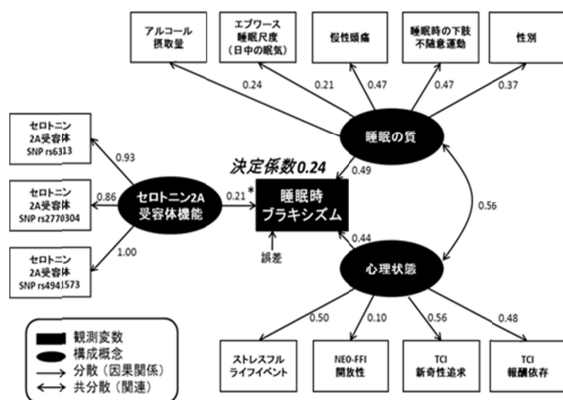


図 3. 共分散構造分析を用いて構築した睡眠時ブラキシズムモデル

Index	Observed values	Reference values
GFI (Goodness of Fit Index)	0.910	≥ 0.90
AGFI (Adjusted GFI)	0.868	≥ 0.85
CFI (Comparative Fit Index)	0.992	≥ 0.95
RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation)	0.022	≤ 0.05
CMIN (chi-square value)	64.840	
P (CMIN)	0.24	≥ 0.05

表 1. 構築したモデルの適合度指標

以上の結果より、睡眠時ブラキシズムに対して、セロトニン 2A 受容体の SNP rs6313 が有意に関連することが示唆された。

更に、調査項目それぞれの関連を含めた 3 つの構成概念が抽出され、睡眠時ブラキシズム発症に対し、睡眠の質や心理状態などの環境要因も大きく関わっていることが示唆された。一方で、睡眠時ブラキシズムの有無に対する決定係数は 0.24 であり、今回の調査項目では説明し得ない未知の要因が 76% 関連していることが示唆された。

今後、遺伝的要因に関して、より広範囲に検討していく必要があると考えられ、また、遺伝的要因の機能についても、詳細に検討していく必要がある。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 8 件)

Yoshizawa S, Suganuma T, Takaba M, Ono Y, Sakai T, Yoshizawa A, Kawana F, Kato T, Baba K. Phasic jaw motor episodes in healthy subjects with or without clinical signs and symptoms of sleep bruxism: a pilot study. *Sleep Breath*. 査読有, 2014 18(1):187-93. doi: 10.1007/s11325-013-0868-6.

Baba K. Paradigm shifts in prosthodontics. *Journal of Prosthodontic Research*. 査読無, 2014. 58 1-2.

馬場一美, 酒井拓郎. 睡眠時ブラキシズムの合理的診断と対応. *日本歯科医師会*

雑誌. 査読無, 2013 年 66 号, 118-122 ページ.

馬場一美, 葎澤秀一郎, 酒井拓郎. 超高齢社会における義歯のパラダイムシフト! パーシャルデンチャーを基本とした欠損補綴の新しい戦略 欠損歯列における力の考察 熱可塑性樹脂を用いた RPD の是非とパラファンクションへの対応. *The Quintessence*. 査読無, 2013 年 32 号 1687-1698 ページ.

Abe Y, Suganuma T, Ishii M, Yamamoto G, Gunji T, Clark GT, Tachikawa T, Kiuchi Y, Igarashi Y, Baba K. Association of genetic, psychological and behavioral factors with sleep bruxism in a Japanese population. *J Sleep Res*. 査読有, 2012 21(3):289-96. doi:10.1111/j.1365-2869.2011.00961.X.

馬場一美. 歯周病患者における包括的歯科治療を考える 歯の習慣的負担過多睡眠時ブラキシズム. *歯科医療*. 査読無, 2012 年 26 巻 34-40 ページ.

馬場一美. 睡眠時ブラキシズムとインプラント治療. *補綴臨床*. 査読無, 2012 年 45 巻 343-361 ページ

馬場一美. 歯ぎしりの原因と治療. *日本医事新報*. 査読無, 2012 年 4625 巻 62-63 ページ.

### 〔学会発表〕(計 4 件)

酒井拓郎, 葎澤秀一郎, 吉澤亜矢子, 高場雅之, 小野康寛, 菅沼岳史, 川名ふさ江, 加藤隆史, 馬場一美. 睡眠時ブラキシズムの筋活動と臨床徴候の比較検討 診断アルゴリズムの作成に向けて. 第 32 回昭和歯学会例会 2013 年 12 月 1 日, 東京.

葎澤秀一郎, 加藤隆史, 川名ふさ江, 酒井拓郎, 吉澤亜矢子, 小野康寛, 高場雅之, 栗原竜也, 石井正和, 菅沼岳史, 木内祐二, 馬場一美. 睡眠時ブラキシズム患者の睡眠構築について. 第 32 回昭和歯学会例会 2013 年 12 月 1 日, 東京.

酒井拓郎, 葎澤秀一郎, 吉澤亜矢子, 高場雅之, 川名ふさ江, 小野康寛, 菅沼岳史, 加藤隆史, 馬場一美. 睡眠時ブラキシズムの筋活動と臨床徴候の関連 -PSG study-. 日本睡眠学会第 38 回定期学術集会 2013 年 6 月 27-28 日, 秋田.

Abe Y, Yoshizawa S, Suganuma T, Ishii M, Yamamoto G, Gunji T, Kiuchi Y, Baba K. Structural equation modeling of interactions between serotonergic gene polymorphisms and environmental factors on sleep bruxism. *The Society of Oral Physiology, 28<sup>th</sup> Store Kro Group Conference, 2013, May 23-26, Amsterdam, The Netherlands.*

〔図書〕(計2件)

古谷野潔, 玉置勝司, 馬場一美, 矢谷博文, 和嶋浩一. TMD YEARBOOK 2013 顎の痛みに対処する AAOP の提案する新しいガイドラインと世界の動き. クインテッセンス出版株式会社. 2013年. 総ページ数 150 ページ.

古谷野潔, 玉置勝司, 馬場一美, 矢谷博文, 和嶋浩一. TMD YEARBOOK 2013 顎の痛みに対処する AADR の基本声明から現代の TMD 臨床を読み解く. クインテッセンス出版株式会社. 2012年. 総ページ数 208 ページ.

6. 研究組織

(1)研究代表者

馬場 一美 (BABA, Kazuyoshi)  
昭和大学・歯学部・教授  
研究者番号: 80251536

(2)研究分担者

菅沼 岳史 (SUGANUMA, Takeshi)  
昭和大学・歯学部・准教授  
研究者番号: 10196694

五十嵐 順正 (IGARASHI, Yoshimasa)  
東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 20107303

西山 暁 (NISHIYAMA, Akira)  
東京医科歯科大学・歯学部附属病院・助教  
研究者番号: 40359675

木内 祐二 (KIUCHI, Yuji)  
昭和大学・歯学部・教授  
研究者番号: 50204821

木野 孔司 (KINO, Koji)  
東京医科歯科大学・歯学部附属病院・准教授  
研究者番号 80143585