

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：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24792112

研究課題名(和文) 睡眠時ブラキシズムモデルマウスの確立とモデルマウスを用いた発症寄与因子の解明

研究課題名(英文) The establishment of bruxism mouse model and the elucidation of pathogenic factors of bruxism

研究代表者

池田 美菜子 (Ikeda, Minako)

昭和大学・歯学部・兼任講師

研究者番号：90551268

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：姿勢維持筋である頸筋は、覚醒時からノンレム睡眠(NREM)、レム睡眠(REM)へ移行するに従い活動が低下するが、咀嚼筋の筋活動の詳細は不明である。そこで、マウスの咀嚼筋(咬筋)の活動を24時間記録してその活動性を解析した。その結果、咬筋と頸筋の筋活動量は明暗リズムと睡眠-覚醒リズムの影響を受けるが、睡眠-覚醒リズムからの影響が大きいこと、咬筋活動は覚醒時とNREMで二峰性を示すことから、咬筋は覚醒時に咀嚼運動などに関与するだけでなく、睡眠時にも少なくとも2種類の入力を受けることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Neck muscle tone decreased significantly from wakefulness to Non-REM sleep (NREM) and further to REM sleep (REM), however, it is not clear how masseter muscle activity changes during 24-h in mice. In this study, we examined state-specific activity of the masseter muscle compared with the activity of the neck muscle during wakefulness, NREM and REM using recordings of electroencephalography, electro-oculography, and electromyography of neck and masseter muscles. Our observations suggest that the activities of the masseter and neck muscles are modulated by both sleep/wake and dark/light cycles, with the former being to a larger degree. Moreover, even during non-REM sleep, the masseter muscle displayed bimodal activation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：補綴・理工系歯学

キーワード：ノンレム睡眠 レム睡眠 覚醒 咬筋 頸筋 筋活動 サーカディアンリズム マウス

1. 研究開始当初の背景

睡眠時ブラキシズムは、睡眠中の歯ぎしりや食いしばりの総称で、リズムカルな咀嚼筋活動が頻繁に発生する非機能的咀嚼筋活動として知られている。一般成人の約10%が有すると言われており、近年、歯科医学界で最も重要な検討課題として知られている。睡眠時ブラキシズムによる歯科的な為害作用は、歯の破折や摩耗、顎関節症状、さらには補綴物の破損を生じ、多くの歯科医師の頭を悩ませることからも根治療法の開発が急務であるにもかかわらず、スプリント療法などの対症療法が主流となっている。ブラキシズムの発症には、ストレスや飲酒、遺伝的要因、睡眠障害などの中樞神経系の問題などの複数の因子が複雑に關与して発症していると考えられているが、その実態は未だ不明な点が多く、また、睡眠中に咀嚼筋活動がどのように活動するのか詳細は不明である。睡眠時ブラキシズムの発症メカニズムを解明するためには、まず咀嚼筋活動と睡眠・覚醒リズムの関連性を詳細に検討する必要があるが、これまで十分に解析を行った報告はほとんどなかった。それは、睡眠時ブラキシズムを正確に再現でき、かつ解析できる実験系が確立されていないことに起因する。

2. 研究の目的

上記のような背景から、今回、睡眠時ブラキシズムの発生メカニズムとその予防策を考える上で、まず、コントロールの状態を理解するため、野生型マウスを用いて、咀嚼筋の一つである咬筋の活動を24時間記録し、睡眠時の活動動態について顎筋活動と比較してどのような特徴があるのか、詳細に検討することとした。

骨格筋などの筋緊張の調節は、姿勢を維持したり運動を行うための基本的な働きで、覚醒時には、姿勢を維持する筋は運動を誘発できるように適切なレベルに維持されている。一方、睡眠状態に移行した際、ノンレム睡眠(NREM)では、その深度が進むに従い骨格筋の筋緊張は低下し、レム睡眠(REM)ではさらに低下することが知られている。しかしながら、咀嚼筋が睡眠相の違いによってどのような筋緊張レベルに変化するのか、詳細は不明である。そこで我々は、実験対象としてマウスを用い、骨格筋である顎筋の筋活動と比較して、閉口筋である咬筋の筋活動が覚醒時とNREMおよびREM時でどのような違いがあるのか検討した。

3. 研究の方法

実験には、C57BL/6系統の雄性マウス(10~20週齢)を19匹用いた。マウスは個別に飼育ケージに入れ、12時間の明暗サイクル(点灯〔明期〕:午前8時~午後8時、消灯〔暗期〕午後8時~午前8時)の環境下で飼

育し、餌と水は自由摂取とした。

塩酸ケタミン(100 mg/kg)と塩酸キシラジン(10 mg/kg)の腹腔内投与による全身麻酔下で、脳波の記録用ビス電極を頭蓋骨に埋入し、眼電図、顎筋および咬筋の筋電図の記録用ワイヤー電極をそれぞれの筋に刺入した。これらの電極からの接続ケーブルを頭頂部に誘導し、頭蓋骨に歯科用レジンで取り付けられたコネクタに接続した。電極留置後、1週間は手術後の回復期として個別に飼育ケージに入れて水と餌は自由に摂取できるようにした。回復期を経過したマウスは、記録環境に順応させるため、記録解析システムには接続しないで生体信号記録用のケーブルだけを頭頂部のコネクタに接続し、24時間飼育し、トレーニング期間とした。トレーニング期間は2ないし3回設け、馴化されたマウスを実際の記録に用いた。睡眠・覚醒の記録は、動物実験施設内の飼育室で、頭部に記録ケーブルを接続し、摂食と飲水は自由に摂取できる状態で記録を行った。記録された生体電気信号は、増幅器を用いて増幅した後、アナログ/デジタル変換器(PowerLab®, PL3508, ADInstruments社)を用いてデジタル信号に変換し、パーソナルコンピュータ(Dynabook® T552/58FB, TOSHIBA社)のハードディスクに保存した(図)。脳波の振幅、顎筋筋電図、眼電図活動は睡眠覚醒記録解析システム(SleepSign®, キッセイコムテック社)を用い、10秒毎のスコアリングエポックを作製して、覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠の状態を判定した。生体電気信号の記録と同時にHDビデオカメラ(HANDYCAM®, HDR-CX720V/PJ760V, SONY社)を用いてマウスの行動を記録し、覚醒・睡眠状態を確認した。24時間計測した顎筋および咬筋の筋活動量は10秒毎の合計値として算出した。なお、サンプリングレートについては、脳波と眼電図は400/s、顎筋および咬筋は4k/s、フィルターについては、脳波は0.4ヘルツ以上50ヘルツ以下の帯域通過モード、眼電図はフィルターなし、顎筋および咬筋筋電図は100Hz以上1kHz以下の帯域通過モードで記録した。



4. 研究成果

覚醒時の咬筋および顎筋の平均筋活動量は、暗期や明期に関係なく NREM および REM の活動量と比較して有意に高かった。また、覚醒時および NREM の咬筋と顎筋の筋活動量は、暗期から明期の切り替わりで有意に低下することがわかった。さらに、咬筋と顎筋のそれぞれの筋活動量の分布を覚醒、NREM、REM の各ステージで検討すると、覚醒時および NREM で、咬筋の筋活動は二峰性の分布を示したが、顎筋ではすべてのステージで一峰性であった。以上のことから、咬筋および顎筋の筋活動量は、明期・暗期リズムと睡眠・覚醒リズムの影響を受けるが、睡眠・覚醒リズムからの影響が大きいことがわかった。また、咬筋活動は覚醒時以外に NREM で二峰性を示したことから、睡眠時に少なくとも2種類の入力を受けて2種類の活動量の分布を示すことが示唆された。

この研究結果から、定常状態の咬筋の筋活動の特徴を得ることができたので、現在、咬筋活動を指標とした睡眠時ブラキシズムの発生メカニズムを解析中である。

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 0 件)
投稿準備中

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 片山慶祐, 望月文子, 加藤隆史, 池田美菜子, 野川泰葉, 中村史朗, 中山希世美, 矢澤格, 馬場一美, 井上富雄.
マウス咬筋活動に対する睡眠-覚醒の影響.
第 55 回歯科基礎医学会学術大会
2013 年 09 月 22 日, 岡山
2. 片山慶祐, 望月文子, 加藤隆史, 池田美菜子, 野川泰葉, 中村史朗, 中山希世美, 矢澤格, 馬場一美, 井上富雄.
マウスの咬筋および顎筋活動に対する睡眠 覚醒パターンの影響.
第 51 回日本顎口腔機能学会学術大会
2013 年 10 月 06 日, 新潟
3. Katayama K, Mochizuki A, Kato T, Ikeda M, Nakayama K, Nakamura S, Yazawa I, Baba K, Inoue T.
Masseter muscle activity during awake state, non-REM sleep and REM sleep in mice.
Society for Neuroscience 43rd annual meeting
2013 年 11 月 13 日, San Diego, USA
4. 片山慶祐, 望月文子, 加藤隆史, 池田美

菜子, 野川泰葉, 中村史朗, 中山希世美, 矢澤格, 馬場一美, 井上富雄.
マウス咬筋活動に対する睡眠-覚醒の影響.
第 33 回昭和歯学会例会
2013 年 12 月 07 日, 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
昭和大学歯学部歯科補綴学講座
<http://www.showa-u.ac.jp/sch/dent/major/prostho/index.html>
昭和大学歯学部口腔生理学講座
<http://www10.showa-u.ac.jp/~oralphys/gyoseki.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
池田 美菜子 (IKEDA, Minako)
昭和大学歯学部歯科補綴学講座・兼任講師
研究者番号: 90551268

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし

研究協力者
望月 文子 (MOCHIZUKI, Ayako)
昭和大学歯学部口腔生理学講座・助教
研究者番号: 10453648

井上 富雄 (INOUE, Tomio)
昭和大学歯学部口腔生理学講座・教授
研究者番号：70184760

加藤 隆史 (KATO, Takafumi)
大阪大学大学院歯学研究科口腔解剖学第
二教室・講師
研究者番号：50367520

片山 慶祐 (KATAYAMA, Keisuke)
昭和大学歯学部歯科補綴学講座・助教 (員
外)
研究者番号：10736664

野川 泰葉 (NOGAWA, Yasuha)
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究
科医歯学系専攻口腔機能再構築学講座部
分床義歯補綴学・大学院生