

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：32622

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893270

研究課題名(和文) 睡眠時ブラキシズムの発症メカニズム解明を目指したモデルマウスの作製とその応用

研究課題名(英文) Dark/light transition and vigilance states modulate jaw-closing muscle activity level in mice.

研究代表者

片山 慶祐 (katayama, keisuke)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：10736664

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)がブラキシズムの増悪危険因子になり得ると報告されているが、SSRIが閉口筋である咬筋の活動にどのような影響を与えるか不明な点が多い。そこで、マウスにSSRIの一種であるシタロプラム(Citalopram: Cit)を投与し、咬筋活動への影響を検討した。咬筋活動時間の日内変動パターンについては、暗期の2-8時および明期の8-14時のノンレム睡眠時において生食群と比較してCit100 mg群で有意に咬筋活動時間が増加した。以上の結果から、高濃度のCitを投与すると強くは無いがノンレム睡眠時の咬筋活動を上昇させる効果があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants have been suggested to be one of the exacerbating factors of bruxism. However, it is unknown whether SSRIs affect masseter muscle activity. In this study, we investigated the effects of chronic administration of the SSRI citalopram, on the masseter muscle activity during wakefulness, NREM sleep and REM sleep. Saline or citalopram were administered for 6 days using a subcutaneous osmotic minipump. Citalopram did not change the temporal pattern of sleep/wake distributions; however, Cit100 increased the duration of REM sleep episodes compared to saline. Citalopram did not affect the mean masseter EMG activity. However, Cit100 significantly increased the time engaged in the activation of masseter muscle in NREM sleep during the dark (02:08 h) and the light periods (08:14 h) compared to saline. These results suggest that higher dose of citalopram may weakly increase the masseter muscle activity during NREM sleep.

研究分野：歯科補綴

キーワード：睡眠時ブラキシズム 生理学

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る。ブラキシズムの影響は顎口腔系に破壊的に作用する可能性があり、歯の咬耗、ポーセレンの破折、歯根破折、インプラントの脱落など、ブラキシズム関連の問題は歯科臨床の現場でしばしば遭遇する。睡眠時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、さまざまな因子が複合的に関与する多因子疾患として考えられており、原因が特定できないことからマウスピース等の対症療法を選択するのが第一選択となっているのが現状である。

睡眠時ブラキシズムは歯科臨床においてもっとも重大な問題の一つであるにも関わらず、未だ発生メカニズムに多くの不明な点が残っているのは、実験系、特に実験動物を用いた実験系が確立していないことも原因のひとつであると考えられる。昨今の睡眠時ブラキシズム研究は主にヒトを対象とした臨床研究で、実験動物を用いて睡眠時ブラキシズムに関与する神経細胞群を解析する、あるいはブラキシズム発症を誘発する薬剤を投与する、といったような研究はほとんど行われていない。つまり、ブラキシズムの発生メカニズムを解明するためには、実験動物を用いて睡眠時ブラキシズム研究を行うシステムを構築し、さらに睡眠時ブラキシズムのモデルマウスを作製して解析することが必須である。

オレキシン産生ニューロンは、摂食中枢として知られる視床下部外側野に局在し、当初は摂食促進物質として注目された。その後オレキシン欠損マウスが作製され、睡眠障害であるナルコレプシー症状を呈したことから、オレキシンが覚醒の維持に必須の因子であることがわかった (Sakurai T. et al, *Cell*, 92: 573-585, 1998)。また、オレキシンを脳室内に投与すると、覚醒時の咬筋活動を亢進した (Tsuji T. et al. *J Neurophysiol*, 106: 3129-3135, 2011)。これらのことから、オレキシンが睡眠や筋活動の制御に関与していることが考えられるが、「睡眠」と「筋活動」の両者に着目して比較検討した報告はほとんどない。

2. 研究の目的

睡眠時ブラキシズムの発生メカニズムを解明し、その治療法の検討を行う。すなわち本研究は、申請者が構築したシステムを応用して、睡眠時ブラキシズムに関与する中枢神経系に焦点を当て、その結果に基づいた睡眠時ブラキシズムの原因究明とその治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

睡眠時ブラキシズムの発症メカニズムを解析するためには、約 24 時間周期で生じる

サーカディアンリズムによって制御される、より自然な状態での覚醒・睡眠パターンを観察する必要がある。申請者はすでに、野生型マウスの生体電気信号の 24 時間以上記録できるシステムを構築し、19 匹の野生型マウスの基礎データを取得、解析した。このシステムを用いて、睡眠障害に関与する標的因子、あるいは薬剤に関して解析を行う。

近年、抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) が睡眠時ブラキシズムを誘発すると示唆されている。そこでマウスに SSRI を投与 (急性投与、慢性投与) し、頸筋および咬筋の筋活動を 24 時間記録して、コントロールと比較してどのような違いがあるか解析する。その結果から、SSRI を投与したマウスが睡眠時ブラキシズムモデルマウスとして有効かどうか検討する。

【研究が当初の予定通り進まない時の対応】

SSRI の作用が認められなかった場合、向精神薬、ドーパミン関連薬物、カルシウム拮抗薬など、中枢神経に作用するさまざまな薬物も睡眠時ブラキシズムを誘発することが知られているので、代替して検討する。

4. 研究成果

生食と Cit(SSRI) を 6 日間投与したとき、体重が変化するかを検討した。その結果、生食投与群、Cit10 投与群、Cit100 投与群において、0 日目に対する 6 日目の体重変化率は 3 群間で有意差は認められなかった。

6 時間毎の Wake、NREM、REM の各ステージの時間について検討した。生食、Cit10、Cit100 投与群の全ての群において、暗期から明期に移行するに従い、Wake の時間は有意に減少し、NREM および REM の時間は有意に増加した。また、12 時間毎 (暗期 / 明期) の各ステージの時間も同様に、3 群ともに、Wake は明期より暗期で有意に長く、NREM および REM は暗期より明期で有意に長かった。しかしながら、Cit 投与によって睡眠覚醒時間に顕著な変化は認められなかった。

Cit の持続投与によって咬筋の筋活動にどのような影響を与えるのか検討するために、まず、咬筋の平均筋活動量を検討した。Wake の平均筋活動量は、生食投与群では暗期から明期に移行するに従い減少する傾向を示し、Cit10 および Cit100 投与群では暗期から明期に移行するに従い有意に減少した。NREM の平均筋活動量は、生食および Cit10 投与群において暗期から明期に移行するに従い有意に減少し、Cit100 投与群でも減少する傾向を示した。また、REM では 3 群ともほとんど変化しなかった。しかしながら、いずれの時間帯においても Wake、NREM、REM の各ステージでの平均筋活動量は、生食、Cit10、Cit100 投与群のそれぞれの群間で顕著な変化は認められなかった。

次に、咬筋活動時間について検討した。Wake の咬筋活動時間は、生食および Cit100 投与群では暗期から明期に移行するに従い

有意に減少し、Cit10 投与群は減少する傾向を示した。一方、NREM の咬筋活動時間は、生食投与群では暗期から明期に移行するに従い有意に減少したが、Cit10 投与群では時間推移に伴う変動がなく、さらに Cit100 投与群は、20-2 h より 2-8 h で有意に増加して、明期に移行するに従い有意に減少した。そこで、NREM の咬筋活動時間を生食、Cit10、Cit100 投与群の群間で比較すると、2-8 h および 8-14 h の時間帯において、生食投与群と比較して Cit100 投与群で有意に増加していた。REM の咬筋活動時間は、Cit100 投与群で暗期から明期へ移行するに従い有意に減少した。

以上の結果から、今回の実験条件では、Cit を 6 日間持続投与しても睡眠覚醒状態の日内変動の基本的な制御機構にはほとんど影響しないが、睡眠覚醒状態に依存した顎運動の制御に何らかの影響を及ぼす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 1 件)

Katayama K, Mochizuki A, Kato T, Ikeda M, Nakayama K, Nakamura S, Wakabayashi N, Kazuyoshi B, Inoue T
Dark/light transition and vigilance states modulate jaw-closing muscle activity level in mice
Neuroscience Research 2015 July 16

査読 有

[学会発表](計 6 件)

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, 若林則幸, 馬場一美, 井上富雄
マウスにおける咬筋の筋活動に対する明暗および睡眠-覚醒サイクルの影響
第 53 回顎口腔機能学会学術大会 2014 千葉
口頭発表

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, 若林則幸, 馬場一美, 井上富雄
マウスにおける咬筋活動に対する明暗および睡眠-覚醒サイクルの影響
日本睡眠学会第 39 回定期学術大会 2014 徳島
ポスター発表

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, 若林則幸, 馬場一美, 井上富雄
明暗サイクルおよび睡眠-覚醒サイクルに伴うマウス咬筋活動の変化
第 27 回顎関節学会総会 学術大会 2014 福岡
ポスター発表

Katayama K, Mochizuki A, Kato T, Ikeda

M, Nakayama K, Nakamura S, Yazawa I, Kazuyoshi B, Inoue T
Masseter muscle activity during awake state, non-REM sleep and REM sleep in mice
Society for Neuroscience 2013
San Diego(America) Poster

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・総会 2013
岡山 口頭発表

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
日本顎口腔機能学会 第 51 回学術大会
2013 新潟 口頭発表

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者
片山慶祐 (KATAYAMA, Keisuke)
昭和大学 歯学部 助教
研究者番号: 10736664

(2) 研究分担者
()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号：