



Title	慢性間歇的低酸素負荷後の顎運動調節機構及び睡眠時顎筋活動の変化
Author(s)	簗田, 宜子
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105330
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (簗田 宜子)

論文題名 慢性間歇的低酸素負荷後の顎運動調節機構及び睡眠時顎筋活動の変化

【緒言】

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) は、睡眠中の気道閉塞や狭窄に起因する無呼吸・低呼吸イベントによって間歇的低酸素状態が頻回に繰り返され、Arousal (微小覚醒) が生じる疾患である。一方、睡眠時ブラキシズム (sleep bruxism: SB) は、睡眠中のArousalと関連して著明な顎筋活動が生じる睡眠関連疾患である。SBのリスク因子としてOSAが挙げられるが、OSAとSBの病態関連性を調べた先行臨床研究では、OSA患者における睡眠中の個々の無呼吸・低呼吸イベントに起因するArousalと、咀嚼筋活動の関連性は低いことが報告されており、両者の病態生理学的な因果関係は不明な点が多い。

OSAの特徴である慢性的な間歇的低酸素状態は、循環系や代謝系などに加え、中枢神経系にも影響を及ぼすことが知られている。基礎研究では、慢性間歇的低酸素 (chronic intermittent hypoxia: CIH) 負荷によって、呼吸運動を調節する中枢神経系の活動を亢進することが示されている。したがって、CIHが顎筋活動を制御する中枢神経系の活動性を亢進する可能性があると考えられる。

本研究では、CIH負荷により顎筋活動の制御に関与するニューロン群の活動が亢進し、睡眠中の顎筋活動が増加すると仮説を立て、1週間のCIH負荷後の顎運動調節機構と睡眠時顎筋活動の変化を調べた。

【方法】

1. CIH負荷

雄性SDラットをアクリル樹脂製の密閉チャンバーに収容し、窒素 (7.0-8.0 L/min) を3分間注入した。最低酸素濃度を5%まで低下させた後、圧縮空気 (21.0 L/min) を3分間注入して正常酸素状態に戻した。この6分間のサイクルを1日6時間 (明期) 繰り返し、7日間のCIH負荷を行った。7日目の負荷終了後、脳サンプルの採取と脳波及び顎筋活動の記録を行った。

2. 三叉神経前運動ニューロンの活動性の評価

三叉神経運動ニューロンを制御する三叉神経前運動ニューロンにおける、慢性的な興奮性を評価するため、FosB陽性細胞数を解析した。解析領域は、先行論文にて三叉神経前運動ニューロンの存在が報告された11領域 (三叉神経中脳路核、三叉神経上核、三叉神経間域、三叉神経運動核の内側網様体領域、三叉神経主感覚核、内側及び外側結合腕傍核、小細胞性網様体、中間網様核、三叉神経脊髄路核吻側亜核、吻側孤束核) と、先行研究にてFosBの増加を認めた尾側孤束核とした。各切片について、解析領域内のFosB陽性細胞数をカウントした。

3. 三叉神経運動核へのノルアドレナリン作動性線維の入力の評価

三叉神経運動核へのノルアドレナリン作動性入力の変化を調べるため、ドーパミン-β-水酸化酵素 (dopamine-β-hydroxylase: DBH) を含有するノルアドレナリン作動性線維を同定した。解析は、三叉神経運動核内で咬筋運動ニューロンの存在が報告されている背外側の領域と、顎二腹運動ニューロンの存在が報告されている腹内側の領域とした。各解析領域に100 μm×100 μmのボックスを設定し、ボックス内のDBH陽性線維の面積占有率を算出した。

4. オープンフィールド試験

装置 (90 cm×90 cm) の中央にラットを置き、15分間の自由探索をカメラで撮影した。Zone1 (中心から90 cm×90 cm)、Zone2 (中心から60 cm×60 cm)、Zone3 (中心から30 cm×30 cm) の

3つの領域を設定し、記録時間中の総移動距離及び各Zone内における移動距離、滞在時間の占有率を算出した。

5. 睡眠と顎筋活動の評価

三種混合麻酔下で、脳波記録用電極および顎筋・咬筋・顎二腹筋への筋活動記録用電極を埋入した。1週間の回復期間を経て7日間のCIH負荷を行った。CIH負荷終了後に、自由行動下にて脳波と顎筋活動を24時間記録した。解析には専用ソフトウェアを使用し、10秒エポック単位で睡眠状態と脳波活動及び筋活動を解析した。脳波波形とFFT解析で算出した δ 波と θ 波のパワー値、及び顎筋の筋活動を指標として、睡眠ステージ（覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠）の判定を行い、記録時間に占める各睡眠ステージの占有率を算出した。また、睡眠中に覚醒が連続3エポック以内で生じ、再度睡眠に戻った場合は、その覚醒をArousalと判定し、睡眠中の1時間当たりのArousalの発生頻度を算出した。さらに、睡眠中の脳波の $\delta \cdot \theta$ 帯域のパワー含有率及びパワー比 $[(\alpha + \beta) / \delta]$ を算出した。

筋電図の解析は、エポックごとに積分値を算出し、記録中の咀嚼時の筋活動量を基準として、各睡眠ステージ及び睡眠中のArousal時の咬筋と顎二腹筋の平均筋活動量を算出した。

【結果】

1. 三叉神経前運動ニューロンの活動性の変化

動脈化学受容器からの入力が見られる尾側孤束核において、Hypoxia群でFosB陽性細胞数が有意に多いことを確認した。すべての解析領域において、対照群と比較して、Hypoxia群ではFosB陽性細胞が有意に多かった。三叉神経運動核ではFosBの発現を認めなかった。

2. 三叉神経運動核へのノルアドレナリン作動性線維の入力の変化

三叉神経運動核の背外側領域と腹内側領域において、DBH陽性線維の面積占有率は、対照群と比較してHypoxia群で有意に高い値を示した。

3. オープンフィールド試験

走行パターンは両群で明らかな違いを示さなかった。また、総移動距離、各Zoneの移動距離は、両群で有意な差を認めなかった。各Zoneの滞在時間の占有率についても両群で有意な差を認めなかった。

4. 睡眠と顎筋活動の変化

Hypoxia群では、暗期のレム睡眠の占有率が、対照群と比較して有意に高い値を示したが、その他の睡眠覚醒時間に関する変数には差を認めなかった。ノンレム睡眠、レム睡眠における脳波の $\delta \cdot \theta$ 帯域のパワー含有率、パワー比についても、両群で有意な差を認めなかった。

咬筋の平均筋活動量は、明期暗期ともに各睡眠ステージにおいて両群間で有意な差を認めなかった。また、Arousal時においても、両群間で有意な差を認めなかった。一方、顎二腹筋の平均筋活動量は、明期の覚醒中の筋活動量が対照群と比較してHypoxia群で有意に高かった。さらに、Arousal時では、暗期及び明期のノンレム睡眠、明期のレム睡眠において、対照群と比較してHypoxia群で有意に高かった。

【考察】

以上の結果より、CIHによって三叉神経前運動ニューロンの活動が脳幹の広範囲で亢進し、三叉神経運動核への入力が増加した可能性が示唆された。さらに、ノルアドレナリン作動線維の入力増加により三叉神経運動ニューロンの興奮性が高まった可能性が考えられる。一方、睡眠全体で咬筋及び顎二腹筋の活動に有意な変化は認めなかったが、Arousal時に顎二腹筋の筋活動が有意に増加した。睡眠構造に明らかな変化がなく、行動実験でもストレス様の行動を認めなかったことから、これらの変化は睡眠分断やストレス反応ではなく、CIH負荷によって脳幹内で生じた可塑的変化の影響で、Arousal時に生じる興奮性入力に対する顎二腹筋運動ニューロンの応答性が増幅した可能性が考えられる。

以上の結果から、7日間のCIH負荷は顎筋活動の神経調節機構に可塑的な変化を引き起こすが、睡眠中の顎筋活動への影響は、開口筋と閉口筋では異なることが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (簗田 宜子)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	大阪大学 教授	加藤 隆史
	副 査	大阪大学 教授	古田 貴寛
	副 査	大阪大学 准教授	野原 幹司
	副 査	大阪大学 准教授	峯 篤史
論文審査の結果の要旨 本研究は、ラットを用いて、閉塞性睡眠時無呼吸において慢性間歇的低酸素が睡眠中の顎筋活動を変調させるメカニズムを検討した。 その結果、一週間の慢性間歇的低酸素の後では、睡眠構築に変化を認めないが、三叉神経前運動ニューロン領域における FosB 陽性細胞や三叉神経運動核内のノルアドレナリン作動性線維が増加し、睡眠中の中途覚醒における顎二腹筋の活動が増加した。 したがって、本研究は、慢性間歇的低酸素状態が、睡眠中の顎運動調節機構の活動性を修飾するメカニズムの一端を明らかにしたものであり、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものとみとめる。			