

Title	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相対的重要度
Author(s)	高岡, 亮太
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/34379
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

論文内容の要旨

氏名 (高岡亮太)

論文題名

双生児研究による睡眠時ブラキシズムの発現に関与する遺伝要因および環境要因の相対的重要度

論文内容の要旨

緒言

睡眠時ブラキシズム (SB) は、睡眠中の歯ぎしりや食いしばりを特徴とする運動障害であると定義されている (ICSD-2 2005)。歯科においては、その異常機能により生じる力が、たびたび顎口腔系の許容範囲を超えてしまうことにより、例えば、異常な咬耗、歯や補綴装置の破折、顎関節部疼痛および咀嚼筋痛などの合併症を引き起こすことが問題視されている。SBの原因は多因子性であるとの説が最も支持されており、特定の遺伝的形質、環境要因、精神心理学的因子、また選択的セロトニン再取り込阻害薬やベンゾジアゼピンなどの薬剤との関連が報告されている。しかし、それらの要因がどのようにSBに関与しているかについての十分な客観的知見は得られていない。

以前より双生児研究を用いてSBに関する遺伝要因の影響について調査が行われ、SBに寄与する分散のうち遺伝要因の寄与率は、およそ50%であると報告されている。しかし、過去の研究では質問票によりSBが診断されたが、質問票による診断方法は信頼性が乏しいと考えられている。信頼性のあるブラキシズムの測定方法には、睡眠検査室で行われる睡眠時ポリソムノグラフ (PSG) 検査がある。PSG検査は信頼性が高く、SBの確定診断のためのゴールドスタンダードと位置づけられているが、高コストであり、また被験者を長時間拘束する必要がある、容易に利用することができない。このため簡便で信頼性が高いSBの診断法が求められてきたが、近年ようやく自宅にて簡便にブラキシズムの測定が行える小型の携帯型睡眠時筋活動自動解析装置が開発された。

本研究の目的は、双生児研究において初めて携帯型睡眠時筋活動自動解析装置を用いて実際に睡眠時咀嚼筋活動を筋電図 (EMG) により測定し、睡眠時ブラキシズムにおける遺伝要因と環境要因の相対的な重要度を調査することである。

研究方法

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に登録されている、ツインマザーズクラブレジストリより抽出した。データ解析が可能な被験者は108名であった (54ペア、平均年齢 22.3 ± 6.8 歳、17-51歳)。卵性診断の結果、同性双生児94名の内60名が一卵性双生児、34名が二卵性双生児であった。また、卵性診断を必要としない異性二卵性双生児は14名であった。

2. EMG測定

咀嚼筋の睡眠時EMG活動の測定には携帯型筋活動自動解析装置を用いた (GRINDCARE 3.0, Medotech社, Denmark)。本測定装置は、本体と子機および電極によって構成されている。電極の貼付位置は側頭筋前腹相当部皮膚表面とした。本装置はsignal recognition algorithm をもとにEMG活動を解析することにより、SBによる咀嚼筋活動以外の不随意運動 (あくびや顔をしかめる行動など) による咀嚼筋活動を極力排除することを可能にしている。測定によって得られたEMG波形がこのアルゴリズムによりブラキシズム活動と認識され、波形の振幅が測定前のキャリブレーションにより設定された閾値を超えたものを1回のEMG活動と定義した。本研究の主要なパラメーターは1時間当たりのEMG活動回数とした。被験者の自宅にこの装置を郵送し、自宅という普段の環境下で、連続3日間の測定を行った。

3. 質問票

信頼性が乏しいとされている質問票によるSB診断の妥当性を改めて検証するため、自己記入型の質問票を用いSBを評価した。ベッドパートナーからの指摘の有無および本人の自覚の有無に関する2つの質問を作成し、それぞれの質問に対して「はい」もしくは「いいえ」で回答させた。一つでも「はい」と記入した被験者をQ-SB群、それ以外をQ-control群とした。

4. 解析方法

統計解析には、SPSS 17.0 (SPSS Inc. Japan) を用いた。質問票によるSBの評価方法の妥当性を検討するため、1時間当たりのEMG活動回数について、質問票のQ-SB群とQ-control群の両群間の差の検定を行った。遺伝要因と環境要因の解析方法には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 et al., 2003) 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、以下に示すモデルを仮定した。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、一卵性双生児はすべて同じ遺伝子を共有することから、双生児2名の相加的遺伝効果A1とA2の相関は1.0であるのに対して、二卵性双生児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のすべての効果を対象としたフルモデルは、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が、本研究の双生児ペアには該当するペアがないため、ACEもしくはADEモデルを代替モデルとして分析を行った。モデルの適合度はAIC (赤池情報量基準) 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。

研究結果

1) 記述統計

1時間当たりのEMG活動を25回以上認めた被験者は全体の6.6%、男性の7.1%、女性の6.3%であり、EMG活動を20回以上認めた被験者は全体の11.3%、男性の11.9%、女性の11.0%であった。男性の1時間当たりのEMG活動回数の中央値は10.71 (四分位範囲 (IQR) : 7.12-14.47) 、女性の1時間当たりのEMG活動回数の中央値は10.03 (IQR : 6.29-15.39) であり、1時間当たりの睡眠時EMG活動回数は男女間で有意な差は認められなかった ($P = .809$) 。22名の被験者がQ-SB群に分類され、84名がQ-control群に分類された。Q-SB群の1時間当たりのEMG活動回数の中央値は12.01 (IQR : 7.82-15.77) 、Q-control群の中央値は10.36 (IQR : 6.29-14.86) であり。両群間に有意な差は認められなかった ($P = .311$) 。Q-SB群22名中2名 (9.1%) 、Q-control群84名中10名 (11.2%) が1時間に20回以上のEMG活動を示した。

2) 単変量遺伝分析

単変量遺伝分析には、異性二卵性双生児14名を除く94名のデータを用いた。再測定を実施したにもかかわらず、以下の理由により2名のデータは欠損値となった。1名のデータは測定前のキャリブレーション時のMVCの設定の失敗により、過剰にEMG活動が検出された。もう一名のデータは、皮膚と電極の接着が不十分であったため、ほとんどすべての測定が記録されていなかった。最小値が最適モデルを示すAICをもとに検討すると、最適モデルはAEモデルとなった。相加的遺伝効果は48% (95%信頼区間 : 17-95%) 、非共有環境効果は52% (95%信頼区間 : 28-82%) であった。

考察

SB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bruxistの診断基準の一つとされており、また、成人におけるSB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EMG活動を認めた被験者は全体の11.3%、25回以上認めた被験者は全体の6.6%と過去の報告と近似していた。質問票により診断されたQ-SB群とQ-control群の間のEMG活動に差が認められなかったことから、質問票だけでは実際の夜間EMG活動を表現できないことが明らかとなった。現在、SBの原因は多因子性であるとの仮説が支持されており、その1つとして遺伝子が原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48%と、遺伝的要因がSB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。

結論

以前の双生児研究のように質問票を用いてSBを診断するのではなく、より信頼性が高い方法とされているEMG測定によりSBを診断し、SBに関する遺伝的要因について評価することができた。

睡眠時EMG活動に関する遺伝的要因の相対的な寄与率は48%であり、SBの発現に遺伝的要因が関連している可能性が示唆された。遺伝的素因の解明は、SBの診断および予防にとって有益な結果をもたらすものであり、本研究はSBのメカニズム解明の一助になるものと確信される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (高 岡 亮 太)			
	(職)		氏 名
論文審査担当者	主 査	教授	矢谷 博文
	副 査	教授	吉田 篤
	副 査	准教授	社 浩太郎
	副 査	講師	齋藤 充
論文審査の結果の要旨			
<p>本研究は、睡眠時ブラキシズムの発生機序を解明することを目的として、双生児研究法を用いて睡眠時咀嚼筋活動の遺伝要因および環境要因の相対的な重要度を検討したものである。</p> <p>遺伝要因と環境要因の寄与率を推定する構造方程式モデリングによる量的遺伝分析を行った結果、睡眠時咀嚼筋活動は相加的遺伝効果および非共有環境効果によって説明されることが明らかとなった。</p> <p>また、相加的遺伝効果の相対的な寄与率は 48% (95%信頼区間: 17-95%), 非共有環境効果の寄与率は 52% (95%信頼区間: 28-82%) であった。</p> <p>この結果は、睡眠時ブラキシズムの発生には、環境要因のみならず遺伝要因が少なからず関与していることを示唆するものである。</p> <p>以上より、本研究は、睡眠時ブラキシズムの発生機序解明の一助となる知見を与えるものであり、博士 (歯学) の学位授与に値するものと認める。</p>			