The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	レム睡眠で咀嚼パターン発生機構が活動する
Author(s)	加藤, 隆史
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2014, 59(1), p. 7-12
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/51570
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

阪大歯学誌　59(1)：7 ～ 12，2014

レム睡眠で咀嚼パターン発生機構が活動する

加　藤　隆　史*

（平成 26 年 8 月 26 日受付）

はじめに

顎口腔および顔面諸器官は覚醒時には，咀嚼，嚥下，呼吸，発声・発語など，生命維持や社会生活に重要な運動機能を営んでいる。睡眠中，我々は無意識状態で，身体の筋緊張が低下し直立姿勢を維持することができないが，顎口腔領域の骨格筋の機能が停止せず，必要に応じて最小限の運動機能を発揮できる状態にある[1-3]。一方，睡眠時ブラキシズムなどの睡眠関連疾患患者のように，これら正常睡眠で発生する顎筋活動や特異な収縮パターンを示す活動が異常に増大すると，結果的に過度の咬耗や補綴装置の破損，顎関節症，頭痛などを誘発または悪化させるので，睡眠中の顎筋活動は歯科臨床で非常に重要視されている[4]。しかし，健常者と疾患患者の睡眠中に観察される顎筋活動や異常運動のメカニズムを，基礎研究に転換して詳細を明らかにする試みはほとんど行われておらず[5-8]，正常睡眠や異常睡眠で発生する顎筋活動の制御機構は未だ不明である[9]。そこで，自然睡眠中の実験動物（モルモット）で拮抗する顎筋の活動特性とパターンを解析すると，顎筋活動に関わる神経機構がノンレム睡眠とレム睡眠で異なり，特にレム睡眠の顎筋活動には咀嚼リズム発生に関わる神経網の活動が関与することがわかったので概説する[10]。

睡眠中の顎筋活動と下顎運動

顎筋では，拮抗する閉口筋と開口筋を支配する三叉神経運動ニューロンそれぞれに，興奮性および抑制性入力を有する多様な前運動ニューロンが接続するので[11]，前運動ニューロンからの入力の総計が最終的な運動指令となり，開閉口筋の収縮特性や収縮パターンに反映され，最終的に下顎運動が生じる。しがたって，拮抗する顎筋の収縮様相や下顎運動軌跡を解析することによって，顎運動を調節する神経制御機構の枠組みを明らかにできる[12-13]。

図１には，自由行動下のモルモットにおいて，睡眠覚醒周期に伴う，脳波，眼電図，頚筋や両側の顎筋（咬筋・顎二腹筋）の筋活動と下顎運動軌跡を同時に記録した一例を示す。図１Aでは，睡眠がノンレム睡眠（図上段 NREM）およびレム睡眠（REM）に移行したのち，目覚めて覚醒（WAKE）した。睡眠中でも左右の咬筋（Mass-R と-L）と顎二腹筋（ADG-R と-L）にいくつか筋電図活動を認め，水平（Hor）および垂直（Ver）方向の下顎運動軌跡から下顎が上下左右に運動することがわかる。また，下顎運動軌跡から，ノンレム睡眠では下顎が緩徐に左右に大きく移動し，レム睡眠では急速な運動を繰り返すことが読み取れる。図１Aの最下段の太線部分（ａ,ｂ,ｃ）の顎筋活動と下顎運動軌跡の時間軸を拡大して表示したもの図１B ａ,ｂ,ｃにそれ

＊　大阪大学大学院歯学研究科　高次脳口腔機能学講座　（口腔解剖学第二教室）

本総説の一部内容は，平成 26 年度１月９日に開催された大阪大学歯学会第 117 回例会において，平成 25 年度弓倉学術奨励賞の受賞講演（対象論文：Kato, T. *et al.*（2013）Phasic bursts of the antagonistic jaw muscles during REM sleep mimic a coordinated motor pattern during mastication. *J Appl Physiol*, **114**: 316-328.）として発表した。本研究は，日本学術振興会科学研究費補助金（若手研究(B) No.19791470，No.21791888，挑戦的萌芽研究 No. 23659869）の支援のもと行われた。

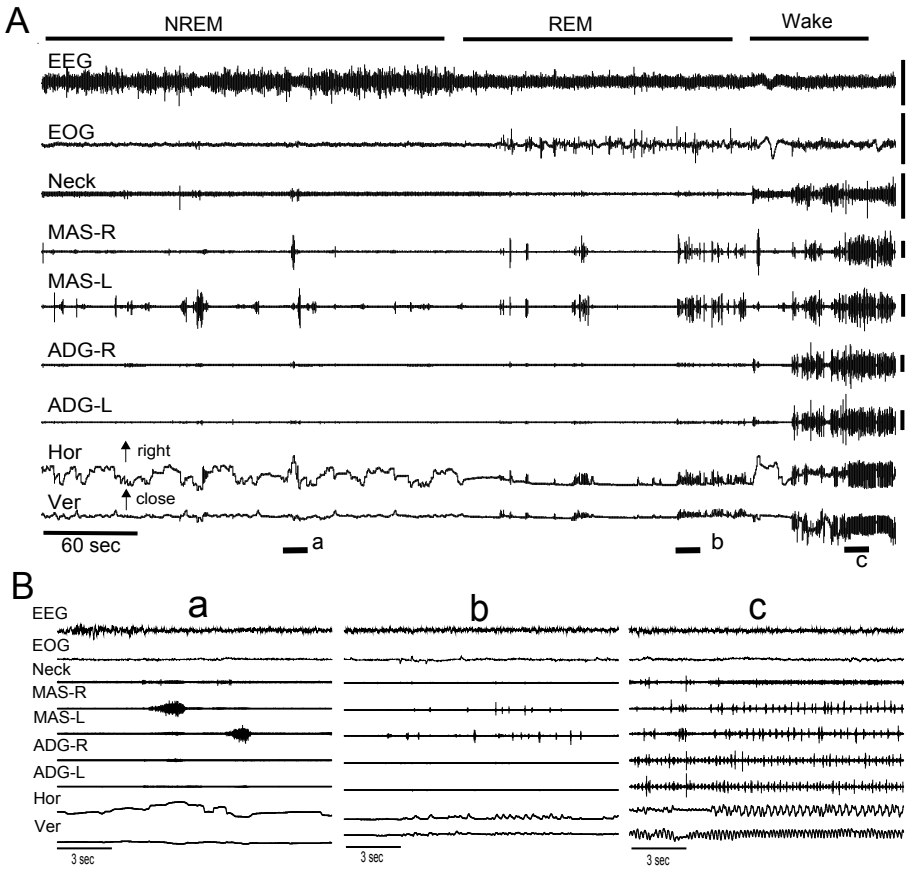

図１　自由行動下での睡眠覚醒周期に伴う顎筋活動と顎運動の一例（文献 10 より改変，転載）
Ａ：ノンレム睡眠（NREM）からレム睡眠（REM）を経て覚醒（Wake）に移行する周期。Ｂ：Ａの下線ａ～ｃの拡大図。EEG：脳波，EOG：眼電図，Neck：頸筋筋電図，左右（L,R）の咬筋（MAS）と顎二腹筋前腹（ADG）の筋電図，顎運動の水平方向（HOR）と垂直方向（VER）を示す。↑ right：下顎の右側方向への移動，↑ close：下顎の閉口を示す。

ぞれ示す。すると，図１Ｂａでは，ノンレム睡眠で発生した持続時間の長い咬筋のバーストとともに下顎がその収縮側へ移動する。一方，図１Ｂｂではレム睡眠で持続時間の短い咬筋バーストが群発し，下顎が小刻みに運動する。同様の時間軸で，図１Ｂｃでは，咀嚼中は咬筋と顎二腹筋が非常に規則的に連続して活動し，その活動量は高く，下顎運動も規則的であることがわかる。

顎筋活動の特性

そこで，咬筋と顎二腹筋が活動して生じたバーストの持続時間，発生間隔，活動量を算出し，顎筋の収縮様相を調べた。図２には，バーストの持続時間について，10 匹の動物の平均ヒストグラムを示したものである。すると，咬筋（A,B,C），顎二腹筋（D,E,F）ともにバーストの分布は，ノンレム睡眠では右裾広がりの不規則な分布を示すが（咬筋：A，顎二腹筋：D），レム睡眠（咬筋：B，顎二腹筋：E）では一峰性の均一な分布を示した。また，咀嚼中のバーストの持続時間も一峰性の分布を示し（咬筋：C，顎二腹筋：F），その分布範囲はレム睡眠と近似していた。

また，同様にバーストから次のバーストまでの発生間隔も，ノンレム睡眠では右裾広がりの不均一な分布を示した。一方，レム睡眠では分布のピークは不明瞭なものの咀嚼と同様の範囲に集積するが，発生間隔のばらつきは咀嚼と比べて大きかった。また，ノンレム睡眠・レム睡眠いずれもバーストの活動量は右裾広がりの分布を示し，大部分は咀嚼時のバースト活動量の60％以下に分布した。したがって，ノンレム睡眠とレム睡眠での咬筋と顎二腹筋の収縮様相は，バースト活動量（筋収縮強度）が咀嚼運動と比べて非常に低い点で共通するが，その時間的な要素（持続時間・発生間隔）が大きく異なる。ちなみに，リズムを有する飲水

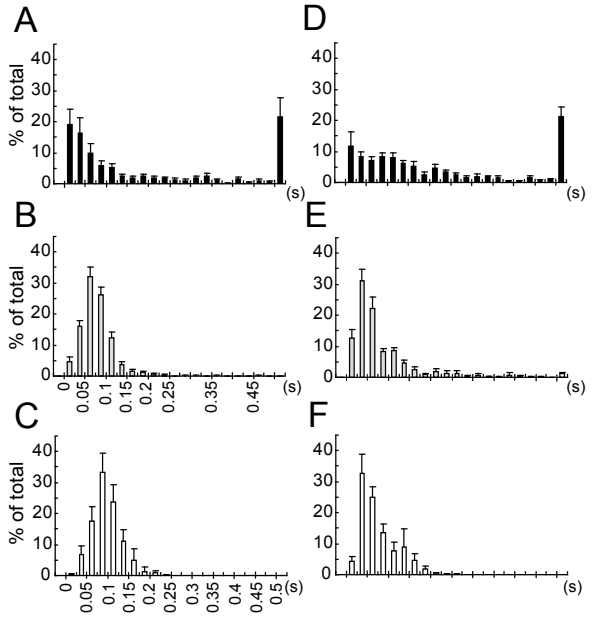

図２　ノンレム睡眠，レム睡眠，咀嚼での咬筋と顎二腹筋のバースト持続時間の分布（文献 10 より改変，転載）
咬筋はＡ～Ｃに，顎二腹筋はＤ～Ｆにしめす。それぞれ，Ａ，Ｄはノンレム睡眠，Ｂ,Ｅはレム睡眠，Ｃ,Ｆは咀嚼時のバーストの持続時間を示す。

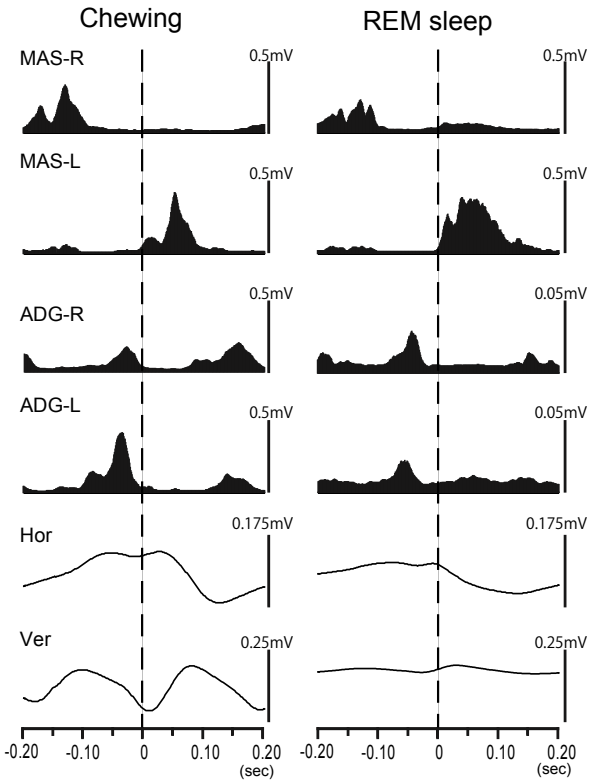

図３　咀嚼とレム睡眠での咬筋と顎二腹筋の収縮パターン（文献 10 より改変，転載）
咀嚼（Chewing）およびレム睡眠（REM sleep）において，左側咬筋（MAS-L）の活動開始時点を基準にして，その前後の右側咬筋（MAS-R），両側顎二腹筋（ADG-L, R），顎運動（Hor, Ver）を加算平均したもの（Trigger-averaging 法）。

時の顎筋の収縮様相を解析すると，顎二腹筋のバースト発生周期のみ REM 睡眠や咀嚼と似た範囲に分布したが，その他の特性はレム睡眠や咀嚼と異なっていた。つまり，ノンレム睡眠・レム睡眠いずれにおいても，前運動ニューロンから三叉神経運動ニューロンへ運動出力が発せられるが，レム睡眠では咀嚼運動と類似した筋収縮の持続時間を規定する運動出力が前運動ニューロンで形成され，咬筋・顎二腹筋の三叉神経運動ニューロンに出力されるといえる。また，レム睡眠でのバースト発生間隔の規則性が咀嚼運動ほど安定していないので，運動出力を一定間隔で出力するリズムを形成する神経網の活動性が空間的・時間的に不安定である可能性が考えられる。

拮抗する顎筋活動のタイミング

顎筋それぞれの収縮様相の解析から，レム睡眠の収縮様相が咀嚼と類似していた。しかし，咀嚼では拮抗する顎筋の収縮に協調関係があるため，レム睡眠でも同様の協調パターンがあるか trigger-averaging 法を用いて調べた。Trigger averaging とは，ある特定の現象を基準にして，同時記録した他の現象が発生するタイミングを調べる手法である[12-13]。図３では，咀嚼とレム睡眠での咬筋・顎二腹筋の筋電図を整流化した後，左側の咬筋のバースト開始時点（破線）で，右側咬筋，両側顎二腹筋，下顎の水平・垂直運動の軌跡を加算平均したものである。

モルモットは，下顎を開閉口する毎に左右交互に動かして食物を咀嚼するため，左右の咬筋は異なる咀嚼周期の閉口時に収縮するパターンを示す[14-15]。したがって，咀嚼（図３左）では，左側咬筋と右側咬筋は閉口時に収縮するが，その収縮が異なる咀嚼周期で発生することがわかる。一方，拮抗筋である顎二腹筋は両側とも開口時に収縮を示すので，左右の咬筋と同時に収縮していない。同様に，レム睡眠の顎筋活動に対して同様の解析を施すと（図３右），咀嚼と同様に，左右の咬筋が交互に収縮し，顎二腹筋は左右の咬筋と異なる相で同時に活動するという，咀嚼と同様の収縮パターンを示すことがわかった。このことから，レム睡眠に開口筋と閉口筋それぞれの運動ニューロンへ出力される

運動指令は，咀嚼運動のパターンを形成する特定の神経回路網もしくは，少なくともその一部を共有する神経回路網で構成されると考えられる。

顎運動パターン

自由行動下の動物では，睡眠中には全身の筋緊張が低下し，記録ケージの床に伏せるような姿勢をとるため，下顎運動が床や前足などによって物理的に障害される可能性がある。そこで，非侵襲的に動物の頭部を脳定位固定装置に固定するテクニックを用い[14-16]，動物の頭位を固定した状態で睡眠させ，下顎の運動軌跡を測定した。

図４Ａでは固定装置で記録した睡眠覚醒サイクルの一例を示す。この図の下段の１～６の区間について，前から見た下顎運動の軌跡を示したものが図４Ｂである。咀嚼（図４Ｂ5,6）では下顎を規則的に上下・左右に大きく移動させることがわかる。しかし，ノンレム睡眠（図４Ｂ1,2）では，下顎が左右に移動するがその速度が非常に遅く不規則な軌跡を描く。一方，レム睡眠（図４Ｂ3,4）では，その運動軌跡に一部乱れがあるものの，咀嚼運動と相似する下顎を規則的に左右に移動させる運動が繰り返されている。咀嚼，ノンレム睡眠，レム睡眠それぞれの下顎運動の特徴は，咬筋・顎二腹筋の収縮様相やパターンの特徴を反映したものといえる。また，咀嚼，ノンレム睡眠，レム睡眠それぞれの運動範囲を定量的に比較すると，ノンレム睡眠・レム睡眠の下顎の運動範囲は，咀嚼の運動範囲と比べて有意に小さく，これは睡眠中の顎筋の筋活動量が咀嚼と比べて非常に低いことに起因すると考えられる。

最後に

睡眠時ブラキシズム[17]，口顎ミオクローヌス[18]，睡眠時無呼吸症候群[19]，睡眠随伴症[20]，レム睡眠行動異常症[21]，睡眠時てんかん[22]などの睡眠関連疾患では，それぞれ特徴的なパターンや一定の表現型を示す顎筋活動が過剰に発生する。多種多様な睡眠時の運動発現の基本背景には，ノンレム睡眠とレム睡眠における睡眠調節機構の違いが大きく関係する[23]。また，ノンレム

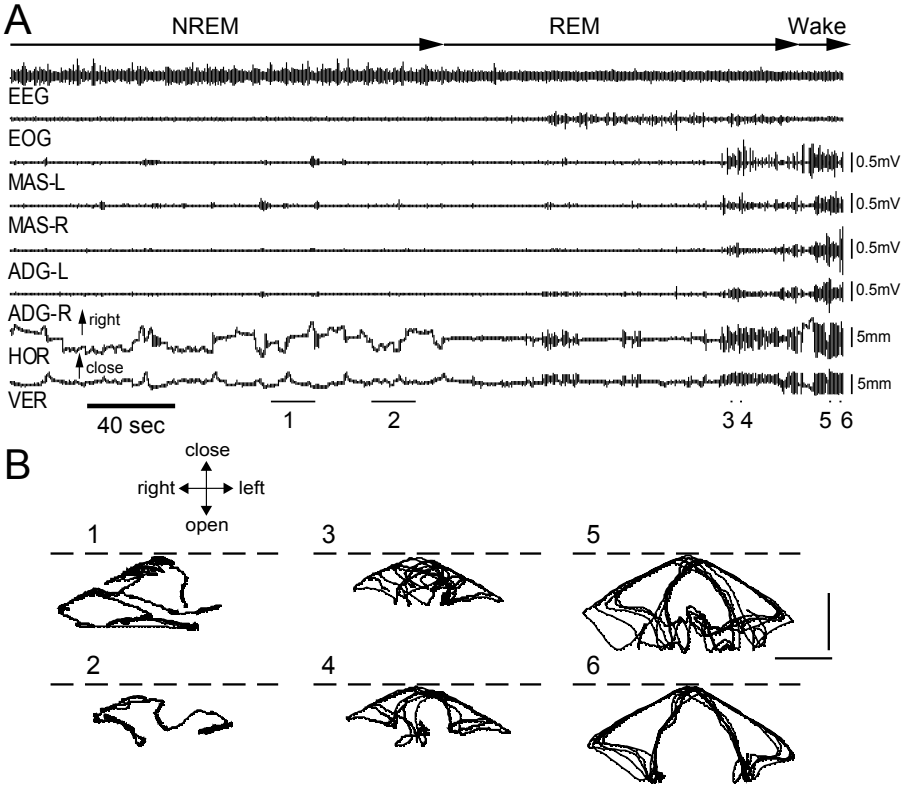

図４　頭位固定装置上での睡眠覚醒周期と顎運動（文献 10 より改変，転載）
Ａ：頭位固定装置上で動物が示したノンレム睡眠（NREM）からレム睡眠（REM）を経て覚醒（Wake）に移行する周期。略号は図１を参照のこと。Ｂ：Ａの下線部１～６の下顎運動軌跡（前頭断面）。破線は閉口位を示す。スケールバー（垂直・水平）：3mm。

睡眠とレム睡眠を調節する機構と顎運動調節機構の機能的相関に障害がおこると顎筋の異常活動が睡眠中に発生すると考えられる[9, 24]。また，ヒトでは，乳幼児のレム睡眠中に顎筋活動が頻発するが，発達加齢に伴い消失する[25]。しかし，高齢者でレム睡眠中の運動抑制機構が障害されるレム睡眠行動異常症の患者では，レム睡眠にリズム性顎筋活動が発生する[21, 26]。したがって，運動抑制機構が作用するレム睡眠で発現する咀嚼様の顎筋活動は，脳の成長発達や加齢，神経変性に伴う顎口腔機能の変化を反映する睡眠中の現象として，今後の顎運動調節機構の研究に応用できる可能性がある。また，睡眠関連運動異常症や睡眠随伴症では覚醒中と似た運動が出現するので，実験動物の睡眠中に覚醒中の咀嚼運動パターンを形成する神経回路網が活動するという知見は，動物モデルを用いた今後の研究で有用と考えられる。

謝　辞

稿を終えるにあたり，本研究活動に対しご指導ご協力を賜りました，森本俊文大阪大学名誉教授，大阪大学大学院歯学研究科　吉田篤教授，佐藤文彦助教，松本歯科大学　増田裕次教授，中村典正助教，東京歯科大学　山下秀一郎教授，新潟大学　山村健介教授，平野秀利技官に深甚なる謝意を表します。また，研究遂行にあたり，さまざまな協力を頂いた大阪大学大学院歯学研究科　口腔解剖学第二教室の教室員および大学院生の皆様に深く感謝いたします。

文　献

1）Kato, T. and Blanchet, P. J.（2009）Orofacial movement disorders in sleep. In: Lavigne, G. J., Cistulli, P. A. and Smith, M. T.（eds）*Sleep medicine for dentists: a practical overview.* Quintessence, Hanover Park, pp 101–109

2）Kato, T., Thie, N. M., Montplaisir, J. Y. and Lavigne, G. J.（2001）Bruxism and orofacial movements during sleep. *Dent Clin North Am*, **45**: 657–684

3）Thie, N. M., Kato, T., Bader, G., Montplaisir, J. Y. and Lavigne, G. J.（2002）The significance of saliva during sleep and the relevance of oromotor movements. *Sleep Med Rev*, **6**: 213–227

4）Kato, T., Yamaguchi, T., Okura, K., Abe, S. and Lavigne, G. J.（2013）Sleep less and bite more: sleep disorders associated with occlusal loads during sleep. *J Prosthodont Res*, **57**: 69–81

5）Anaclet, C., Pedersen, N. P., Fuller, P. M. and Lu, J.（2010）Brainstem circuitry regulating phasic activation of trigeminal motoneurons during REM sleep. *PloS one*, **5**:e8788

6）Burgess, C., Lai, D., Siegel, J. and Peever, J.（2008）An endogenous glutamatergic drive onto somatic motoneurons contributes to the stereotypical pattern of muscle tone across the sleep–wake cycle. *J Neurosci*, **28**:4649–4660

7）Kato, T., Masuda, Y., Kanayama, H. and Morimoto, T.（2007）Muscle activities are differently modulated between masseter and neck muscle during sleep–wake cycles in guinea pigs. *Neurosci Res*, **58**: 265–271

8）Kato, T., Masuda, Y., Kanayama, H., Nakamura, N., Yoshida, A. and Morimoto, T.（2010）Heterogeneous activity level of jaw–closing and–opening muscles and its association with arousal levels during sleep in the guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **298**: R34–42

9）Kato, T., Masuda, Y., Yoshida, A. and Morimoto, T.（2011）Masseter EMG activity during sleep and sleep bruxism. *Arch Ital Biol*, **149**: 478–491

10）Kato, T., Nakamura, N., Masuda, Y., Yoshida, A., Morimoto, T., Yamamura, K., Yamashita, S. and Sato, F.（2013）Phasic bursts of the antagonistic jaw muscles during REM sleep mimic a coordinated motor pattern during mastication. *J Appl Physiol*, **114**: 316–328

11）Yoshida, A., Taki, I., Chang, Z., Iida, C., Haque, T., Tomita, A., Seki, S., Yamamoto, S., Masuda, Y., Moritani, M. and Shigenaga, Y.（2009）Corticofugal projections to trigeminal motoneurons innervating antagonistic jaw muscles in rats as demonstrated by anterograde and retrograde tract tracing. *J Comp Neurol*, **514**: 368–386

12）Hidaka, O., Morimoto, T., Masuda, Y., Kato, T., Matsuo, R., Inoue, T., Kobayashi, M. and Takada, K.（1997）Regulation of masticatory force during cortically induced rhythmic jaw movements in the anesthetized rabbit. *J Neurophysiol*, **77**: 3168–3179

13）Schwartz, G., Enomoto, S., Valiquette, C. and Lund, J. P.（1989）Mastication in the rabbit: a description of movement and muscle activity. *J Neurophysiol*, **62**: 273–287

14）Isogai, F., Kato, T., Fujimoto, M., Toi, S., Oka, A., Adachi, T., Maeda, Y., Morimoto, T., Yoshida, A. and Masuda, Y.（2012）Cortical area inducing chewing–like rhythmical jaw movements and its connections with thalamic nuclei in guinea pigs. *Neurosci Res*, **74**: 239–247

15）Kanayama, H., Masuda, Y., Adachi, T., Arai, Y., Kato, T. and Morimoto, T.（2010）Temporal alteration of chewing jaw movements after a reversible bite–raising in guinea pigs. *Arch Oral Biol*, **55**: 89–94

16）Masuda, Y., Kato, T., Hidaka, O., Matsuo, R., Inoue, T., Iwata, K. and Morimoto, T.（2001）Neuronal activity in the putamen and the globus pallidus of rabbit during

mastication. *Neurosci Res*, **39**: 11–19

17) Lavigne, G. J., Rompre, P. H., Poirier, G., Huard, H., Kato, T. and Montplaisir, J. Y. (2001) Rhythmic masticatory muscle activity during sleep in humans. *J Dent Res*, **80**: 443–448

18) Kato, T., Montplaisir, J. Y., Blanchet, P. J., Lund, J. P. and Lavigne, G. J. (1999) Idiopathic myoclonus in the oromandibular region during sleep: a possible source of confusion in sleep bruxism diagnosis. *Mov Disord*, **14**: 865–871

19) Kato, T., Katase, T., Yamashita, S., Sugita, H., Muraki, H., Mikami, A., Okura, M., Ohi, M., Masuda, Y. and Taniguchi, M. (2013) Responsiveness of jaw motor activation to arousals during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med*, **9**: 759–765

20) Tassinari, C. A., Cantalupo, G., Hogl, B., Cortelli, P., Tassi, L., Francione, S., Nobili, L., Meletti, S., Rubboli, G. and Gardella, E. (2009) Neuroethological approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: The same central pattern generators for the same behaviours. *Rev Neurol (Paris)*, **165**: 762–768

21) Abe, S., Gagnon, J. F., Montplaisir, J. Y., Postuma, R. B., Rompre, P. H., Huynh, N. T., Kato, T., Kawano, F. and Lavigne, G. J. (2013) Sleep bruxism and oromandibular myoclonus in rapid eye movement sleep behavior disorder: a preliminary report. *Sleep Med*, **14**: 1024–1030

22) Meletti, S., Cantalupo, G., Volpi, L., Rubboli, G., Magaudda, A. and Tassinari, C. A. (2004) Rhythmic teeth grinding induced by temporal lobe seizures. *Neurology*, **62**: 2306–2309

23) Kato, T., Masuda, Y., Nakamura, N. and Yoshida, A. (2012) Association between changes in cortical and jaw motor activities during sleep. *J Oral Biosci*, **54**: 5–10

24) Lavigne, G. J., Kato, T., Kolta, A. and Sessle, B. J. (2003) Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. *Crit Rev Oral Biol Med*, **14**: 30–46

25) Kohyama, J. (1996) A quantitative assessment of the maturation of phasic motor inhibition during REM sleep. *J Neurol Sci*, **143**: 150–155

26) Frauscher, B., Iranzo, A., Hogl, B., Casanova-Molla, J., Salamero, M., Gschliesser, V., Tolosa, E., Poewe, W. and Santamaria, J. (2008) Quantification of electromyographic activity during REM sleep in multiple muscles in REM sleep behavior disorder. *Sleep*, **31**: 724–731