

Title	REM 睡眠における咬筋運動ニューロンの応答性
Author(s)	横田, 元熙
Citation	平成27年度学部学生による自主研究奨励事業研究成果報告書. 2016
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/54682
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

平成 27 年度学部学生による自主研究奨励事業研究成果報告書

ふりがな 氏名	よこた もとひろ 横田 元熙	学部 学科	歯学部 歯学科	学年	4年
ふりがな 共同 研究者名	くやまこうたろう たかはしよしひさ ふなやまなおき 久山晃太郎 高橋良尚 舟山直希	学部 学科	歯学部 歯学科	学年	4年
アドバイザー教員 氏名	加藤 隆史	所属	口腔解剖学第二教室		
研究課題名	REM 睡眠における咬筋運動ニューロンの応答性				
研究成果の概要	研究目的、研究計画、研究方法、研究経過、研究成果等について記述すること。 必要に応じて用紙を追加してもよい。				

【問題点】

睡眠時ブラキシズムは、成人の 5-10%で発生し、歯ぎしりを伴う過大な咀嚼筋活動が発生する睡眠関連異常症である。これは歯の咬耗や破折、顎関節症や頭痛、歯科補綴装置の破損や脱落などの様々な歯科的問題の原因となると考えられている。咀嚼筋活動の約 80%が NREM 睡眠で、20%弱が REM 睡眠で発生するが、睡眠中に咀嚼筋活動が過剰に発生するメカニズムは不明で、診断方法や治療法は確立されていない。

【仮説】

睡眠時ブラキシズムの患者では、咀嚼筋活動が NREM 睡眠と REM 睡眠の両方で発生することに着目し、「REM 睡眠で強い抑制下にある咬筋運動ニューロンに強い興奮性入力を与えれば咀嚼筋は活動する」という仮説を立てた。

(理由) NREM 睡眠ではセロトニン・ノルアドレナリン作動性の興奮性ニューロンの活動が減弱するため、運動ニューロンの興奮性が低下するだけである。しかし REM 睡眠では、興奮性ニューロンの活動が停止し、さらに GABA・グリシン作動性の抑制性ニューロンがシナプス後抑制によって三叉神経運動ニューロンを抑制する。この抑制はシナプス入力を遮断すると考えられるため、運動が生じないとされる。しかし、睡眠時ブラキシズムの患者では、咀嚼筋活動が REM 睡眠でも発生する。また、実験動物においても、REM 睡眠中に咀嚼筋が活動する報告がある。従って、REM 睡眠で発生するブラキシズムは、三叉神経運動ニューロンの抑制を凌駕する強度の興奮性のシナプス入力運動ニューロンを興奮させ、咀嚼筋が収縮して発生すると考え、上記の仮説を立てた。

【方法】

本研究では、自然睡眠中のモルモットの三叉神経中脳路核を電気刺激して、咬筋単シナプス反射(masseteric monosynaptic reflex:MMR)を誘発するモデルを用いて仮説を実証することを試みた。

[外科手術]

全身麻酔下の雄性モルモット(5匹)の頭蓋骨に、脳波、眼電図を記録するネジ電極をそれぞれ埋入した。また、咬筋、顎二腹筋の筋電図と心電図を記録するワイヤー電極をそれぞれ設置した。術後1-2週間は安静にし、回復を待った。

[実験1] 三叉神経中脳路核ニューロンの応答記録と反射の誘発

手術から回復した動物に全身麻酔をして、動物の頭部を脳定位固定装置に固定した状態で行った。ガラス被覆金属電極を中脳に刺入して、開口に反応する三叉神経中脳路核ニューロンを探索した。三叉神経中脳路核ニューロンを記録した後に、同じ電極を用いて電気刺激を与え、MMRを誘発できることを確認した上で、刺激電極を頭頂骨へ固定した。

[実験2] 自由行動下でのMMRの誘発

実験1の2-3日後、同一のモルモットに対して行った。行動をビデオカメラでモニターできる記録用防音箱の中で、動物を記録・刺激用ケーブルにつないで、摂食・飲水は自由にさせた。刺激には単一パルス刺激を用いた。条件は持続時間を $300\mu\text{sec}$ 、刺激間隔を10-20s/回とした。また、刺激強度は、単シナプス反射を誘発できる最低刺激強度を基準(1.0T)として、4段階とした。

[組織学的同定]

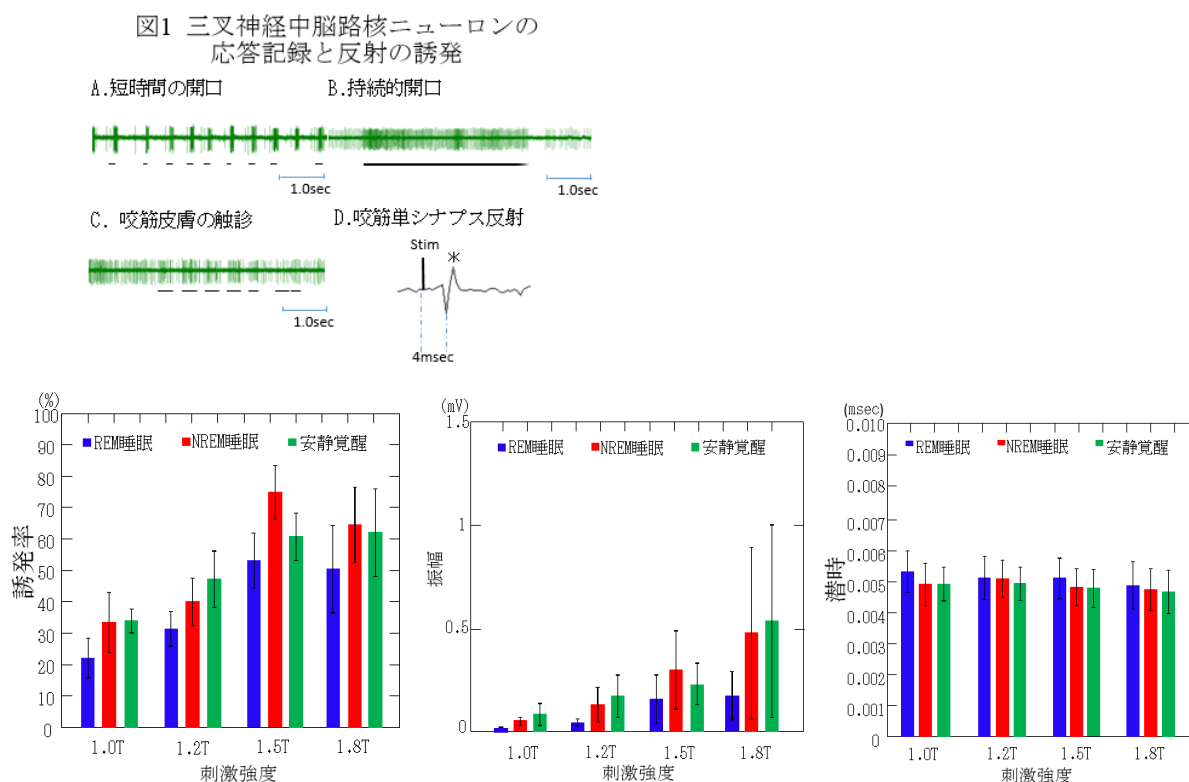
刺激実験終了後、ペントバルビタール麻酔下で、刺激電極を介した通電によって刺激部位の組織を焼灼した。その後、過剰麻酔下でモルモットを開胸し、経心的に脳を灌流固定した。 $60\mu\text{m}$ の凍結薄切組織切片を作成し、Nissl染色をした組織標本を作成した。光学顕微鏡下で焼灼部位が三叉神経中脳路核に存在することを確認した。

[データ分析]

覚醒レベルの判定：脳波が低振幅徐波を示し、運動が見られない期間を安静覚醒、脳波が高振幅徐波を示す期間をNREM睡眠、脳波が低振幅速波を示し、頸筋の緊張がなく、急速眼球運動が出現する期間をREM睡眠とした。

反射応答特性の比較：安静覚醒、NREM睡眠、REM睡眠について、誘発したMMRの①誘発率、②振幅、③潜時の平均値を自作プログラムを用いて算出した。全ての変数はrepeated measure ANOVAを用いて、各期間の間で比較した。

【結果】



[実験 1] 三叉神経中脳路核ニューロンの応答記録と反射の誘発(図 1)

モルモットの下顎を短時間で開閉口させると、開口に応じてニューロンが活動した(図の下線部分)(A)。開口を持続させるとニューロンの活動も持続した(B)。さらに、咬筋相当部の皮膚を触診すると、触診に応じてニューロンが活動した(C)。これらの応答は、三叉神経中脳路核ニューロンの分類指標に適合していた。さらに、この部位に電気刺激を与えると、咬筋に短潜時応答(MMR)を認めた(D中の*印)。以上の記録が得られた部位を三叉神経中脳路核とし、刺激電極を固定した。

[実験 2] 自由行動下での MMR の誘発(図 2)

- ① 誘発率：各覚醒レベルにおいて、刺激強度を上昇させるに従って反射応答の誘発率は増加した($p=0.013$)。また誘発率は、REM 睡眠、NREM 睡眠、安静覚醒の順に増加した($p=0.003$)が、両要因の交互作用はなかった($p=0.656$)。従って、運動ニューロンはREM 睡眠で抑制されていても、興奮性入力を与えられると活動するといえる。
- ② 振幅：各覚醒レベルにおいて、刺激強度を上昇させると反射応答の振幅が増加した($p=0.005$)。また振幅は、REM 睡眠、NREM 睡眠、安静覚醒の順に増加した($p=0.000$)が、両要因の交互作用はなかった($p=0.743$)。従って、誘発した反射応答には刺激強度依存性があるが、REM 睡眠では安静覚醒やNREM 睡眠に比べて、その応答性が最も低いといえる。
- ③ 潜時：刺激強度に関わらずほぼ一定であり($p=0.196$)、覚醒レベルによる差もなかった($p=0.177$)。従って、実験を通じて、MMR の興奮伝達様式は一定であり、①、②の結果は、各覚醒レベルでの運動ニューロンの興奮性の差と、刺激強度による興奮性入力の効果によるものと考えられる。

【結論】

以上の結果から、REM 睡眠で強い抑制下にある咬筋運動ニューロンに興奮性入力を与えれば、咀嚼筋は活動すること、安静覚醒や NREM 睡眠と同等の活動を誘発するためには、より強い興奮性入力が必要であることが示された。従って、REM 睡眠で発生するブラキシズムは、三叉神経運動ニューロンの抑制を凌駕する強度の興奮性のシナプス入力^が運動ニューロンを興奮させ、咀嚼筋が収縮して起こる可能性が示唆された。