

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593035

研究課題名(和文) 食道粘膜刺激によるブラキシズム誘発機構の神経生理学的解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Development and treatment neurophysiological elucidation of the mechanism by bruxism-induced esophageal mucous membrane irritation

研究代表者

上村 裕希 (KAMIMURA, HIROKI)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：50464467

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：食道への酸逆流と咬筋活動および侵害受容器との関連については不明な点が多く、本研究では侵害受容器に着目し、ラット食道粘膜へ酸・ペプシン刺激を負荷し、咬筋活動と侵害受容器の発現亢進について検討した。Wister系雄性ラットに生理食塩水、酸ペプシン溶液を注入し、咬筋活動と食道の侵害受容器について調べた。咬筋活動、侵害受容器の発現が酸ペプシン溶液群で有意に多かった。本結果から、容器の活性化によって酸・ペプシンの食道への刺激が中枢へと伝達され、咬筋活動に關与する可能性が考えられ、食道への酸・ペプシン暴露によって咬筋活動が誘発され、それは食道における侵害受容器との関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Many questions about the context of the nociceptors and masseter muscle activity and acid reflux into the esophagus, we focus on the nociceptors. In this study, we loaded with acid-pepsin stimulation to rat esophageal mucosa, infringement and masseter muscle activity. We investigated the enhanced expression of receptors. Was injected saline, the acid pepsin solution in Wister male rats, were examined for nociceptors esophagus and masseter muscle activity. Masseter muscle activity, expression of nociceptors was significantly in acid pepsin solution group. From this result, esophageal irritation of acid-pepsin is transmitted to the central by the activation of the vessel, likely to be involved in masseter muscle activity can be considered, masseter muscle activity is induced by acid-pepsin exposure to road, it was suggested to be associated with nociceptors in the esophagus.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：ブラキシズム 胃食道酸逆流 侵害受容器

1. 研究開始当初の背景

ブラキシズムは嘔み締めや歯ぎしりなどのパラファンクショナルな非機能性口腔習癖の一形態で、顎関節症や歯周組織の破壊、歯の異常咬耗や楔状欠損など、口腔器官に破壊的影響を与える危険因子だけでなく、睡眠時の微小覚醒に起因する睡眠障害や心理社会的問題、自律神経系の不調などを伴うことが多い。ブラキシズムに関する研究が過去一世紀以上にわたって行われ、その誘因として咬合異常、情動ストレス、中枢性などのさまざまな仮説が提唱されたが、未だにその発症メカニズムは明らかになっていない。一方、本邦では、高齢人口の増加や食生活の欧米化等により、胃食道逆流症が増加している。これが、QOLの低下や睡眠障害等を引き起こし、歯の酸蝕症や食道癌の原因にもなり得ることから、最近特に注目されている。申請者らは、ブラキシズムが胃食道逆流への生体防御反応として惹起されるという考えに基づき、まずヒトを対象に「胃食道酸逆流による咽頭・食道への酸刺激によってブラキシズムが惹起され、その結果唾液が分泌され、これを嚥下することにより、食道内の胃酸が洗い流される」という仮説を立てて検証を行った。ブラキシズムを有するヒトを対象に胃食道酸逆流による食道内pHの低下時にブラキシズムと唾液の嚥下が生じ、胃酸分泌抑制剤の短期間投与によりブラキシズムの発現頻度が減少することを世界で初めて示した。また、口腔内スプリント装着により約60%の被験者で唾液流出量が増加し、それに従いブラキシズムの頻度も減少することを示唆した。さらに、ブラキシズム既往のない睡眠中のヒトの食道に実験的に酸刺激を与え、睡眠時ブラキシズムが惹起されることを検証した。一方、胃食道逆流による食道への化学物質刺激は酸だけでなく、複合刺激(酸,消化酵素)が食道粘膜に対して為害性を及ぼすことが最近報告されており、この複合刺激とブラキシズムとの関連性を明らかにするため、申請者らは、胃食道逆流刺激ブラキシズムモデルラットを作製した。ラット食道内へ酸・ペプシン刺激を与え、ブラキシズムの発現頻度に差があるか検証を行い、胃食道内逆流物質内のブラキシズムを惹起させる物質を特定しつつある。

2. 研究の目的

近年、食道への酸逆流によって咬筋筋活動が誘発される可能性が示唆されている。また最近、胸焼けを主症状とするNERD患者の食道

粘膜において、酸を感知する侵害受容器との関連が示唆されている。組織の炎症時には局所的にアシドーシスが生じ、貯留した水素イオンが痛みを引き起こすが、この酸による痛覚受容体の候補として水素イオンにより活性化される陽イオンチャンネルTRPV1およびASICがあげられる。またGERDやNERD患者のように食道粘膜に恒常的に酸刺激が負荷される状態になると、TRPV1などの侵害受容器のレセプターが増加するとの報告もある。従来から胃ではTRPV1陽性神経の活性化により神経終末からサブスタンスPが放出されることが報告されているが、食道への酸逆流と咬筋筋活動および侵害受容器との関連については基礎的なデータが少なく、不明な点が多い。本研究では、食道の侵害受容器に着目し、ラット食道へ酸・ペプシン刺激を負荷し、咬筋筋活動と侵害受容器の発現亢進について検討することとした。

3. 研究の方法

資料: Wistar系雄性ラット(250g前後)、実験群6匹、コントロール群6匹

方法: 注水するためのカテーテルをラット鼻腔から食道下部まで通し、同時に咬筋筋活動測定のためのワイヤー電極を右側咬筋に設置した(図1)。手術後、5日間の回復期間を設けたのち、食道への刺激として実験群には酸(pH2)・ペプシン溶液、コントロール群には生理食塩水を15分間、朝と夜1回ずつの1日2回、2日間行い、咬筋筋活動を記録し、2日目の咬筋筋活動について検討した。手術から5日間の回復期間、実験中を通じてラットは行動観察BOX内を自由に動くことができ(図2)、飲水、食餌も可能であった。ただし、刺激開始から60分経過するまでは飲水による食道の緩衝を防ぐ目的で飲水不可とした。2日目の記録終了後、食道を摘出し、ホモジネートを行ってTotal-RNAを抽出した後、リアルタイムPCR法により、TRPV1、PAR2、ASIC3、TACR1のm-RNA量を評価した(図3)。咬筋筋活動についてはビデオとEMGレコーダーを用いて筋活動バーストの頻度と時間を計測し、目的遺伝子の発現量はデルタデルタ法を用いて比較定量した。

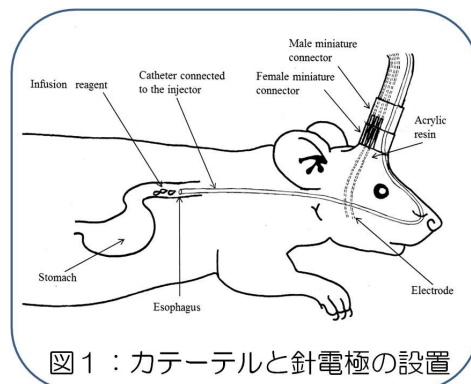


図1: カテーテルと針電極の設置



図2：行動観察BOXと咬筋筋活動の記録



図3: Thermal Cycler Dice Real Time Systemを用いたリアルタイムPCR

4. 研究成果

【結果】

咬筋筋活動の活動時間と頻度を図4に示す。時間、頻度ともに実験群の方が多く、特に暗期で有意な増加を認めた。

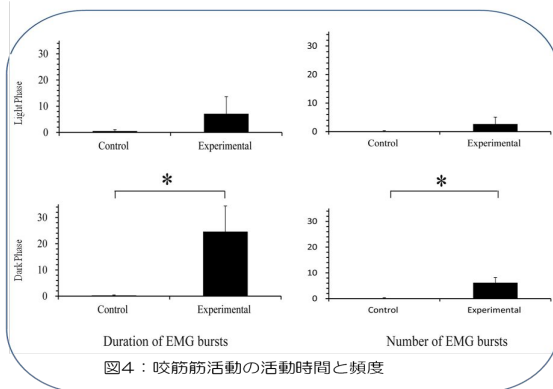


図4：咬筋筋活動の活動時間と頻度

【結果】

各侵害受容器 m-RNA の発現量を図5に示す。GAPDH遺伝子(ハウスキーピング遺伝子)を内在性コントロール遺伝子として解析し、生理食塩水を負荷したときの各遺伝子の発現量を1とした場合に、酸・ペプシン刺激時ではTRPV1で2.13倍、PAR2で2.08倍、ASIC3で19.96倍、TACR1で4.96倍の遺伝子発現量を認め、全ての遺伝子において有意に多く発現していた。

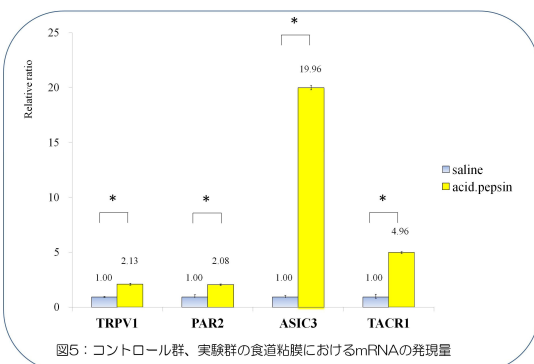


図5：コントロール群、実験群の食道粘膜におけるmRNAの発現量

【考察とまとめ】

酸感受性イオンチャンネル(ASIC)は、電位非依存性プロトン活性化受容体で感覚器を含む神経系に広く分布しており、痛みの知覚、機械刺激受容に関連することが示されている。TRPV1タンパク質は、中枢神経系での発現も報告されており、感覚神経終末に発現するTRPV1が活性化すると、細胞内Ca²⁺濃度の上昇に伴いCGRPや神経ペプチドの一種サブスタンスPが放出され、いわゆる神経原性炎症症状が起こる。PAR2は痛みの情報伝達に関与しており、カプサイシン感受性一次知覚神経の末端に発現するPAR2が活性化された場合は、CGRPやサブスタンスPの遊離が促進されることにより神経因性炎症が誘発されることが示唆されている。今回、ペプシンを含む酸溶液をラットの食道粘膜に負荷したところ、咬筋筋活動が誘発され、各侵害受容器の発現増大を認めた。これらの結果は食道への酸刺激によって各侵害受容器が増加したことによって咬筋筋活動を誘発した可能性が考えられた。しかしながら、食道粘膜から口腔への情報伝達については未だ不明な点が多く、今後さらなる検討が必要である。

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7件)

Ohmure H, Sakoguchi Y, Nagayama K, Numata M, Tsubouchi H, Miyawaki S. Influence of experimental esophageal acidification on masseter muscle activity, cervicofacial behavior, and autonomic nervous activity in wakefulness. *Journal of Oral Rehabilitation*. 査読有り 2014.

Sakaguchi K, Yagi T, Maeda A, Nagayama K, Uehara S, Saito Y, Kanematsu K, Miyawaki S. Association of problem behavior with sleep problem and gastroesophageal reflux symptom. *Pediatr Int* 査読有り 2013 Aug 13. doi: 10.1111/ped.12201. [Epub ahead of print]

兼松恭子, 上村裕希, 吉田礼子, 菅真有, 宮脇正二. 水平埋伏した下顎左側犬歯が顎骨内で右側前歯部から右側小臼歯部へ動いた症例. *九矯歯誌* 査読有り 2012; 8(1): 17-24.

Sakaguchi K, Uehara S, Yagi T, Miyawaki S. Relationship between occlusal curvatures and bite force in humans. *Orthodontic Waves* 査読有り 2012 Sep; 71(3): 79-84.

Ohmure H, Takada H, Nagayama K, Sakiyama T, Tsubouchi H, Miyawaki S. Mastication Suppresses Initial Gastric Emptying by Modulating Gastric Activity. *Journal of Dental Research*

査読有り 2012 Mar; 91: 293-298.
Ohmure H, Oikawa K, Kanematsu K, Saito Y, Yamamoto T, Nagahama H, Tsubouchi H, Miyawaki S. Influence of

Experimental Esophageal Acidification on Sleep Bruxism: A randomized trial, Journal of Dental Research 査読有り 2011; 90(5): 665-671.

松山孝司, 丸山浩美, 上村裕希, 松井竜太郎, 長岡英一. フレアアウトを呈した歯周炎患者の動的治療開始前にインプラント埋入を計画した症例. 日本口腔インプラント学会雑誌 査読有り 2011; 24(4): 596-602.

[学会発表](計 20 件)

上村裕希, 八木孝和, 北嶋文哲, 浅川明弘, 乾 明夫, 宮脇正一. ラット食道粘膜への酸刺激における咬筋筋活動と侵害受容器の発現亢進について. 第 9 回九州矯正歯科学会大会 学術展示 平成 26 年 2 月 8 - 9 日 沖縄.

高田寛子, 大牟禮治人, 池森宇泰, 小柳宏太郎, 上原沢子, 宮脇正一. 開口患者の胃食道逆流症状について - 質問紙調査による検討 -. 第 9 回九州矯正歯科学会大会 学術展示 平成 26 年 2 月 8 - 9 日 沖縄.

植田紘貴, 菅 真有, 八木孝和, 大賀泰彦, 宮脇正一. 唾液分泌はいかに制御されるか? - 内臓感覚と胃酸分泌抑制剤ニガチジンの新たな関係 -. 第 9 回九州矯正歯科学会大会 学術口演 平成 26 年 2 月 8 - 9 日 沖縄.

植田紘貴, 菅真有, 八木孝和, 宮脇正一. 胃酸分泌抑制剤ニガチジンの唾液分泌促進剤としての可能性 - 中枢への作用と内臓感覚との関連 -. 第 7 2 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 平成 2 5 年 1 0 月 7 日 - 9 日 長野 (学術大会優秀発表賞).

菅 真有, 植田紘貴, 八木孝和, 宮脇正一. 胃食道逆流モデルラットを用いた胃酸分泌抑制剤の唾液分泌促進作用の解明. 第 8 回九州矯正歯科学会学術大会 学術展示 2013 年 2 月 2 - 3 日 北九州.

坂口勝義, 高田寛子, 池森宇泰, 八木孝和, 宮脇正一. 小・中学生の問題行動と睡眠動態およびGERD症状との関連について. 第 8 回九州矯正歯科学会学術大会 学術展示 2013 年 2 月 2 - 3 日 北九州.

兼松恭子, 大牟禮治人, 永山邦宏, 沼田政嗣, 坪内博仁, 宮脇正一. 睡眠時ブラキシズムに対するプロトンポンプ阻害剤の効果. 第 8 回九州矯正歯科学会学術大会 学術展示 2013 年 2 月 2 - 3 日 北九州.

上村裕希, 北嶋文哲, 高田寛子, 宮脇正一. 臼歯関係片側 級の骨格性上顎前突症例に対して非抜歯で治療を行った一例.

第 8 回九州矯正歯科学会学術大会 症例展示 2013 年 2 月 2 - 3 日 北九州.

大牟禮治人, 兼松恭子, 永山邦宏, 沼田政嗣, 坪内博仁, 富永和作, 荒川哲男, 宮脇正一. 睡眠時ブラキシズムに対するプロトンポンプ阻害剤の治療効果の検討: プラセボ対照二重盲検クロスオーバー比較試験. 第 14 回日本神経消化器病学会 一般口演, 2012 年 11 月 8 - 9 日 大阪.

植田紘貴, 八木孝和, 菅 真有, 宮脇正二. 内臓感覚は唾液分泌および顎舌骨筋のリズミカルな筋活動を誘発する. 第 7 1 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 2012 年 9 月 26 - 28 日 岩手.

大牟禮治人, 迫口陽子, 兼松恭子, 高田寛子, 永山邦宏, 宮脇正二. 食道内酸刺激が覚醒時における咀嚼筋活動や自律神経活動に与える影響. 第 7 1 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 2012 年 9 月 26 - 28 日 岩手.

上村裕希, 窪田健司, 今村晴幸, 杉原一正, 宮脇正二. 臼歯の圧下と下顎枝矢状分割術により金属アレルギーを有する顔面非対称を改善した症例. 第 7 1 回日本矯正歯科学会大会 学術展示 2012 年 9 月 26 - 28 日 岩手.

迫口陽子, 大牟禮治人, 高田寛子, 寄山敏男, 坪内博仁, 宮脇正二. 食道内への酸刺激が覚醒時の咀嚼筋活動に及ぼす影響. 第 7 回九州矯正歯科学会大会 学術口演 平成 2 4 年 (2012) 2 月 4 日 - 5 日, 大分

植田紘貴, 八木孝和, 宮脇正一. 唾液分泌と迷走神経の関連性. 第 7 回九州矯正歯科学会大会 学術展示 平成 2 4 年 (2012) 2 月 4 日 - 5 日, 大分

兼松恭子, 大牟禮治人, 迫口陽子, 寄山敏男, 坪内博仁, 宮脇正一. 睡眠時ブラキシズム患者の消化器症状と内視鏡所見に関する臨床的考察. 第 7 回九州矯正歯科学会大会 学術展示 平成 2 4 年 (2012) 2 月 4 日 - 5 日, 大分

大牟禮治人, 高田寛子, 永山邦宏, 寄山敏男, 坪内博仁, 宮脇正一. 咀嚼は胃の活動を一過性に抑制しその後増大させる. 第 13 回日本神経消化器病学会, 平成 23 年 11 月 5 日 (2011), 宇都宮 (優秀演題賞受賞)

高田寛子, 大牟禮治人, 宮脇正一. 咀嚼は胃の活動を一過性に抑制しその後増大させる. 日本顎口腔機能学会第 4 7 回学術大会 一般口演 平成 2 3 年 (2011) 1 0 月 2 2 日 - 2 3 日, 兵庫

高田寛子, 大牟禮治人, 永山邦宏, 寄山敏男, 坪内博仁, 宮脇正一. 咀嚼が胃排出能に及ぼす影響 - 上部消化管機能との関連 -. 第 7 0 回日本矯正歯科学会 学術展示 平成 2 3 年 (2011) 1 0 月 1 7 日 - 2 0 日, 名古屋

植田紘貴、八木孝和、菅真有、宮脇正一．
唾液分泌動態は迷走神経の一過性の刺激
により促進される．第70回日本矯正歯
科学会 学術展示 平成23年(2011)
10月17日-20日、名古屋

齋藤陽子、大牟禮治人、兼松恭子、寄山
敏男、坪内博仁、宮脇正一．食道内への
酸刺激が覚醒時の咀嚼筋活動に及ぼす影
響．第70回日本矯正歯科学会 学術口
演 平成23年(2011)10月17日-
20日、名古屋

〔図書〕(計 10 件)

Miyawaki S, Yagi T, Nagayama K, Ohmure H, Kanematsu K, Sakoguchi Y. Sleep bruxism and gastroesophageal reflux as a peripheral risk factor. *Sleep Medicine: Clinical Practice* (Nova publishers). 2013. Chapter 7, 135-150.
Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Miyawaki S and Inui A. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med.* 2013 Sep; 32(3):523-31. doi:10.3892/ijmm.2013.1418. Epub 2013 Jun 14.

宮脇正一, 植田紘貴, 前田 綾. 増える逆流性食道炎 - 逆流性食道炎と歯科. *歯科衛生士* 2013; 37: 80-83.

Ueda H, Yagi T, Amitani H, Asakawa A, Ikeda S, Miyawaki S, Inui A. The roles of salivary secretion, brain-gut peptides, and oral hygiene in obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2013 Sep-Oct; 7(5): e321-9.

Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Ikeda S, Miyawaki S, Inui A. The Role of Zinc in the Treatment of Taste Disorders. *Recent Pat Food Nutr Agric* 2013 Apr; 5(1): 44-51.

Miyawaki S, Yagi T, Nagayama K, Ohmure H, Kanematsu K, Sakoguchi Y. Sleep bruxism and gastroesophageal reflux as a peripheral risk factor. *Sleep Disorders* (Nova publishers). New Research, Chapter 7, in press.

宮脇正一．プラキシズムに対する新たな考え方．*東北矯歯誌* 2012; 20(1): 59.

Ueda H, Yagi T, Amitani H, Asakawa A, Miyawaki S and Inui A, Regulative Roles of Ghrelin in Ingestive Behavior, Upper Gastrointestinal Motility, and Secretion. *Current Nutrition & Food Science*, 査読有り 2012; 8(3): 188-195.
Yagi T, Ueda H, Amitani H, Asakawa A, Miyawaki S, and Inui A. The Role of Ghrelin, Salivary Secretions, and Dental Care in Eating Disorders. *Nutrients* 査読有り 2012 Aug; 4(8): 967-989.

宮脇正一, 永山邦宏, 植田紘貴, 大牟禮

治人, 坂口勝義．子どもの歯ぎしり - 睡眠時プラキシズムに対する考え方 - . *小児歯科臨床* 2012; 15(8): 12-26.

6. 研究組織

(1)研究代表者

上村 裕希 (KAMIMURA HIROKI)

鹿児島大学医歯(薬)学総合研究科・歯科矯正学分野・助教

研究者番号: 50464467

(2)研究分担者

宮脇 正一 (MIYAWAKI SHOUICHI)

鹿児島大学医歯(薬)学総合研究科・歯科矯正学分野・教授

研究者番号: 80295807

八木 孝和 (YAGI TAKAKAZU)

鹿児島大学医学部・歯学部付属病院・講師

研究者番号: 10346166

大牟禮 治人 (OMURE HARUHITO)

鹿児島大学医歯(薬)学総合研究科・歯科矯正学分野・講師

研究者番号: 00404484

友成 博 (TOMONARI HIROSHI)

鹿児島大学医歯(薬)学総合研究科・歯科矯正学分野・助教

研究者番号: 70398288

吉田 礼子 (YOSHIDA REIKO)

鹿児島大学医学部・歯学部付属病院・助教

研究者番号: 60244258