顎顔面頭蓋にみる先天異常，顎変形症の診断・治療から

黒 田 敬 之*

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面頸部機能再建学系専攻

顎顔面機能修復学講座 顎顔面矯正学分野

(2002 年 6 月 26 日 受付)

Research Topics through Diagnosis and Treatment for Craniofacial Anomalies and Jaw Deformities

KURODA Takayuki

Section of Maxillofacial Orthognathics, Department of Maxillofacial Reconstruction and Function,
Division of Maxillofacial/Neck Reconstruction, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

I. はじめに

著者は、1955 年学校教育法の一部改正に伴い医学，歯学教育が 6 年制となった最初の新入生として本学に入学した。当時は教養課程の校舎もなかったため，千葉大学文理学部に寄宿する形で，千葉大学文理学部東京医科歯科大学歯学進学課程という大変長い名前をいただき，総武線の稲毛まで 2 年間教養課程として通学した。以来，今日まで本学に 47 年間在籍したことになる。特に 1981 年 1 月 1 日からは，歯科矯正学第 2 講座，現大学院医歯学総合研究科顎顔面頸部機能再建学系顎顔面機能修復学講座顎顔面矯正学分野の担当を拝命し，臨床各科はもとより基礎学科各講座のご協力をいただき，優秀で熱心な教室員に助けられ今日までたどり着くことができた。あと 120 日を余すところであるが，新設された講座での 20 年余の臨床の問題点より派生した研究のごく一部を紹介したい。

II. 口蓋粘膜癒痕組織の性状

口唇裂口蓋裂症例の咬合，口腔環境の特徴は裂隙閉鎖のための形成手術後の癒痕組織に大きく依存しているとされている。矯正歯科治療にあたっては，歯列弓拡大の困難さ，歯列弓拡大後の後戻りの容易さ，歯の移動に

伴う口蓋粘膜のリモデリングの活性が低いために歯根が露出するなど治療に不都合なことをしばしば経験する。そこでこの癒痕組織の形成をコントロールすることができないかということを考えた。

まず，多角的にこの癒痕組織の性状を把握することからスタートした。実験動物の口蓋を約 2×4 mm 程度の大きさで骨膜とともに剥離切除し，そこから生じる癒痕組織と正常組織との比較を行った (図 1)。組織学的にみると癒痕組織では，上皮脚が長く，粘膜上皮の肥厚が一般的に観察されている。そこで須佐美¹⁾は粘膜組織の主たる成分であるコラーゲンの特徴を表現する一つとして，還元性架橋結合の溶出パターンを検討した。その結果，Dehydroxylisinonorleucine が主体で受傷後 2 カ月までに急速に変化が起り，その後加齢変化と同様の変

図 1 実験的に作成した口蓋粘膜癒痕組織
左：正常口蓋粘膜，右：受傷後 4 週

*東京医科歯科大学名誉教授

本稿は，平成 13 年 11 月 30 日 口腔病学会学術大会での講演内容に加筆したものである。

図2 薬物刺激後のアラキドン酸放出活性²⁾

正常組織由来細胞, 瘢痕組織由来細胞, 平滑筋由来細胞
 A 23187: Calcium ionopher A 23187, BK: Bradykinin,
 5 HT: 5-Hydroxytryptamine, PGF: PGF_{2α}

化をしていくことがわかった。また, 創傷治癒の過程では, III型コラーゲンの割合が受傷後1カ月ぐらいまでは少ないが, 瘢痕形成が進むにつれてI型コラーゲンに対するIII型コラーゲンの割合が増加するということなどがわかった。

一方, 瘢痕組織には, 筋線維芽細胞が多く含まれているといわれていることから, 細胞培養による観察を始めることになった。馬場²⁾は, 口蓋粘膜正状組織, 瘢痕組織からの細胞と平滑筋の細胞とを各種細胞活性物質で刺激して, アラキドン酸の放出反応を培養条件下で検討した。Calcium ionopher A 23187では, すべての細胞に対して強い促進効果をみせたが, Bradykinin, 5-Hydroxytryptamine, PGF_{2α}に対しては, 瘢痕からの細胞は正常な口蓋粘膜細胞より, 平滑筋細胞と類似した挙動を示した(図2)。しかし, 正常細胞と瘢痕からの細胞が合成しているプロスタグランディンは同じで, 平滑筋細胞からは主として, PGI-2が合成されていた。このことから, 筋線維芽細胞は, 機能的には平滑筋細胞の性質に類似しているが, 細胞の種類からはあくまで線維芽細胞であることを証明することができた。

さらに, 森山³⁾は, 口蓋粘膜正常細胞と瘢痕由来細胞からの細胞のDNA合成能について, PDGF (Platelet derived growth factor), EGF (Epidermal growth factor)を加えたときの影響を調べ, 瘢痕組織由来の細胞では, DNA合成の上昇が有意に押さえられることを示した。この研究を受けて, Yokozekiら⁴⁾は, 正常口蓋粘膜由来細胞をTGF- β 1処理条件下で培養すると, 瘢痕由来細胞に類似した細胞形態に変化してくること, 加えて, 筋線維芽細胞に多く含まれているという α -smooth muscle actineを指標として免疫組織検索をしたところ, 明らかに筋線維芽細胞様の所見が得られることを示した

図3 α -smooth muscle actineの蛍光抗体法による検討⁴⁾
 NF: 正常線維芽細胞, NF+TGF- β 1: 正常線維芽細胞をTGF- β 1で処理

(図3)。それでは, このTGF- β の作用を何らかの方法で抑制できないかということが問題となる。このことについて, Yokozekiらの実験で, TGF- β で処理した細胞bFGFを加えて培養してみると, 線維芽細胞の α smooth muscle actineの発現が抑制されることが明らかにされた。

他方, Funatoら⁵⁾は, 創傷の再上皮化後, 筋線維芽細胞のほとんどが消失し, 細胞成分に乏しい瘢痕が形成されるといわれていることから, この細胞の消失にアポトーシスが関係していることに着目し, bFGFが筋線維芽細胞のアポトーシスを誘導すること, TGF- β 1処理により, FGFレセプターの発現が上昇していることを明らかにした。さらに, 細胞内でどのような過程を経てアポトーシスを誘導するメッセージは伝達していくのかという研究⁶⁾も派生してきているのが現状である。瘢痕形成制御の夢も近未来には実現されてくるものと, おおいに期待されるところである。

III. 下顎頭の成長コントロール

就学前後に反対咬合を主訴として矯正治療をはじめ, chin cap, 上顎前方牽引装置, あるいは舌突出癖の排除装置などによる治療を続けて, 一時的に被蓋の改善をみるも, 思春期前後からまた, 反対咬合が再発してきて, 下顎骨の成長がほぼ止まったと思われる時期に外科的矯正治療を行った症例に遭遇することは決してまれではない。教室の年来のテーマである下顎骨内軟骨成長の制御に関する研究は, 鈴木聖一講師を中心に精力的に進められている。

きっかけとなる最初の仕事は, 寺島⁷⁾が, 形態的に詳細に下顎頭の組織学的構造を記載したことに端を発している。ウサギの胎仔28日齢の標本で, 下顎頭の最表層に近く線維下細胞層の下の層にポリゴナルな形のわずかに分化の進んだ細胞の集積がみられ, この部の細胞が, 外側に向かって骨形成領域の細胞へと分化するものと深層の軟骨細胞へ分化するものと2方向へ分かれて分化して

図4 下顎頭における層区分⁷⁾

いくのではないかとこの仮説を立てることができた(図4)。

そこで天願⁸⁾は、胎生のいつ頃下顎頭の軟骨原基は出現するのかをマウスで組織学的に調べるとともにそのデータから発生の様相をコンピュータ・グラフィックで再構築した。彼は、胎生14.5日に下顎頭軟骨原基が下顎骨原基遠心端外側に近接した位置に連続して出現し、メタクロマジーを呈してくること、さらに17日齢では、軟骨層の区分もはっきりしてきていることを明らかにした。

ついで、石井⁹⁾は発生初期の軟骨細胞の細胞外基質に、脛骨骨端軟骨と下顎頭軟骨との間には、初めから違いがあるのか、発育の過程で違いが出てくるのかについて、発生初期のマウスを用いて両者のI型コラーゲンとII型コラーゲンの免疫染色をして検討した。下顎頭軟骨では、I型コラーゲンの反応が明瞭にみられ、成熟した細胞層にII型コラーゲンの反応がみられたのに対し、脛骨骨端軟骨では、II型の反応のみが強く現れていた。このことから、下顎頭の軟骨細胞は、将来骨芽細胞に分化する間葉系細胞の一部が軟骨細胞に分化するのではないかと推察した。

そこで、Fukadaら¹⁰⁾は、13.0～18.0日齢マウス胎子を用いて、*in situ* hybridizationを行って、Type I, II, X collagen, aggrecanのmRNAの局在を検討した。その結果、14.5日齢で、type I collagen mRNAの発現で特徴づけられた下顎骨原基の遠心端にaggrecan mRNAの発現を確認した。15日齢になると、すべて同じように発現していた。16日齢では、type X mRNAが軟骨組織全域にわたって発現しており、急速に成長してい

図5 Long face syndromeの1例

ることを明らかにすることができた。

下顎頭の発生と内軟骨性骨成長の機序の解明、その成長過程の選択的コントロールの可能性への挑戦は、一朝一夕には解決しそうもないが、科学的にはっきりとしたevidenceを提示して、その上に立って、下顎骨に起因するいろいろなタイプの不調和な咬合の変異に富む病態個々へ対応する治療法が考えられなくてはならないと思っている。今後ますます発展していく研究分野と考えられる。

IV. 顎顔面形態形成と呼吸機能

顔が面長で前下顔面高が高く、いわゆる、long face syndromeといわれる症例で意識して口を閉じないと口唇の閉鎖がしにくく、いつも口を開けていて口呼吸をしているような子どもたちを日常臨床のなかでみかける。咬合状態をみるとほとんどの場合、軽度の下顎前突で開咬を呈している(図5)。昔から矯正の教科書には、アデノイド様顔貌としてアデノイドの肥大は不正咬合の原因の一つに挙げられていた。口蓋扁桃の肥大なども加わってきて口呼吸を強いられる結果、舌の低位なども併発してくることが多い。このような症例では、鼻腔通気度を計測してみると正常者に比べ著しい低下が観察される。

そこで、小野らのグループでは、呼吸と舌位や下顎位との関係、呼吸様式と外舌筋の運動との関係などを追求して呼吸機能という植物性の運動機能の形態形成に及ぼす影響を検討してきている。

この一連の研究の発想は、小野¹¹⁾が猫を用いて、孤束核の腹外側部から疑核の背側内部の延髄網様体に、舌下神経 motoneuron に呼吸情報を伝達する興奮性プロモーターニューロンが存在し、その一部は横隔神経運動

図6 呼吸相の違いによるヒト閉口筋の反射性筋活動¹²⁾

ニューロンにも同時に投射する“dual projection neuron”の存在を明らかにしたことによる。わかりやすい例を挙げると、鼻呼吸を抑制することにより、外舌筋の活動も同時に抑制されてくるということである。舌の動きと呼吸という生命維持に必須の機能との間に密接な関係があることを証明したことになる。

そこで、Otani-Saito ら¹²⁾は、このような事実を人で証明できるかという問題を解明した。

鼻呼吸と口呼吸時の人の咬筋、側頭筋前腹および後腹から閉口筋反射をモニターした結果、口呼吸時には、反射の抑制がみられ、かつ呼吸相を変えることにより、口呼吸時休息相に有意に抑制が認められることがわかった(図6)。

一方、Tsuiki ら¹³⁾は、舌突出筋であるオトガイ舌筋の筋活動を調べ、呼吸のリズムに一致した筋活動(phasic activity)とコンスタントに発火している(tonic activity)ユニットの存在を証明した。

呼吸のような機能は、植物性で、無意識のうちに機能を発揮しているわけで、頭部の位置によっても影響を受けるのではないかという仮説から、Ootsuka ら¹⁴⁾が、頭位の変化とオトガイ舌筋の筋活動の変化に着目し、仰向けに寝たときに呼吸相に一致して最も筋活動が活発になることを証明した。

このような実験的事実は、呼吸機能の幼少時からの慢性的な障害は、気道の確保の必要性から、舌の位置や上下の咽頭腔の形態さらに下顎骨の上顎骨に対する位置に影響を及ぼし、不調和な顎関係の成り立ちにつながりうるといふ仮説を立証することになった。欧米諸国では、十数年前から全体的健康の見地からも注目を集めており、最近、わが国でも話題が出始めた睡眠時無呼吸症候群の診断、治療にも重要な情報を提供した研究といえよう。

V. おわりに

本報告で紹介した研究以外の顎顔面矯正学分野で進めている基礎的研究や臨床的な研究成果のすべてを、時間の関係で報告できなかったことは残念であった。講座発足以来20年余の間、苦楽をともにしてきた大山紀美栄助教授、本橋信義講師はじめ教室に在籍したすべての諸兄諸姉のご協力に心から感謝申し上げたい。

昨今の大学を取り巻く環境の著しい変化は、好むと好まざるとにかかわらず、大学の教育、研究、臨床のあり方に少なからぬ影響を与えてくることであろう。

しかしながら、社会、時代の変化がどのようなものであっても、本学が、永久にわが国の歯科医学、歯科医療にとって国民から必要とされる大学として位置づけられていくことを祈念して本稿を閉じたい。

文 献

- 1) 須佐美隆史：家兎口蓋粘膜コラーゲンの加齢および創傷治癒に伴う生化学的変化。歯基礎誌 27：64-79, 1985.
- 2) 馬場祥行：ラット口蓋粘膜癒痕組織由来筋線維芽細胞に関する生化学的検討。口病誌 55：599-614, 1988.
- 3) 森山啓司：ラット口蓋粘膜癒痕組織由来繊維芽細胞に対する細胞成長因子の影響。歯基礎誌 31：682-696, 1989.
- 4) Yokozeki, M., *et al.*：Transforming growth factor- β 1 modulates myofibroblastic phenotype of rat palatal fibroblasts in vitro. Exp. Cell Res. 231：328-336, 1997.
- 5) Funato, N., *et al.*：Basic fibroblast growth factor induces apoptosis in Myofibroblastic cells isolated from rat palatal mucosa. Biochemical and Biophysical Research Communications 240：21-26, 1997.
- 6) Hatai, T., *et al.*：Execution of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK 1)-induced apoptosis by the mitochondria-dependent caspase activation. The Journal of Biological Chemistry 275：26576-26581, 2000.

- 7) 寺島多実子：兎胎仔下顎頭の構造に関する観察. 口病誌 52 : 348-396, 1985.
- 8) 天願俊泉：マウス下顎頭軟骨の組織発生ならびにその立体的観察. 口病誌 57 : 17-42, 1990.
- 9) 石井昌子：マウス胎仔下顎頭軟骨における I, II 型コラーゲンに関する免疫組織学的研究. 口病誌 62 : 16-28, 1995.
- 10) Fukada, K., *et al.* : In situ hybridization study of type I, II, X collagens and aggrecan mRNAs in the developing condylar cartilage of fetal mouse mandible. J. Anat. 195 : 321-329, 1999.
- 11) 小野卓史：舌下神経運動ニューロンに直接投射する延髄網様体の呼吸ニューロン. 口病誌 57 : 370-384, 1990.
- 12) Otani-Saito, K., *et al.* : Modulation of stretch reflex of jaw-closing muscles in different modes and phases of respiration. The Angle Orthodontist 71 : 201-209, 2001.
- 13) Tsuiki, S., *et al.* : Modulation of respiratory-related genioglossus motor unit activity associated with changes in head position in humans. Jpn. J. Oral Biol. 40 : 53-61, 1998.
- 14) Ootsuka, R., *et al.* : Respiratory-related genioglossus electro-myographic activity in response to head rotation and changes in body position. The Angle Orthodontist 70 : 63-69, 2000.