

学位論文の内容の要旨

論文提出者氏名	舟木 幸葉
論文審査担当者	主査 水口 俊介 副査 泰羅 雅登、秀島 雅之
論文題目	Effects of nasal obstruction on maturation of the jaw-opening reflex in growing rats
<p>(論文内容の要旨)</p> <p><緒言></p> <p>歯列や顎顔面領域の成長発育は様々な要因により影響を受ける。遺伝的要因は顎顔面形態や咬合に多大な影響を与えるが、う蝕、口腔習癖および鼻咽腔疾患といった後天的要因もまた、歯列や顎顔面領域の成長発育に重要な影響を与える。ヒトは鼻呼吸により正常な呼吸活動を行っている。鼻呼吸と咀嚼・嚥下は適切に相互作用することで、顎顔面領域の調和した成長発育を助けている。近年、睡眠時無呼吸症候群やアレルギー性鼻炎といった病因により、呼吸障害を有する子供が増加傾向にあるが、矯正歯科臨床においても、上顎前突や開咬を主訴とする患者の中に、鼻閉や口呼吸を有する者は多く見受けられる。口呼吸の原因には、アデノイド肥大、鼻中隔彎曲、口蓋扁桃の肥厚などがあると報告されている。</p> <p>成長期における鼻呼吸障害が顎顔面形態に与える影響に関しては、下顎骨が後方回転し長顔化が進む、アデノイド様顔貌を引き起こすといった顔貌の影響に対する報告や、前歯部開咬・上顎前突・臼歯部交叉咬合の有病率が高いといった咬合状態への影響に対する報告が代表的である。一方、顎顔面機能に与える影響として、咬筋・側頭筋活動量の減少、舌突出筋活動量の増加ならびに口唇・舌・頬筋の緊張の低下などが報告されており、口呼吸は咀嚼活動を減少させることが明らかにされている。</p> <p>ラットを用いた基礎研究では、咬筋における疲労抵抗性を持つミオシン重鎖線維タイプの増加、鼻唇挙筋・咬筋・顎二腹筋前腹の成長量減少および鼻上顎複合体の垂直的発達抑制などが報告されている。</p> <p>しかし、成長期における鼻呼吸障害が顎顔面領域の形態および機能に与える影響について、神経生理学的なメカニズムは未だ解明されていない。そこで本研究では、咀嚼時の顎運動を調節している反射調節機構に着目し、成長期における鼻呼吸障害が顎口腔系の反射調節機構に与える影響について電気生理学的手法を用いて解明した。</p> <p><材料および方法></p> <p>実験には、生後6日齢のWistar系雄性ラット60匹を用いた。8日齢で、片側外鼻孔の完全閉鎖術を行う実験群(n=30)と、偽手術を行う対照群(n=30)に分けた。実験群は、低温麻酔下にて片側</p>	

外鼻孔を焼灼し、感染防止用のクロルテトラサイクリンを塗布後、保温観察し、母ラットの元に戻した。対照群は、片側外鼻孔の上方 1-2mm の箇所を焼灼し、実験群と同様に感染防止の処置を行った。飼料と水は十分に与え、自由に摂取させた。実験期間中、成長状態の確認のため、対照群および実験群ともに体重を測定した。なお、本研究は東京医科歯科大学動物実験委員会による承認を受けた(動物実験許可番号：0130064A)。

記録は、両群ともに 5、7 および 9 週齢で行った。サイアミラール麻酔下でステンレスワイヤー双極電極を両側下歯槽管に刺入し、周囲の下顎骨とレジンで固定した。また、両側顎二腹筋に双極電極を電極間距離 3mm で埋入した。その後、ラットを腹臥位で定位脳頭蓋固定装置に固定し、下歯槽神経に電気刺激 (1 pulse、持続時間 0.2ms) を与えることにより開口反射を誘発した。顎二腹筋に筋電図活動を誘発する最も低い刺激強度を開口反射の閾値とし、試験刺激の強度は閾値の 1.5 倍とした。反射性応答として、両側顎二腹筋から筋電図活動 (EMG) を記録した。EMG は増幅器 (DAM-80、WPI、Sarasota、USA) を用いて増幅し、データはデータレコーダー (CED 1401、Cambridge Electronic Design、Cambridge、UK) を用いて収集した。データの解析には Spike2 Version 4.02a (Cambridge Electronic Design、Cambridge、UK) を用いた。分析は、左右の下歯槽神経刺激時におけるそれぞれ同側の顎二腹筋 EMG 活動を用いて行った。分析項目は潜時、持続時間および振幅とした。刺激を与えた時点から顎二腹筋 EMG の基線活動が 2SD を超えた最初の時点 (onset) までの経過時間 (ms) を潜時とし、onset から顎二腹筋 EMG の基線活動が 2SD 以下となった時点 (offset) までの経過時間 (ms) を持続時間とした。振幅 (mV) は、onset-offset 間の単一 sweep から算出した。各週齢において実験群と対照群間の比較、および同一群内の異なる週齢における比較検討を左右それぞれに対して行った。

統計学的解析には反復測定多変量分散分析を行い、多重比較には Sidak 法による単純主効果分析を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

<結果>

体重変化について、各週齢における両群間に有意差は認められなかった。

実験群は対照群と比較して、各週齢において、潜時は有意に大きな値を示し、振幅は有意に小さな値を示した。両群間の持続時間に有意差は認められなかった。また、同一群内の異なる週齢間において、すべての分析項目に有意差は認められなかった。

実験群および対照群ともに、各週齢間において、すべての分析項目に有意な左右差は認められなかった。

<考察>

鼻閉が全身の成長発育に与える影響については過去に多く報告されている。両側鼻閉では、咬筋浅層や顎二腹筋前腹の成長量減少、嗅覚球の縮小、体重と肺重量の初期減少ならびに副腎肥大などに関連があることが報告されている。また、鼻上顎複合体の垂直的成長や頭蓋の前後方向への劣成長といった頭蓋顔面の成長にも影響を与えることが明らかとなっており、開咬を誘発するとの報告も見受けられる。一方、片側鼻閉でも、鼻閉側嗅覚球の縮小、鼻上顎複合体の垂直的成長や頭蓋の前後方向への劣成長などが報告されている。これらの報告より、両側鼻閉は全身の成

長発育に影響を与えるが、片側鼻閉においても少なからず影響を与えうることが予測される。両側鼻閉は体重の大幅な減少を引き起こすことを踏まえ、本実験では片側鼻閉にて実験を行った。

本研究において解析の指標とした開口反射は、三叉神経反射のひとつであり、咀嚼時の顎運動制御に重要な役割を果たすことから、咀嚼時の顎運動調節機構の変調を解明するのに有効であると考えられる。本実験では、潜時、持続時間、振幅ともに実験期間を通して対照群の異なる週齢間において有意差は認められなかった。過去の研究より、三叉神経終末である歯根膜および顎関節機械受容器の応答特性は5週齢までに成熟することが報告されている。したがって、開口反射応答も5週齢までに成熟すると考えられる。

ラットにおいて、開口反射の潜時は成長とともに短縮すると報告されている。潜時は神経伝導速度と関連があり、有髄化の発達と軸索直径の増加により伝導速度は短縮する。咬合刺激が減少すると、歯根膜機械受容器の反応性が変化し、神経線維の伝導速度も遅延すると報告されている。この変化は末梢感覚神経の変化によって生じると考えられる。本研究結果では、実験群において潜時の延長が認められたが、これは、軟食飼育モデルや前歯部開咬モデルの結果と同様である。咀嚼機能が神経線維の有髄化の発達や直径に影響を与えるとといった直接的な報告はない。しかし、鼻呼吸障害により生じた顎態の変化が、歯根膜機械受容器への咬合刺激減少を誘発し、それに伴い伝導速度が遅延したことにより、開口反射の潜時が延長し、反射調節機構に発達遅延が生じたことが推察される。

また、本実験では持続時間に有意差が認められなかったが、これも軟食飼育モデルや前歯部開咬モデルにおける顎反射の変化と同様である。持続時間は運動単位を構成する筋線維数と関連があることから、鼻呼吸障害では運動単位を構成する筋線維数は有意に減少しないと考えられる。さらに、振幅は、実験群において有意に減少した。この結果も、軟食飼育や前歯部開咬における変化と類似している。振幅は電極に近接する筋線維の直径や数に依存する。また、咬合刺激が低下し、歯周靭帯が狭窄することで、歯根膜機械受容器が変性すると、振幅が減少するとの先行研究がある。したがって、鼻呼吸障害が顎態の変化を誘発し、歯根膜機械受容器への刺激が減少したために振幅が減少したと考えられるが、これらの仮説に関しては、今後の研究にて明らかにすべきである。

左右差については、潜時、持続時間および振幅のいずれからも本研究結果からは認められなかった。このことは、鼻腔が解剖学的に交通しているためと考えられる。よって、片側鼻閉モデルは頭蓋顔面・全身の成長発育に左右対称に影響を与えうる不完全鼻閉モデルと言える。

<結論>

成長期における鼻呼吸障害により、開口反射の応答特性が変化することが明らかとなった。鼻呼吸障害に伴い、関連する神経系および効果器である筋などを包含する反射調節機構において発達障害が生じ、咀嚼機能が変調する可能性が示唆された。

論文審査の要旨および担当者

報告番号	甲 第 4 7 5 3 号	舟木 幸葉
論文審査担当者	主 査 水口 俊介 副 査 泰羅 雅登、秀島 雅之	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>近年、アレルギー性鼻炎等により鼻呼吸障害を有する子供が増加傾向にあるが、歯科矯正臨床においても、上顎前突や開咬を主訴とする学童期の患者の中に、鼻閉や口呼吸を有する者は多く見受けられる。鼻呼吸は、咀嚼と嚥下が適切に作用し、顎顔面領域の正常な発育を促す上で重要な意義をもつ。臨床研究および基礎研究より、鼻呼吸障害が顎顔面領域の形態および機能に影響を与えることが明らかにされている。しかし、神経生理学的なメカニズムについては未だ詳細な検討はなされていない。</p> <p>そこで、舟木は、咀嚼時の顎運動を調節している反射調節機構に着目し、成長期における鼻呼吸障害が開口反射の反射調節機構に与える影響について電気生理学的検討を行い、興味深い結果を報告した。</p> <p>研究方法としては、6日齢 Wistar 系雄性ラットを用い、8日齢で片側外鼻孔の完全閉鎖術を行う実験群と偽手術を行う対照群に無作為に分けた。両群において5、7、9週齢時に下歯槽神経を電気刺激し、反射性応答として、顎二腹筋から筋電図活動 (EMG) を記録した。分析は、左右の下歯槽神経刺激時におけるそれぞれ同側の顎二腹筋 EMG 活動を用いて行った。開口反射の成熟度の指標として、開口反射における潜時、持続時間および振幅を計測した。本手法は十分な生理学および解剖学的知識と外科的技術の裏付けのもとに遂行されており、同人の研究方法に対する知識と技術力が十分に高いことが示されると同時に、本研究が極めて周到な準備の上に行われてきたことが窺われる。</p> <p>研究結果としては、以下の知見を得ている。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 実験期間中、対照群と実験群の体重は経時的に増加したが、両群間の体重変化に有意差は認められなかった。2. 潜時は、各週齢において、実験群は対照群と比較して有意に大きな値を示した。また、同一群内の異なる週齢間において有意差は認められなかった。さらに、両群ともに、各週齢間において有意な左右差は認められなかった。3. 持続時間は、両群間のいずれの週齢間においても有意差は認められなかった。また、同一群内の異なる週齢間においても有意差は認められなかった。さらに、両群ともに、各週齢間において有意な左右差は認められなかった。4. 振幅は、各週齢において、実験群は対照群と比較して有意に小さな値を示した。また、同一群内の異なる週齢間において有意差は認められなかった。さらに、両群ともに、各週齢間において有意な左右差は認められなかった。		

以上の結果から、開口反射は三叉神経終末である歯根膜および顎関節機械受容器の応答特性と同様に、5 週齢までに機能成熟すると考えられた。また、成長期における鼻呼吸障害は、歯根膜機械受容器への咬合刺激減少を誘発し、開口反射の反射調節機構に発達遅延を生じ、さらには咀嚼機能を変調することが示唆された。これについて舟木は、鼻呼吸障害により顎態の変化が生じた可能性を指摘している。顎態の変化に起因した歯根膜への咬合刺激の減少が、神経線維の伝導速度の遅延を誘発し、開口反射の潜時が延長したこと、また、歯根膜機械受容器の形態的成熟に影響を与えたため振幅が減少したこと、以上により反射調節機構に発達遅延が生じたと考察している。これらの考察は、今後の研究にてさらに発展することが期待されるが、軟食や前歯部開咬という咬合刺激減少状態で生じた開口反射応答特性の変化を報告した先行研究と比較し検討したものであり、極めて妥当である。

以上より、本研究は、三叉神経反射のひとつであり、咀嚼時の顎運動制御に重要な役割を果たす開口反射の応答特性に着目し、成長期における鼻呼吸障害が関連する神経系および効果器である筋などを包括する反射調節機構に与える影響について初めて明らかにしたものであり、今後の歯学の基礎および臨床の各分野における発展に寄与するところが極めて大きいと考えられる。したがって、本論文は博士（歯学）の学位を申請するに十分値するものと認められた。