

## 最近のトピックス

## 顔面・口腔領域に誘発される反射の変調について

## Modulation of the reflex response evoked in the orofacial region

新潟大学歯学部口腔生理学講座

山村健介, 山田好秋

Department of Oral Physiology,

Faculty of Dentistry, Niigata University

Kensuke Yamamura, Yoshiaki Yamada

## 1. はじめに

内臓や血管平滑筋, あるいは心筋によってなされるものを除けば, 身体で起こる運動全てが, 骨格筋(以下「筋」とする)の収縮に起因することは周知である。一般の人が思い浮かべる運動とは少し異なるが, 姿勢(顎口腔系では下顎位)の保持にも骨格筋の収縮が不可欠である。骨格筋の収縮は, 直接には四肢や体幹の運動は脊髄前角, 口腔や顔面の運動は橋・延髄のいくつかの脳神経核にある $\alpha$ 運動ニューロン(以下「運動ニューロン」とする)の活動によって制御される。運動ニューロンは, 様々な脳部位にある多数のニューロンから興奮性あるいは抑制性の入力を受けており, 神経回路における最後の出口であり, 最終共通経路 final common pathともいわれている。このような運動ニューロンへの入力は, おおまかには大脳皮質をはじめとした上位脳からの下行性入力と末梢の感覚受容器からの感覚性入力の2つに分けられる。後者はいわゆる「反射」の誘発に不可欠で, 時に反射性入力といわれる。これら2つの入力系はそれぞれ独立していて最終的に運動ニューロンに収束しているのではなく, 互いに神経回路によってつながり, 強い影響を与えあっている。すなわち上位脳からの下行性入力によって反射が促進あるいは抑制されたり, 感覚情報が上位脳に伝えられることで下行性入力の源である上位脳のニューロン活動が変化したり, さらに複雑になるが異なる部位からの感覚性入力が運動ニューロンに達する前に(つまり反射経路の途中で)干渉しあったりということが常に起こっている。

我々の研究テーマのひとつに下顎の運動に関与する反射が種々の状態によっていかなる変調を受けるか覚醒動物を用いて調べるといったものがある。今回はそのうち, 開口反射がいかなる変調を受けるかについての研究を紹介したい。

## 2. 開口反射について

Sherrington (1917) が徐脳ネコで歯, 歯肉, 口蓋の機械的あるいは電気刺激が開口筋の収縮と閉口筋の弛緩による開口を誘発すると記述したのが, 文献的には開口反射についての初めての報告であろう。その後, 開口反射は感覚神経の興奮閾値程度の刺激(痛み感覚を誘発しないような弱い刺激)でも誘発され, 反射の最短経路は2シナプス性であることなどが明らかにされた。また歯髄への電気刺激のようなおそらく痛みを誘発するであろう強い刺激でも開口反射が誘発されることから, 四肢で認められる屈曲反射のように, 防御反射としての側面も持ち合わせていることがわかっている。よって開口反射に関する研究では, まず反射誘発のための感覚刺激がどのようなモダリティであったのかを検討した後に機能的な役割について考える必要がある。また, 開口反射はヒトでは閉口筋の抑制が主で開口筋からは明確な興奮性応答は記録されないとされているが, 他の動物種では上に述べたように, 開口筋である顎二腹筋の興奮(顎二腹筋反射)と咬筋をはじめとする閉口筋の抑制が対になって観察される。ただし, 抑制反射の大きさを推量するのは難しく, 開口反射に関する研究の多くが顎二腹筋反射に解析の中心をおいている。本稿でも以下の開口反射に関する記述は開口反射の構成要素のうち, 顎二腹筋反射を意味することをあらかじめ断っておく。

## 3. 咀嚼時に見られる開口反射の変調

咀嚼時に開口反射が変調することはまずモントリオール大学のLundの研究グループによって報告された<sup>1)</sup>。彼らによると低閾値感覚神経刺激(弱い刺激)によって誘発される開口反射は咀嚼時に一貫して抑制されるが, 高閾値感覚神経刺激(強い刺激)によって誘発される開口反射はリズムカルな咀嚼の1周期(開-閉口)のうち, 開口相では抑制されるが閉口相ではむしろ促進されるという。これを合目的的に解釈すると咀嚼時には例えば食塊が粘膜に触れたりする程度では「不必要な」開口反射は起こらないが, 食塊中に混入した石などを噛んだときには速やかに防御的な開口反射が起こり口腔組織の損傷を防ぐということになる。

これに対し, 我々の研究グループは自由行動下のウサギで, 固い食物咀嚼時には閉口相で顎二腹筋に一過性の発火が頻繁に生じることを見つけ, これをdigastric short burst (DSB) と名付けた<sup>2)</sup>。さらにDSBと同時に閉口筋には一過性の抑制(MIP)が生じること, DSBやMIPは固い食物の咀嚼時に, おそらく歯根膜からの感覚情報によって誘発されることを明らかにした<sup>3)</sup>。また,

防御反射が起きるような口腔への強い刺激は咀嚼行動そのものを阻害することも明らかにした。つまり、DSBは咀嚼時に生じる程度の感覚情報で誘発される開口反射の一種で、単なる防御反射ではなく咀嚼力の調節に寄与している可能性を示した。さらに、性状の異なる食物の咀嚼時に低閾値感覚神経刺激によって誘発される開口反射の変調様式を調べ、固い食物咀嚼時には軟らかい食物咀嚼時と比較して開口反射が誘発されやすくなっていることを示した<sup>4)</sup>。すなわち、食物の性状を認知することで、上位脳からの開口反射に対する制御様式が変化し、特に固い食物咀嚼時には開口反射が積極的に咀嚼力の調節に寄与している可能性を示した。

#### 4. 睡眠時に見られる開口反射の変調

食物咀嚼時における開口反射の変調を調べた研究から、咀嚼時以外にも、開口反射の起こり易さが変化するのはないかという仮説が浮かびあがってきた。

その点について我々は自由行動下のウサギで、閉口反射の1つである咬筋単シナプス反射と低閾値感覚神経刺激によって誘発される開口反射について、それぞれが睡眠時にどのような変調を受けるのかを調べる実験を行った<sup>5)</sup>。その結果、閉口反射は基本的には睡眠時持続的に抑制されるが、レム睡眠時、特にレムの由来である急速眼球運動 (rapid eye movement: REM) 時に一過性に促通される、これに対し、開口反射はレム、ノンレム睡眠時を通して一貫して抑制を受けることを示した。この結果は、ブラキシズムのような閉口筋優位な下顎運動がレム睡眠時に最も頻繁に観察されるという臨床的な所見にひとつの神経科学的な基盤を与えるものであった。ただし、このとき開口反射誘発に用いた感覚性入力とは低閾値感覚神経刺激によるもので、「強い歯ぎしりのように歯を著しく摩耗させるような外力 (すなわち高閾値感覚神経刺激) が歯根膜などに加わったときに、なぜ防御的な開口反射が起こらないのか?」という疑問に直接的な解答を示すにはいたらない。なぜなら、低閾値感覚神経刺激によって誘発される開口反射は睡眠時常に抑制されるものの、完全に消失するわけではなく、睡眠中枢から送られてくる開口筋運動ニューロンに対する下行性抑制性入力だけでは高閾値感覚神経刺激によって誘発される開口反射を抑制するには不十分であることが予想されるからである。残念ながら、実験遂行上高閾値感覚神経刺激が動物の入眠を著しく阻害するため、高閾値感覚神経刺激によって誘発される開口反射の睡眠時変調については現在のところ確認できないでいる。

#### 5. 病態時に見られる開口反射の変調

先にも述べたが「強い歯ぎしりのよう侵害的な外力が歯や歯根膜などに加わったときに、なぜ防御的な開口反射が起こらないのか?」というのは単純ではあるが興味深い疑問である。ブラキシズムの病因は複雑で明らかに

するのは難しいが、最近我々は複数の因子のうち末梢性因子に着目し、顔面口腔領域に与えた侵害 (痛み) 刺激が顔面・口腔領域に誘発される反射にどのような影響を与えるのかという実験を始めた。具体的には閉口筋あるいは顎関節領域に侵害受容神経線維を興奮させる化学物質を注入し、その前後で同一強度の刺激によって誘発される反射応答量を比較するという実験である。その結果、筋や顎関節領域の侵害受容神経線維が興奮した後に、歯髄 (ほとんどが高閾値神経線維からなっている) 刺激によって誘発される開口反射が、かなり長い期間抑制されるというデータが得られつつある。乱暴な解釈ではあるが、咀嚼筋や顎関節に痛みがある時には高閾値感覚神経によって誘発される開口反射は持続的に抑制される可能性があるということになる。四肢で誘発される屈曲反射 (防御反射の一種) について同様の実験を行ったWallら<sup>6)</sup>は、皮膚や筋、関節などに痛み刺激を与えると、その後持続的に屈曲反射が促通されることをすでに報告しているが、顔面口腔領域で行った我々の実験と正反対の結果であることは非常に興味深い。

#### 6. 今後の展望

我々の研究領域である顔面・口腔の運動系は、脊髄運動系のコピーではなく、多くの相違点を持っている。しかしその神経機構の解明は遅れており、今後多くの成果が期待できると考えている。

#### 文 献

- 1) Lund, J. P. and Olsson, K.A. The importance of reflexes and their control during jaw movement. *Trends in Neurosci.* 6: 458-463, 1983.
- 2) Haraguchi, N. and Yamada, Y.: Short electromyographic bursts in the rabbit digastric muscle during the jaw-closing phase. *Arch. Oral Biol.* 37(6): 451-458, 1992.
- 3) Yamada, Y. and Haraguchi, N. Reflex changes in the masticatory muscles with load perturbations during chewing hard and soft food. *Brain Res.* 669: 86-92, 1995.
- 4) Yamamura, K., Inoue, M., Igarashi, N., Takahashi, Y., Yamada, Y. Effects of food consistency on the modulatory mode of the digastric reflex during chewing in freely behaving rabbits. *Brain Res.* 796: 257-264, 1998.
- 5) Inoue, M., Yamamura, K., Nakajima, T. and Yamada, Y.: Changes in reflex responses of the masseter and digastric muscles during sleep in freely behaving rabbits. *Neurosci. Res.* 34: 37-44, 1999.
- 6) Wall, P.D. and Woolf, C.J. Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *J. physiol.* 356: 443-458, 1984.