

Title	補綴治療のための機能解剖と筋組織に生じる変化
Author(s)	阿部, 伸一
Journal	歯科学報, 109(3): 264-269
URL	http://hdl.handle.net/10130/990
Right	

補綴治療のための機能解剖と 筋組織に生じる変化

阿部伸一

抄録：補綴歯科処置を主とする歯科治療終了後、患者の口腔機能は改善され筋機能が向上する。この事は我々歯科医が日常の臨床で確認でき、さらには患者の顔貌が若々しく変化する場合があることも体験している。この現象は歯科治療後の抗加齢現象であり、そのエビデンスが基礎の研究から少しずつ集積され明らかになってきた。すなわち筋組織が補綴治療によって適正な機能を発揮するようになると、筋は機能的役割を担えるように筋線維特性を変化させ、さらには特徴的な遺伝子を発現し周囲組織へも影響を与え、様々な抗加齢現象のカスケードにスイッチを入れていくのである。

はじめに

補綴歯科処置など歯科治療後、患者の口腔機能は改善され、ある一定の時間を経て摂食機能が良好な状態へと変化する。この間、患者の口腔・咽頭領域の筋組織には、適正な機能を発揮するための様々な変化が生じていると考えられる。歯科治療前をスタートとし、治療終了後数ヶ月経過した時点ゴールとすると、スタートからゴールまでの期間に筋組織にはどのような変化が生じているのかについて理解することは、治療を施す側の歯科医が十分理解しなければならない。すなわち、歯科治療前の衰えた筋組織に、歯科治療後適正なメカニカルストレスがかかるようになり、様々な遺伝子を発現し、筋組織

内部では改造機転が生じていると考えられるが、その詳細に焦点を当てた研究が現在注目されている。トレーニングによって骨格筋が肥大する現象は古くから知られている。しかし個体レベルでみると筋肥大は、ホルモンや成長因子などの様々な要因が絡み合いながら働く結果であり、単純な機構で説明はできない。歯科医療によって口腔、咽頭の筋組織に適正な力が加わり、筋組織がどのような変化を呈していくのかについてより基礎的な現象の解明が急がれている。

そこでこの解説では、はじめに補綴治療、特に総義歯治療に必須である解剖学的知識の一例として頬筋について解説する。そして義歯周囲の筋の運動の結果として生じる生体内の様々な変化が、どのようにして筋肥大を誘発するかという視点から、最近の基礎研究の一部を紹介する。特に筋肥大という現象に、筋幹細胞の分化開始が重要な役割を呈していることを理解していただきたい。また、口腔・咽頭周囲筋は肥大するメカニズムに沿いながら肥大する方向へは向かわず、筋線維特性を再構築して始めて適正に機能を発揮できるようになる。さらには周囲の組織に重要な物質を産生する。最近多くの先生が提唱している口腔周囲の「筋トレーニング」によって、顔貌が若返ることにも同様のエビデンスが関与している可能性がある。

キーワード：機能解剖、筋機能、抗加齢
東京歯科大学解剖学講座
東京歯科大学口腔科学研究センター、hrc7
(2009年4月28日受付)
(2009年5月13日受理)

別刷請求先：〒261-8502 千葉市美浜区真砂1-2-2
東京歯科大学解剖学講座 阿部伸一

Shinichi ABE: Functional anatomy for prosthodontic treatment and phenomenon of muscle anti-aging after prosthodontia (Department of Anatomy, Tokyo Dental College Oral Health Science Center, hrc7, Tokyo Dental College)

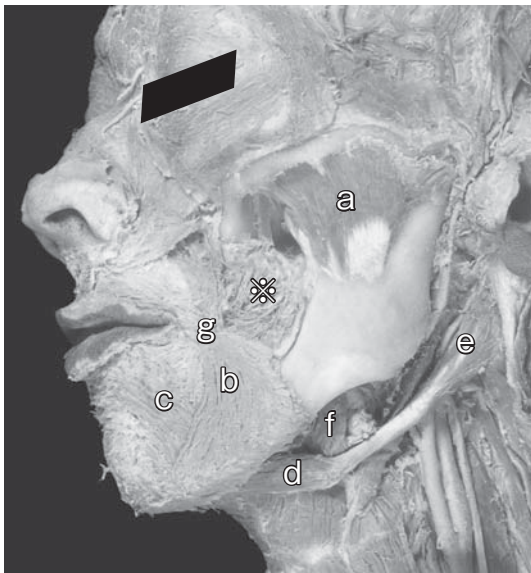


図1 側方から観察した表情筋
咬筋浅層を除去すると頬筋(※)の走行が観察できる。この頬筋は口腔内の頬粘膜の一層下に存在し、食塊形成に役立っている。
a：咬筋(深層) b：口角下制筋 c：下唇下制筋
d：顎二腹筋前腹 e：顎二腹筋後腹
f：顎舌骨筋 g：モダイオラス

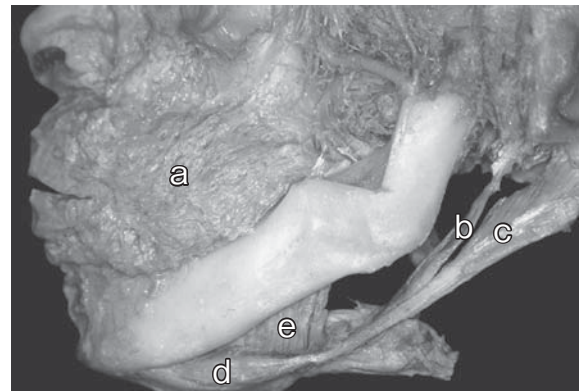


図2 側方から観察した頬筋
a：頬筋 b：茎突舌骨筋 c：顎二腹筋後腹
d：顎二腹筋前腹 e：顎舌骨筋
表情筋の中で図1にみられた表層の表情筋群(下唇下制筋など)を除去すると大きな頬筋が観察できる。この頬筋は口腔内の頬粘膜の一層下に存在し、食塊形成に役立っている。

1. 機能時に義歯の安定に役立つ頬筋

義歯を作成する際考慮すべきことは、いかに周囲の筋を総義歯の維持安定に関与させるかである。すなわち、義歯と周囲の筋の適正な調和が義歯作成の成功の秘訣となる。その中で義歯の維持安定に役立つ筋の一例として頬筋について解説する。

頬筋は、広く大きい筋肉で、頬部の大部分を占め

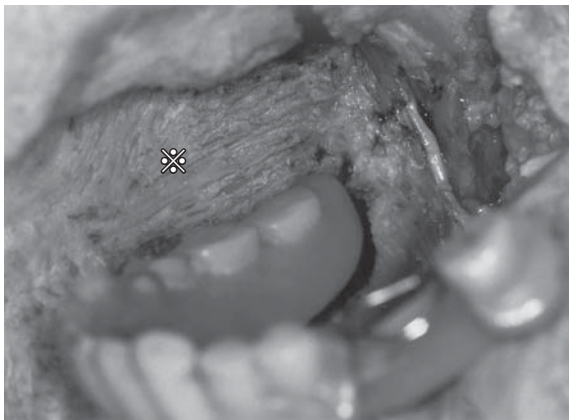


図3 頬筋(※)と下顎義歯
下顎骨および翼突下顎縫線から起始した頬筋の筋束(※)は、下顎義歯の咬合平面とほぼ平行に前走し下唇内の口輪筋を構成する。

(図1, 2)。上、下顎大白歯部の歯槽部外面と下顎大白歯後方にある頬筋稜並びに翼突下顎縫線から起始し、口唇に向かって前走し、上半部の筋束は上唇へ、下半部の筋束は、下唇へ入り、口輪筋の大部分をつくる。頬筋の機能としては、口の開閉に応じて、頬に一定の緊張を与え、咀嚼時の歯牙による損傷を防ぐ。すなわち、開口時は弛緩し、閉口とともに収縮、さらに嚥下時強く収縮する。また、口角を外後方にひき、口裂を一直線とし、口腔前庭を小さくする。よって頬筋、口輪筋の機能時の形態と総義歯の形態との調和が重要となってくる。頬筋は義歯装着時、義歯の維持安定に役立つ。前述の説明の通り、頬筋は前後的に走行するため、特に閉口時義歯を包み込むように収縮する(図3)。そのため、義歯は口腔粘膜に押さえつけられ、しっかりと安定するのである。さらに上顎骨から起始した頬筋は二層構造を呈し、内層の筋束は前下方へ走行するため、収縮時上顎義歯をしっかりと抱きかかえる。頬筋の収縮時の形態と義歯形態の調和によって“機能的維持”が生じるのである(図4)。

また、頬筋の起始部である翼突下顎縫線の頬筋収縮時の形態変化は、翼突下顎ヒダ周囲の口腔粘膜の形態変化として口腔内に現れる。翼突下顎縫線からは頬筋とはまったく逆の後方へ向かい、咽頭収縮筋が走行する(図5)。頬筋および咽頭収縮筋は嚥下時に最も強く収縮し口腔粘膜に大きな形態変化を与え

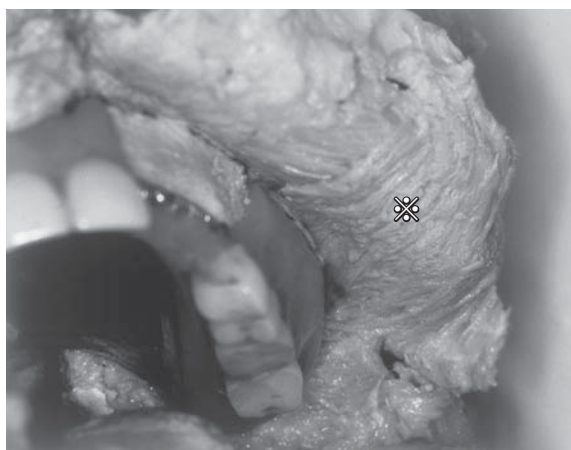


図4 頬筋(※)と上顎義歯
上顎骨から起始した頬筋の筋束(※)のうち内層の筋束は前下方へ走行する。よって収縮時上顎義歯をしっかりと抱きかかえ“機能的維持”が生まれる。

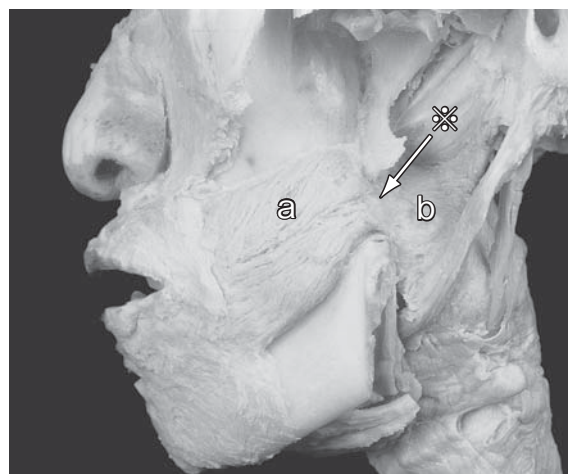


図5 口腔・咽頭腔を囲む頬筋，咽頭収縮筋
翼突下顎縫線(※)からは前方に頬筋が起始，前走し，後方へは咽頭収縮筋が起始，後走する。この両筋は嚥下時に強く収縮し，上，下の義歯を包み込む。
a：頬筋 b：咽頭収縮筋

る。このように頬筋は周囲の軟口蓋，咽頭の筋群と密接な関係を持ち，様々なバリエーションも近年明らかとなってきている^{1,2)}。

頬筋は，他の表情筋である笑筋，口角下制筋，下唇下制筋などと共に口角部に集まる(図1)。この部位をモダイオラス(口角結節)と呼ぶが，この位置は口角より外方4.5mm~4.7mm付近にある。咀嚼時にはモダイオラスがスムーズに動くことが大切であり，義歯床の位置によってはモダイオラスが十分に働かず，食塊が咬合面からこぼれたり，頬粘膜を咬むことにもなる。すなわち，モダイオラスが機能する義歯は，咬合高径，人工歯の排列位置などが適正な義歯である。印象時の具体的な方法として，「い」「う」「お」などの発音をさせることで頬筋から口輪筋，そしてモダイオラスに集まる表情筋群の機能解剖学的な形態が採得できる。

次にこの頬筋に代表される補綴歯科治療に重要な役割をする筋群の細胞生物学的特性について解説する。

2. 筋組織の老化と歯科的問題点

口腔機能と密接に関係のある筋群は，適正な補綴がなされていないと衰える。筋線維一本一本に侵入する運動神経は，「動かなくていい。」と認識してしまい筋組織内の稼働率が著しく低下する。そして機能しなくなった筋線維は老化へと向かう。これは筋

線維内のタンパク量が減少し(やせ細る)，また筋線維特性も変化する。筋線維特性の変化とは，筋線維一本一本の中にある「元気に，早く」動くことが可能なタンパク質の量が減少し，違う性質へ変化してしまうことである。時間の経過とともに悪い方向へ向かう筋組織は，本来の咀嚼，嚥下機能を的確に担うことができなくなってしまうのである。

3. 老化に逆らうことのできる筋組織

ヒトの体の多くの部位の老化は，20歳前後に成長が終わるとすぐに始まることが知られている。しかし成熟後も老化とは逆行するように骨格筋は成長する。あまり運動をしないと筋線維一本一本についた運動神経の多くは，一つの筋肉の中で一部の筋線維しか活動しないように抑えられ休んでいる。しかし，トレーニングを行うとより多くの運動神経が筋線維を動かすように眠りから覚めていく。このように稼働率を上げていくのであるが，それでも負荷に耐えられないと一本一本の筋線維を太くしようというメカニズムが発動する。トレーニングを始めてしばらく変化がなかった筋肉が，ある一定の時期を過ぎると「筋肉がついた。」と自分で認識できるほど肥大してくるのは，そのような理由からである。そして筋肥大が進むほど筋機能は飛躍的に向上するのである。

では，我々歯科医が扱う口腔・咽頭領域の筋肉に

ついて考えてみる。口腔・咽頭領域の筋はすべて骨格筋である。トレーニングによって四肢筋と同様、肥大という現象が生じ、筋機能が再活性されていくことに変わりはないはずである。すなわち、義歯やインプラントなどの補綴治療後、適正な機能を筋が発揮できるようになると、これまで休んでいた運動神経の一部が自分の担当する筋線維を動かすようになる。筋肉の中での筋線維の稼働率がまず向上する。そして四肢の骨格筋と同様の「筋肥大のメカニズム」にスイッチが入るのであるが、ここで知りたいのは表情筋、軟口蓋および咽頭の筋は、四肢筋とは少し性質が異なるため「筋肉がもりもり」発達することはない。しかし、筋肉があまり肥大しないだけで、ほぼ同様の現象が筋肉内で起こっているのである。そして、ある一定のトレーニングの後(補綴治療終了後、ある一定期間使用后)、筋機能が向上していくのである。

「筋肥大」の研究では100年以上前にあまりにも有名な実験データがあって、それが教科書などに記載されていた。すなわち「肥大した筋肉内の筋線維の数はトレーニングする前と全く変わらなかった。」とする実験データである。筋肉の肥大は一本一本の筋線維の肥大が集まった結果起こると100年以上固く信じられていた。しかし約20年前にこの見解に疑問がぶつけられ、以後続々と筋肥大に関する新しい研究報告がなされるようになった。これは筋肉に刺激が加わると筋組織内の幹細胞が分化を開始し、新

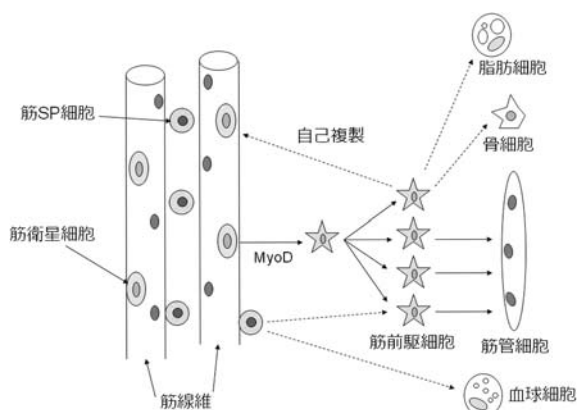


図6 筋機能再活性のための筋衛星細胞活性化
骨格筋線維の内側に存在するサテライト細胞と筋SP細胞は、筋ダメージ、メカニカルストレスなどの刺激によって細胞分裂を開始する。
(再生医学がわかる, 朝倉 淳, P94図改変, 羊土社)

しい筋線維を作るといものである。歯科領域における関連する研究報告からも、補綴治療終了後、高齢者の筋組織内に新しい筋線維が作られ、筋機能が再活性していくことが十分考えられるようになってきた。

4. 骨格筋の幹細胞

組織内の幹細胞は自己複製(self renewal)能を維持しながら、分化の進んだ前駆細胞(progenitor)を生産し、組織の再生修復をつかさどる。また幹細胞の特徴として備わる分化の可塑性(plasticity)は、筋幹細胞にもみられることが知られている。骨格筋線維の内側には、サテライト細胞が存在する。サテライト細胞は筋肉特有の幹細胞である。サテライト細胞の役割としては、これまで筋組織の損傷部を修復することと考えられてきた。これは、筋ダメージの刺激を受け、サテライト細胞が骨格筋特異的転写因子である MyoD を発現させ、細胞分裂を開始することで証明されている。また、この細胞分裂を開始したサテライト細胞を筋前駆細胞(筋芽細胞)という。そして、筋の修復に必要ななくなった筋前駆細胞は、細胞分裂休止状態にあるサテライト細胞に戻る。これを自己複製(self renewal)能という。

すなわち、歯科医療によって口腔、咽頭の筋群に適正な機能が発揮されるようになると次のような変化が生じると考えられる。まず、既存の筋線維の筋タンパク合成が筋タンパク抑制を上回る。それに加

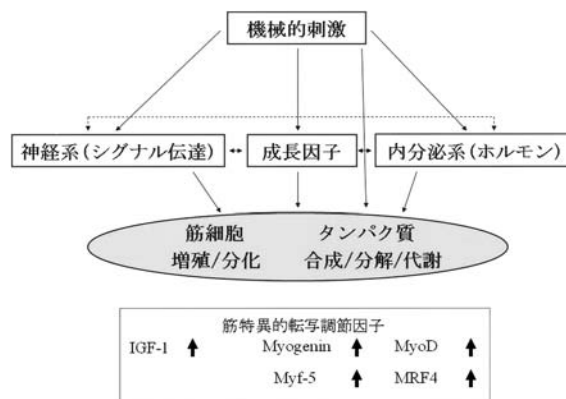


図7 筋の成長と分化に関与する関係する細胞外シグナル
メカニカルストレスは筋の成長と分化に最も重要で、その力学的負荷が細胞内に伝達され作用する。さらには内分泌因子、成長因子、神経系因子も関係する。また、これらの現象に伴い成長因子である IGF-1, および MyoD などの筋特異的転写因子が発現することが知られている。

え、筋幹細胞であるサテライト細胞、筋SP細胞が、成長因子などのシグナルによって分化を開始する(図6)。この過程に筋特異的転写因子の発現がみられ分化をサポートする(図7)。そして、これらの新しい筋芽細胞はお互い癒合し、筋線維へと変化する。これらの現象は歯科医療後、筋肥大のメカニズムに沿った形で、一定の期間をかけて行われる。そして、最終的には、筋線維特性が、その機能に合致した形で再構築される。この筋線維特性が再構築された時点が歯科医療の最終目標地点であると考えられる。

5. 成長因子と制御因子：分泌のバランス

幹細胞を用いた再生医療では、ただその組織に必要な細胞に幹細胞が分化すればいいのではない。幹細胞の分化の方向が正しくても、過剰な分化・増殖は医療が腫瘍を作ってしまうことにもなりかねない。再生医療のゴールはあくまで機能する適度な組織形成である。そのためには何らかの制御機構が必須となる。

筋幹細胞であるサテライト細胞は筋組織の中に存在し、筋肥大または修復など必要に応じて筋前駆細胞へ分化する。この過程で様々な成長因子が関与することが指摘されている。近年、特に肝細胞増殖因

子(HGF)がサテライト細胞の活性と増殖に影響を与え、インスリン様成長因子-1(IGF-1)は筋芽細胞の増殖と分化を活性化していることが明らかとなった^{3,4)}。これら成長因子が「筋活性のアクセル」だとすると適度な「筋活性のブレーキ」が必要不可欠である⁵⁾。この中で筋細胞自らが分泌する制御因子MyostatinはTGFファミリーに属し、筋の過剰な肥大を抑制し筋が結果的に適度な機能を獲得するように調節している⁶⁾。そしてその関連は複雑であるが、Myostatinの過剰分泌を制御している物質も特定された。近年の研究でプロテオグリカン遺伝子ファミリーに属するDecorinがMyostatinのシグナル伝達経路での新しい分子として同定され、Myostatinの活性を制御することを通して筋前駆細胞の増殖と分化に関与している可能性が示唆された^{7,8)}。また、生殖器官が分泌するFollistatinもDecorin同様Myostatinの分泌を制御していることも新たに報告された^{9,10)}。

これらの研究結果から考えられることは補綴治療後、筋組織に再活性が的確に生じるためには筋組織内部で成長因子と制御因子がバランスよく発現し、筋構成タンパクを再構築する¹¹⁾ことが重要だということである(図8)。

6. 筋組織が血液に出す物質

筋組織内には多くの血液が流れている。血液というのは酸素や栄養素を運び老廃物を筋組織の外に出

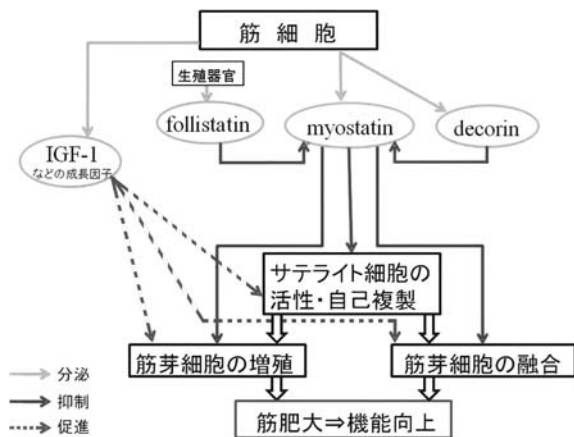


図8 筋組織再活性に重要な因子

IGF-1などの成長因子は筋芽細胞の増殖・融合を促進し、筋の幹細胞であるサテライト細胞の活性・自己複製を促進することで筋発生や筋肥大において促進的に働く。一方、筋細胞から分泌されるmyostatinは、筋芽細胞の増殖・融合を抑制し、筋の幹細胞であるサテライト細胞の活性・自己複製を抑制することで筋発生や筋肥大において抑制的に働く。さらに、myostatinの働きを制御するfollistatin、decorinの発現も必須である。



図9 エキセントリックな負荷(伸張性収縮運動)を左腕に与え、運動後数時間で遅発性筋痛(delayed onset muscle soreness: DOMS)を発症させる実験(Edith Cowan University, Biomedical and Health Scienceとの共同研究風景)

すという役割だけでなく、体の中の情報を伝達するという重要な役割を持つ。例えば図9のような装置でエキセントリックな負荷(伸張性収縮運動)を左腕に与えると運動後数時間で遅発性筋痛(delayed onset muscle soreness: DOMS)を発症する。その際クレアチンキナーゼ(CK)と呼ばれる酵素が血液内で増加する。筋収縮の際、直接のエネルギー源として使用されるATPはCKが触媒する反応によって直ちに補充される(ローマン反応)。

この筋線維内部に存在するCKが、筋膜の損傷を受けると血中に流出することから筋損傷のマーカーとして考えられている。この現象は古くから有名であったが、現在では筋機能向上、筋肥大の際にも微量のCK値が上昇することが明らかとなってきた。これは筋幹細胞(サテライト細胞、筋SP細胞など)が分化し既存筋線維へ癒合した結果ではないかと考えられている。さらには、横紋筋の細いフィラメント上にある球形タンパク質であるTroponin, 酸素を貯蔵するヘムタンパク質であるmyoglobinなどの溶解、さらには筋線維自らが分泌するいくつかの成長因子が筋機能活性時の指標になりうるのではないかという議論も出てきた。またこれらのデータの多くはヒトによる実験結果である^{12,13)}。歯科関係ではいまだ報告が少ないが、補綴治療後の筋機能の向上を何らかの形で患者に提供できる可能性を秘めている。そのための基礎的研究結果の集積が急がれる。

おわりに

今回は、補綴治療の際に理解しなければならない口腔周囲の筋群の中で頬筋の構造と機能について説明したのち、補綴関連筋群に生じる可能性のある細胞生物学的変化および関連する重要な事項についての最近のトピックスを紹介した。特に筋組織は今回解説したように自らの機能を向上させるために様々な変化を呈しているが、近年筋組織自らのために分泌した成長因子(IGF-1¹⁴⁾, HGFなどが皮膚など周囲の組織にも抗加齢現象を引き起こしている可能性も指摘され始めている。今後ますますこの分野の研究が進むことによって、歯科医療が国民のアンチエイジングに寄与することのエビデンスが集積されていくのではないかと考える¹⁵⁾。

文献

- 1) Tsumori, N., Abe, S., Agematsu, H., Hashimoto, M., Ide, Y.: Morphologic characteristics of the superior pharyngeal constrictor muscle in relation to the function during swallowing. *Dysphagia* 22 : 122~129, 2007.
- 2) Okuda, S., Abe, S., Kim, H., Agematsu, H., Mitarashi, S., Tamatsu, Y., Ide, Y.: Morphologic characteristics of palatopharyngeal muscle. *Dysphagia* 23 : 258~266, 2008.
- 3) Miller, K. J., Thaloor, D., Matteson, S., Pavlath, G.K.: Hepatocyte growth factor affects satellite cell activation and differentiation in regenerating skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 278 : 174~181, 2000.
- 4) Abe, S., Nonami, K., Iwanuma, O., Hiroki, E., Yanagisawa, N., Sakiyama, K., Ide, Y.: HGF and IGF-1 is present during the developmental process of murine masseter muscle. *J Hard Tissue Biol*, 18 : 1~6, 2009.
- 5) Honda, A., Abe, S., Hiroki, E., Honda, H., Iwanuma, O., Yanagisawa, N., Ide, Y.: Activation of caspase 3, 9, 12 and Bax in masseter muscle of mdx mice during necrosis. *J Muscle Res Cell Motil* 29 : 243~247, 2007.
- 6) Bogdanovich, S., Krag, T. O., Barton, E. R., Morris, L. D., Whittemore, L. A., Ahima, R. S., Khurana, T. S.: Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature*, 420 : 418~421, 2002.
- 7) Kishioka, Y., Thomas, M., Wakamatsu, J., Hattori, A., Sharma, M., Kambadur, R., Nishimura, T.: Decorin enhances the proliferation and differentiation of myogenic cells through suppressing myostatin activity. *J Cell Physiol*, 215 : 856~867, 2008.
- 8) Abe, S., Hirose, D., Kado, S., Iwanuma, O., Saka, H., Yanagisawa, N., Ide, Y.: Increased expression of decorin during regeneration stage of mdx mouse. *Anat Sci Int*, 2009. (in press)
- 9) Kocamis, H., Gulmez, N., Aslan, S., Nazli, M.: Follistatin alters myostatin gene expression in C2C12 muscle cells. *Acta Vet Hung* 52 : 135~141, 2004.
- 10) Abe, S., Soejima, M., Iwanuma, O., Saka, H., Matsunaga, S., Sakiyama, K., Ide, Y.: Expression of myostatin and follistatin in muscular dystrophy of mdx mice. *Zool Sci*, 2009. (in press)
- 11) Abe, S., Rhee, S., Iwanuma, O., Hiroki, E., Yanagisawa, K., Sakiyama, K., Ide, Y.: Effect of mechanical stretching on expressions of muscle specific transcription factors MyoD, Myf-5, myogenin and MRF4 in proliferated myoblasts. *Anat. Histol. Embryol.* 38 : 2009. (in press)
- 12) Lavender, A., Nosaka, K.: Changes in markers of muscle damage of middle age men following eccentric exercise of the elbow flexors. *J Sci Med Sport* 11 : 124~131, 2008.
- 13) Lavender, A. P., Nosaka, K.: Comparison of changes in markers of muscle damage between old and young men following voluntary eccentric exercise of the elbow flexors. *Appl Physiol Nutr Me* 31 : 218~225, 2006.
- 14) Iwanuma, O., Abe, S., Hiroki, E., Kado, S., Sakiyama, K., Usami, A., Ide, Y.: Effect of mechanical stretching on caspase and IGF-1 expressions during proliferation process of myoblasts. *Zool Sci*. 25 : 242~247, 2008.
- 15) 阿部伸一: 補綴治療のための機能解剖と治療後の抗加齢現象. *日本歯科医師会雑誌* 61 : 37~48, 2009.