

## 歯根膜の感覚受容装置の形態学的基盤 —特にルフィニ神経終末について—

### Morphological Basis on Sensory Receptors in the Periodontal Ligament with Special Reference to the Ruffini Endings

前 田 健 康

Takeyasu Maeda

新潟大学大学院・医歯学総合研究科・口腔解剖学分野

**要 旨** 歯の支持・固定装置である歯根膜は豊富な知覚神経支配を受けており、咀嚼システムの感覚入力系として機能している。歯根膜の感覚受容器は侵害受容性の自由神経終末と機械受容器にわけられる。歯に加わる刺激は歯根膜機械受容器を介して、さまざまな口腔反射を惹起し、円滑に咀嚼運動を制御している。歯根膜機械受容器として低閾値遅順応性Ⅱ型の伸展受容器であるルフィニ神経終末が重要である。この神経終末は分枝を繰り返す太い軸索終末と終末シュワン細胞が付随するという特徴をもっている。軸索終末にはカルシウム結合タンパクなどさまざまなタンパクの発現がみられる。歯根膜ルフィニ神経終末の発育・成熟には歯の萌出力や咬合力のような機械刺激の付与が不可欠であり、また高い再生能力を有している。多種の神経栄養因子が時期依存的に作用することによって、歯根膜ルフィニ神経終末の発育・再生が制御されているようである。

キーワード：歯根膜、ルフィニ神経終末、微細形態、発生・再生、神経栄養因子

#### 1. はじめに

歯は皮膚と相同の器官で、外胚葉由来のエナメル質と外胚葉性間葉由来の象牙質、セメント質、歯髄から構成され、真皮同様、歯髄は三叉神経節由来の豊富な知覚神経支配を受けている。根尖孔から歯髄内に進入した歯髄神経は歯髄全域にくまなく分布し、さらに象牙前質内にて複雑な走行を示す。象牙前質に分布した神経線維の一部は象牙質内へ進入するが、その距離は歯髄・象牙前質境から100 μmを超えない。これら神経線維はすべて侵害受容性の自由神経終末として終わる<sup>1)</sup>。エナメル質は神経支配を欠いている。歯周組織はセメント質、歯肉、歯槽骨、歯根膜から構成される。これらは歯の支持・固定装置として進化してきた組織で、歯肉は口腔粘膜同様、侵害受容性の自由神経終末とさまざまな機械受容器を備えている。

歯根膜は歯と歯槽骨間に介在する厚さ約150–400 μmの密な結合組織である。歯根膜は歯の支持・固定装置として機能するばかりでなく、豊富な知覚神経支配を受け、口腔内の重要な感覚装置としての機能を担っている<sup>2)</sup>。歯髄神経がすべての刺激を侵害情報として伝達するのに対し、歯根膜神経は痛覚のみならず、触覚、圧覚、歯の位置感覚に関する情報を中枢神経系に伝える。すなわち、歯根膜感覚受容器は侵害受

容器と機械受容器に大別できる。摂食運動の中核をなす咀嚼は単なる顎の動きという単純な運動ではなく、顎・口腔領域の多くの器官の複雑な機能と密接な関連をもつ運動である。この運動は末梢効果器系を統合する中枢神経系、末梢効果器内の感覚器官から起こる感覚入力系、咀嚼筋群への出力系から構成されているが、この咀嚼運動の感覚入力系の重要な構成要素のひとつに歯根膜からの感覚入力系がある。歯根膜に加わる機械的刺激を歯根膜機械受容器が感受することにより、さまざまな口腔反射が惹起され、咀嚼運動は神経性に制御される<sup>3)</sup>。

#### 2. 歯根膜の神経支配と神経終末

歯根膜神経は根尖孔直下および歯槽側壁の歯槽骨の小孔から歯根膜内へ進入する。根尖孔直下から歯根膜内へ進入した神経線維は歯槽側壁から進入した線維と集合し、根尖付近で密な神経分布を示す<sup>4)</sup>。また、歯槽側壁由来の一部の神経線維は歯肉側へ向かい、歯肉に分布する神経線維とともに、附着上皮直下に神経叢様構造をつくる<sup>5)</sup>。侵害受容性の自由神経終末は歯根膜全域にわたり観察されるが、セメント質内には進入しない。一方、機械受容器を形成する神経線維は比較的太く、根尖付近にさまざまな神経終末をつくる。電気生理学的には速順応型と遅順応型の2種類のインパルスが記録され、少なくとも2種類の機械受容器の存在が示唆されている。CashとLinden<sup>6)</sup>は歯槽骨壁を頰側から薄く削り取り歯根膜を直接電気刺激して、下歯槽神経から速順応型と遅順応型の

〒951-8514 新潟市中央区学校町通り2番町5274番地  
TEL: 025-227-2815; FAX: 025-223-6499  
2011年8月18日受付

応答を記録し、歯根膜機械受容器は1種類しか存在せず、異なった応答を示すのは受容器の位置に依存するという仮説を示した。しかしながら、形態学的には歯根膜の機械受容性神経終末としてパチニ小体、マイスナー小体、コイル状神経終末、ルフィニ神経終末などが存在することが報告されている<sup>7)</sup>。さまざまな歯根膜機械受容器の存在が示されてきているが、ヒトを含め、動物種、歯種で発達程度は異なるものの、低閾値遅順応性の伸展受容器であるルフィニ神経終末が歯根膜機械受容器として必須のものであることが示されている。特にラット、マウスなどの齧歯類の切歯舌側歯根膜にはルフィニ神経終末が集積しており<sup>8)</sup>、この部位を用いて歯根膜ルフィニ神経終末に関するさまざまな研究が行われている<sup>7)</sup>。

### 3. 歯根膜ルフィニ神経終末の形態

図1aに典型的な歯根膜ルフィニ神経終末の光線(学)顕微鏡像を示すが、この神経終末は樹枝状に分枝した太い軸索終末をもつことが特徴である。ルフィニ神経終末は歯根膜同様、膠原線維の密な腱、靭帯、関節包等の組織に発見され、電気生理学的には低閾値II型遅順応性伸展受容器に分類される<sup>9)</sup>。Angelo Ruffini教授が報告したルフィニ神経小体は薄い結合組織性の被膜に包まれ、その中に神経線維が進入し、繰り返し分岐する神経終末であるが、歯根膜で見いだされているルフィニ神経終末は結合組織性の被膜構造を欠いている。また、歯根膜ルフィニ神経終末には神経-筋接合部にみられるような特殊なシュワン細胞が付随している<sup>10,11)</sup>(図1b, 2a)。このシュワン細胞はよく発達した細胞質と腎臓形の核を有し、S-100タンパク陽性で(図1b)、非特異的コリンエステラーゼ活性を示すことから<sup>12)</sup>、パチニ小体の層板細胞やマイスナー小体の薄板細胞に相当し、終末または層板シュワン細胞(terminalまたはlamellar Schwann cell)と呼ばれている<sup>13)</sup>。

透過型電子顕微鏡で歯根膜ルフィニ神経終末を観察すると、その太い軸索終末には豊富なミトコンドリア、さまざま

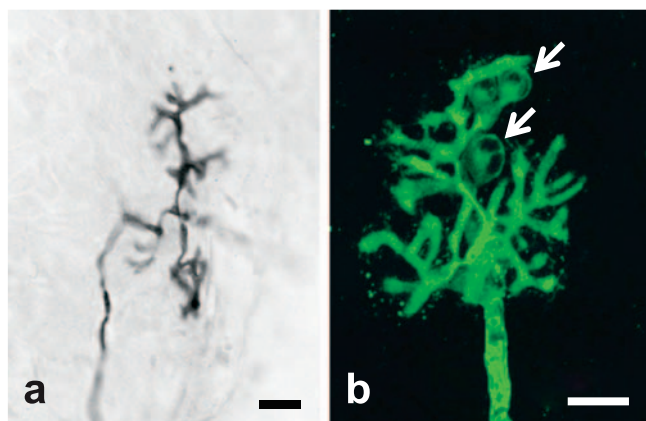


図1 ラット臼歯歯根膜ルフィニ神経終末の光線(学)顕微鏡像  
a: ニューロフィラメントプロテイン抗体による免疫蛍光抗体染色, b: S-100タンパク抗体による免疫蛍光抗体染色。矢印は終末シュワン細胞を示す。スケールバー: 20 μm

な大きさ、形態の小胞が含まれている(図2a)。軸索終末の細胞膜はCa<sup>2+</sup>-ATPase活性をもつ<sup>14)</sup>。機械受容器の興奮にはCa<sup>2+</sup>の軸索終末内への流入が起こるので、Ca<sup>2+</sup>のすみやかな除去に働くものと考えられる。また、シュワン鞘表面には無数のタコ壺様構造であるカベオラcaveolaが発達し(図2b)、caveolin-1免疫陽性を示す<sup>14)</sup>。また、軸索終末にはcalbindin, calretinin, parvalbuminのようなCa結合タンパクが豊富<sup>7)</sup>で、これらのタンパクが歯根膜ルフィニ神経終末の機械受容機構に重要な役割を果たしていることが推察される。さらに、近年の研究で、aquaporin-4<sup>15)</sup>、nestin<sup>16)</sup>、ENaCβ<sup>17)</sup>、ASIC3 (acid-sensing ion channel 3)<sup>18)</sup>が軸索終末に含まれることが明らかにされている。

歯根膜ルフィニ神経終末に付随するこの終末シュワン細胞は層板細胞や薄板細胞とは異なり、豊富な細胞質をもち、細胞体にはゴルジ装置、小胞体が発達しており<sup>11)</sup>、活発なタンパク合成能をもつことが想像される。終末シュワン細胞体からは複数の軸索終末に向かってその細胞質突起が伸びだし、軸索終末を被っている<sup>11)</sup>(図2a)。ひとつの軸索終末を被うシュワン鞘は複数で、その結果、シュワン鞘には切れ目が存在し、そのシュワン鞘の切れ目から、軸索終末の指状の突起(axonal spinesまたはmicrospikes)<sup>13)</sup>が周囲歯根膜組織中に伸びだしている(図2c)。また指状の突起の形成が不明瞭なルフィニ神経終末も観察され、この終末では単に軸索終末の一部が周囲に露出しているのみである<sup>10)</sup>。周囲の歯根膜膠原線維との局所解剖学的な位置関係から、このaxonal spinesは歯根膜膠原線維の変形を感受する場で、これによって歯根膜機械感覚が受容されることが容易に想像される<sup>8)</sup>。さらに、軸索終末を被うシュワン鞘の周囲には、成体では多層化を示す基底膜構造がみられる<sup>11)</sup>(図2d)。発生初期にはこの層は1層であるが、機能圧が加わるに従って、多層化を示すようになる<sup>19)</sup>。この厚い基底膜層の中に膠原線維束が観察され、その周囲にはラミニンの沈着がみられる<sup>20)</sup>。

光線(学)顕微鏡および透過型電子顕微鏡による観察により、歯根膜ルフィニ神経終末が三次元的に複雑な構造をしていることは容易に想像される。Kannari<sup>21)</sup>は電子顕微鏡下でパーソナルコンピュータを用いて、歯根膜ルフィニ神経終末の三次元立体復構を行ったが、画像解析装置の性能性から詳細な立体復構像を得ることはできなかった。Takahashi-Iwanagaら<sup>22)</sup>は水酸化ナトリウムを用いて歯根膜膠原線維を化学的に除去し、歯根膜ルフィニ神経終末の立体構造を走査型電子顕微鏡下に描出することに成功した(図3a)。彼女らは軸索終末から伸び出る指状の軸索突起に加え、終末シュワン細胞から舌状の突起が伸びること(図3b)を明らかにし、この突起が歯根膜の主線維を抱え込んでいることから、歯根膜線維の伸展時に歯根膜ルフィニ神経終末の絶対的位置の保持に関与していると考察している<sup>22)</sup>。

### 4. 歯根膜ルフィニ神経終末の発生・再生

ヒトを含め哺乳類は発育過程で、吸啜から咀嚼への機能変



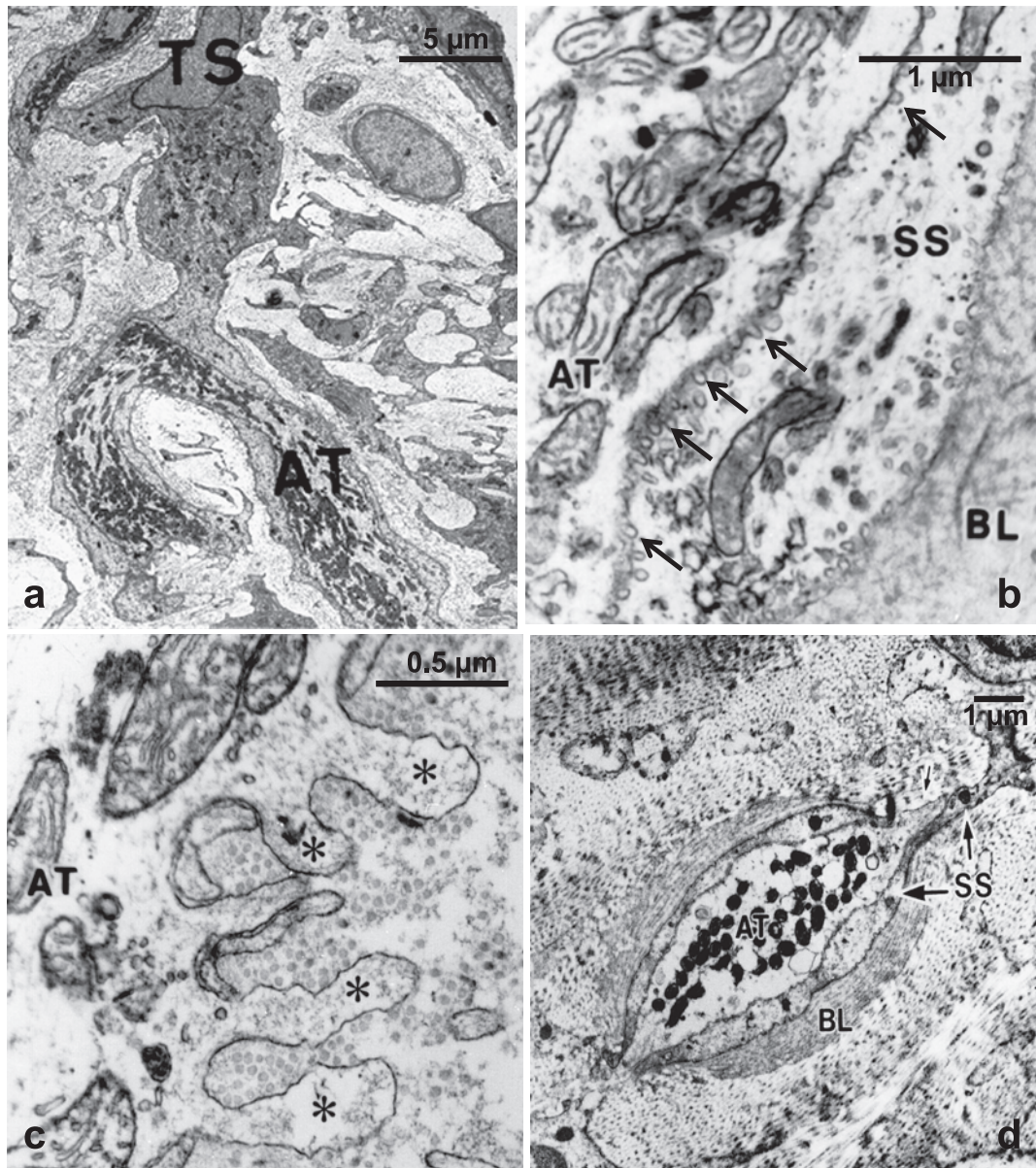


図2 切歯歯根膜ルフィニ神経終末の透過型電子顕微鏡像

a: 終末シュワン細胞 (TS) から伸び出るシュワン鞘が豊富なミトコンドリアを含む軸索終末 (AT) を被っている<sup>8)</sup>. b: 軸索終末 (AT) を被うシュワン鞘 (SS) の細胞膜にはタコ壺様構造 (矢印) が発達している<sup>12)</sup>. c: 軸索終末 (AT) を被うシュワン鞘の隙間から歯根膜組織に向かって指状の突起 (\*) が伸び出る. d: 軸索終末 (AT) を被うシュワン鞘 (SS) の周囲には多層化した基底膜 (BL) が発達する<sup>11)</sup>. スケールバー: a 5 μm, b, d 1 μm, c 0.5 μm

換が行われる。生理学的に、この機能変換には中枢神経系の成熟化とともに歯の萌出現象と末梢神経系の発達の関与が示唆されている<sup>23)</sup>。歯の萌出という現象は感覚受容器を豊富に含む歯根膜組織の改造を伴う。Nakakura-Ohshima ら<sup>19)</sup> は歯根膜ルフィニ神経終末の発達過程を歯の萌出現象・咬合の成立過程に注目し、検討したところ、生後4日頃から数珠玉状を示す歯根膜神経が樹枝状を呈するようになり (図4a)、歯の萌出による咬合力の負荷により数珠状を示していた神経線維は棍棒状や釣り鐘状に膨らみ (図4b)、ルフィニ神経終末が形成された。さらに、発育過程が進み、上下臼歯が咬合を開始すると、歯根膜ルフィニ神経終末の分布密度が急激に増

加した。これらのことから、歯根膜ルフィニ神経終末は歯の萌出直後からその数の増加・成熟が急激に進行し、成熟過程には歯の萌出・咬合による機能刺激が密接に関わっている可能性が示唆される。一方、咬合関係を実験的に喪失させると、歯根膜ルフィニ神経終末は萎縮することが知られており<sup>24)</sup>、成熟・維持に咬合力のような機械的な負荷が不可欠であると考えられる。

一方、歯の移動実験、外傷性咬合付与実験、歯の再植実験により、歯根膜神経分布の再構築・再配列ならびに神経終末の形態変化が容易に生じることが報告されている<sup>7)</sup>。ラットの下歯槽神経を切断すると、Waller 変性が生じた後 (図4c)、



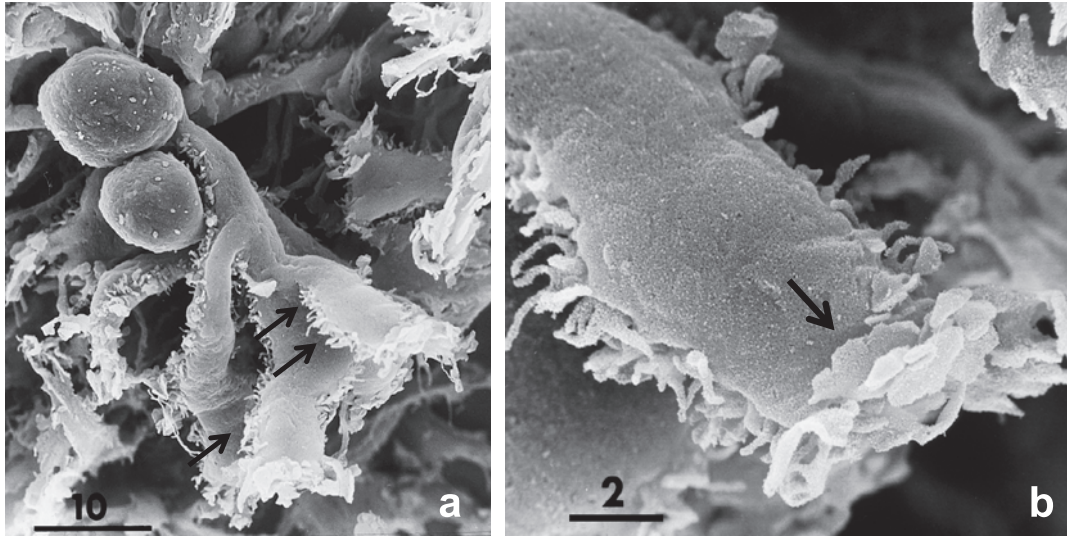


図3 化学的消化法による歯根膜ルフィニ神経終末の走査型電子顕微鏡像 (a) とその拡大 (b)<sup>22)</sup>  
 終末シュワン細胞体から伸び出るシュワン鞘は軸索終末を被い、その隙間から指状の突起 (矢印) を出している (a). シュワン鞘からも舌状の細胞質突起 (矢印) が出ているのがわかる (b). スケールバー : a 10 μm, b 2 μm

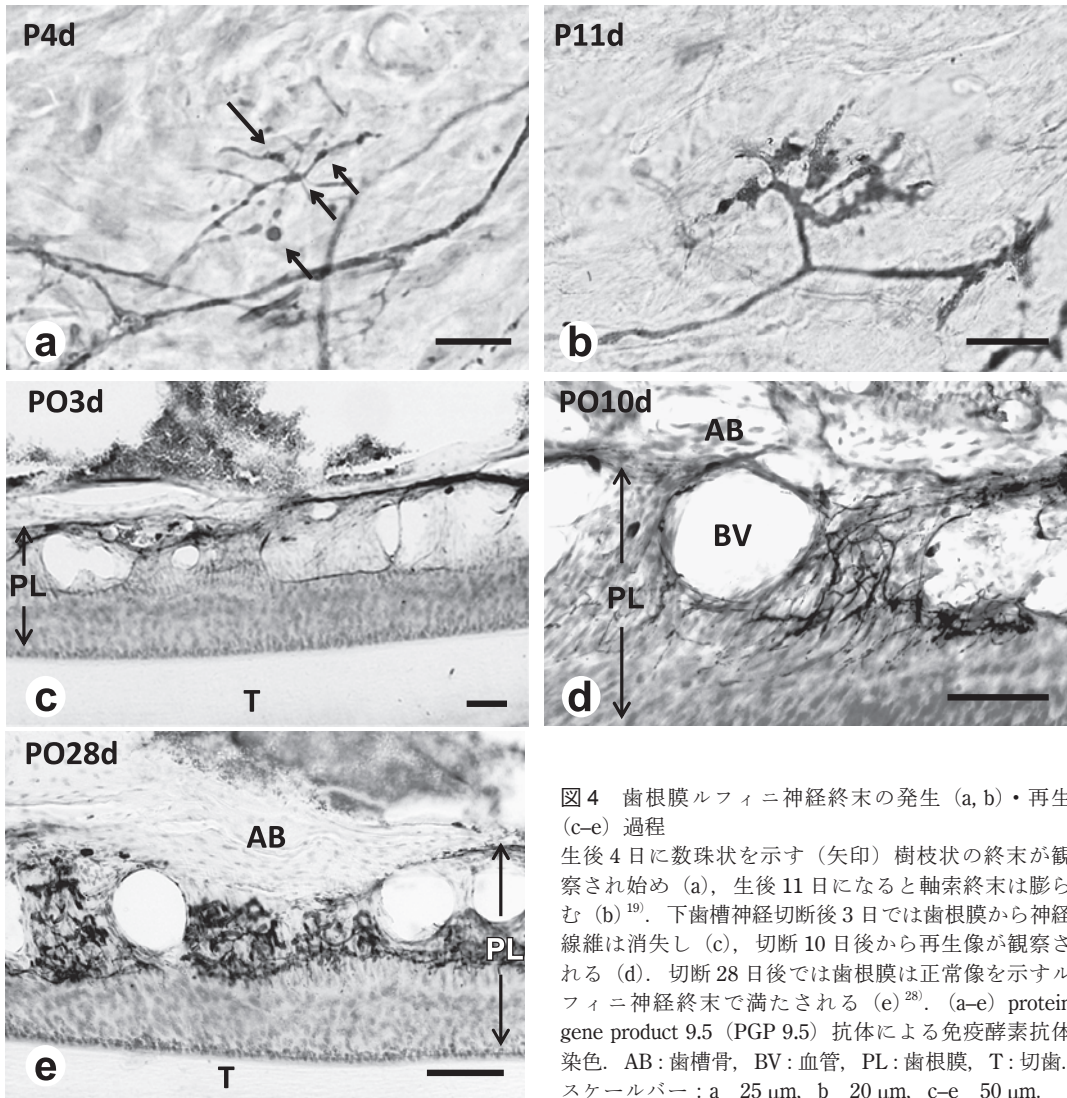


図4 歯根膜ルフィニ神経終末の発生 (a, b)・再生 (c-e) 過程  
 生後4日に数珠状を示す (矢印) 樹枝状の終末が観察され始め (a), 生後11日になると軸索終末は膨らむ (b)<sup>19)</sup>. 下歯槽神経切断後3日では歯根膜から神経線維は消失し (c), 切断10日後から再生像が観察される (d). 切断28日後では歯根膜は正常像を示すルフィニ神経終末で満たされる (e)<sup>28)</sup>. (a-e) protein gene product 9.5 (PGP 9.5) 抗体による免疫酵素抗体染色. AB: 歯槽骨, BV: 血管, PL: 歯根膜, T: 切歯. スケールバー : a 25 μm, b 20 μm, c-e 50 μm.

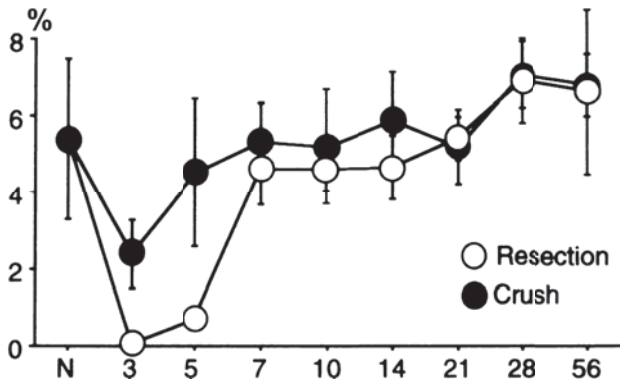


図5 ラット下歯槽神経損傷による歯根膜神経の分布密度 (%) の経日的変化<sup>7)</sup>. Crush : 圧迫損傷, Resection : 切断損傷. N : 対照群.

切断後5～7日目頃から再生した神経線維が徐々に認められるようになり、切断10日目以降、歯根膜ルフィニ神経終末の再生が観察されはじめ(図4d)<sup>25)</sup>、切断28日後にはほぼ正常像を示した(図4e)他組織の機械受容体の再生実験結果と比較すると、歯根膜の神経終末の再生はきわめて早く生じる(図5)。この理由として、下歯槽神経が下顎管という閉鎖環境に位置することや、神経の発生・再生過程に重要な役割を果たし、成熟すると合成が低下または停止する各種のタンパクが成熟歯根膜神経に発現していることから想像できるように、歯根膜神経が潜在的に高い再生能力を有していることが考えられている<sup>7)</sup>。しかしながら、機能的な回復は形態的な回復に比べ、長期間を要することが示されている。

### 5. 神経栄養因子と歯根膜ルフィニ神経終末の再生・発生過程

歯根膜ルフィニ神経終末は成体でも低親和性神経栄養因子受容体 (low affinity nerve growth factor receptor; p75-NGFR)<sup>26)</sup> や高親和性神経栄養因子受容体 (high affinity nerve growth factor receptor) の一つである TrkB が発現している<sup>27)</sup> ことが報告されている。p75-NGFR はすべての神経栄養因子と結合可能な受容体であるが、神経栄養効果の生物学的機能を惹起することはできず、局所の神経栄養因子濃度の保持にあたりと考えられている。成体歯根膜では p75-NGFR の免疫反応は自由神経終末ではその細胞質に、歯根膜ルフィニ神経終末では軸索終末の細胞膜と終末シュワン細胞の細胞膜にも免疫反応が認められる<sup>26)</sup>。TrkB は神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor; BDNF)、neurotrophin-4/5 (NT-4/5) と結合することが可能である。歯根膜ルフィニ神経終末が TrkB を発現していることから、NGF、BDNF、NT-4/5 が歯根膜ルフィニ神経終末の発生、生存、再生、維持過程に関与している可能性が指摘されてきた。我々の研究グループは遺伝子改変動物を用いて、歯根膜ルフィニ神経終末の再生過程を検討したところ、BDNF が再生のトリガーおよび維持に、NT-4/5 が再生初期段階に重要であることが示された(図6)<sup>28,29)</sup>。また、ホモ型 BDNF 欠損

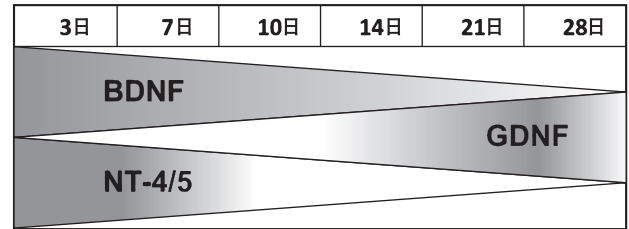


図6 歯根膜神経の再生過程に関わる神経栄養因子色の濃淡で作用時期を示している。BDNF、NT-4/5 は TrkB に、GDNF は RET と GFR $\alpha$  の複合体に結合する。BDNF : 脳神経由来神経栄養因子, GDNF : グリア細胞由来神経栄養因子, NT-4/5 : ニューロトロフィン 4/5.

マウス、ホモ型 NT-4/5 欠損マウスの発生過程でも同様の所見が得られている<sup>30,31)</sup>。なお、歯根膜ルフィニ神経終末は生後発育をする機械受容器であり、NGF 遺伝子を欠損させると胎生致死となることから、自由神経終末と機械受容体の再生における NGF の役割については未だ未解明のままである。

一方、Aita ら<sup>32)</sup> はグリア細胞由来神経栄養因子 (glial-cell line derived neurotrophic factor; GDNF) が歯根膜ルフィニ神経終末に発現することを報告し、さらに我々は歯根膜ルフィニ神経終末の再生・発育中の GDNF の発現過程を検討した結果、GDNF が歯根膜ルフィニ神経終末の成熟過程に関与することが想像された(図6)<sup>33,34)</sup>。これら一連の研究結果は、歯根膜ルフィニ神経終末の再生・発生過程にはさまざまな神経栄養因子が時期依存的に作用することを示唆する。

### 謝 辞

これら一連の研究を遂行するにあたり多大な協力を得た新潟大学・大学院歯学総合研究科・口腔解剖学分野に所属した諸兄ならびに大学院生に感謝の意を表します。これら一連の研究は科学研究費補助金の補助(03454421, 05454488, 08457478, 12470382, 14370580, 16390522, 18390488, 20390464, 23390418)を受けた。

### 文 献

- 1) Gunji, T.: *Arch. Histol. Jpn.*, 45, 45-67 (1982)
- 2) Schroeder, H.E.: *The periodontium*, Springer-Verlag, Berlin-Hederberg-New York, 170-233 (1986)
- 3) Taylor, A.: *Neurophysiology of the Jaws and Teeth*, Macmillan Press, London (1990)
- 4) 前田健康: 脇田 稔, 前田健康, 山下靖雄, 明坂年隆 (編), *口腔組織・発生学*, 医歯薬出版, 東京, 235-248 (2006)
- 5) Maeda, T., Sodeyama, T., Hara, K. and Takano, Y.: *J. Periodontal Res.*, 29, 377-385 (1994)
- 6) Cash, R.M. and Linden, R.W.A.: *J. Physiol. (Lond.)*, 330, 439-447 (1982)
- 7) Maeda, T., Ochi, K., Nakakura-Ohshima, K., Youn, S.H. and Wakisaka, S.: *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 10, 307-327 (1999)
- 8) Kannari, K.: *Arch. Histol. Jpn.*, 53, 559-573 (1990)
- 9) Chambers, M.R., Andres, K.H., von Düring, M. and Iggo, A.: *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.*, 57, 417-445 (1972)

- 10) Byers, M.R.: *J. Comp. Neurol.*, 231, 500–518 (1985)
- 11) Maeda, T., Sato, O., Kobayashi, S., Iwanaga, T. and Fujita, T.: *Anat. Rec.*, 223, 95–103 (1989)
- 12) Maeda, T., Kannari, K., Sato, O., Kobayashi, S., Iwanaga, T. and Fujita, T.: *Anat. Rec.*, 228, 339–344 (1990)
- 13) Munger, B.L. and Ide, C.: *Arch. Histol. Cytol.*, 51, 1–34 (1988)
- 14) Iizuka, N., Suzuki, A., Nozawa-Inoue, K., Kawano, Y., Nandasena, B.G., Okiji, T. and Maeda, T.: *J. Anat.*, 214, 267–274 (2009).
- 15) Nandasena, B.G., Suzuki, A., Aita, M., Kawano, Y., Nozawa-Inoue, K. and Maeda, T.: *Brain Res.*, 1157, 32–40 (2007)
- 16) Saito, S., Suzuki, A., Nozawa-Inoue, K., Kawano, Y., Hoshino, M., Saito, C. and Maeda, T.: *Neurosci. Lett.*, 449, 195–200 (2009)
- 17) Hitomi, Y., Suzuki, A., Kawano, Y., Nozawa-Inoue, K., Inoue, M. and Maeda, T.: *Biomed. Res.*, 30, 113–119 (2009)
- 18) Rahman, F., Harada, F., Saito, I., Suzuki, A., Kawano, Y., Izumi, K., Nozawa-Inoue, K. and Maeda, T.: *Neurosci. Lett.*, 488, 173–177 (2011)
- 19) Nakakura-Ohshima, K., Maeda, T., Sato, O. and Takano, Y.: *Arch. Histol. Cytol.*, 56, 385–398 (1993)
- 20) Maeda, T., Sato, O., Kannari, K., Takagi, H. and Iwanaga, T.: *Arch. Histol. Cytol.*, 54, 339–348 (1991)
- 21) Kannari, K.: *Arch. Histol. Cytol.*, 53, 559–573 (1990)
- 22) Takahashi-Iwanaga, H., Maeda, T. and Abe, K.: *J. Comp. Neurol.*, 389, 177–184 (1997)
- 23) Moyers, R.E.: *Handbook of Orthodontics*, Year Book Medical Publishers Co., Chicago, 99–146 (1973)
- 24) Shi, L., Kodama, Y., Atsumi, Y., Honma, S. and Wakisaka, S.: *Arch. Histol. Cytol.*, 68, 289–299 (2005)
- 25) Wakisaka, S., Atsumi, Y., Youn, S.H. and Maeda, T.: *Arch. Histol. Cytol.*, 63, 91–113 (2000)
- 26) Byers, M.R.: *J. Neurocytol.*, 19, 779–789 (1990)
- 27) Atsumi, Y., Hayashi, S., Nakakura-Ohshima, K., Maeda, T., Kurisu, K. and Wakisaka, S.: *Arch. Histol. Cytol.*, 62, 435–440 (1999)
- 28) Harada, F., Hoshino, N., Hanada, K., Kawano, Y., Atsumi, Y., Wakisaka, S. and Maeda, T.: *Arch. Histol. Cytol.*, 66, 183–194 (2003)
- 29) Jabbar, S., Harada, F., Aita, M., Ohishi, M., Saito, I., Kawano, Y., Suzuki, A., Nozawa-Inoue, K. and Maeda T.: *J. Comp. Neurol.*, 501, 400–412 (2007)
- 30) Hoshino, N., Harada, F., Alkhamrah, B.A., Aita, M., Kawano, Y., Hanada, K. and Maeda, T.: *Anat. Rec.*, 274, 807–816 (2003)
- 31) Maruyama, Y., Harada, F., Jabbar, S., Saito, I., Aita, M., Kawano, Y., Suzuki, A., Nozawa-Inoue, K. and Maeda T.: *Arch. Histol. Cytol.*, 68, 267–288 (2005)
- 32) Aita, M., Kawano, Y. and Maeda, T.: *Neurosci. Lett.*, 400, 25–29 (2006)
- 33) Igarashi, Y., Aita, M., Suzuki, A., Nandasena, T., Kawano, Y., Nozawa-Inoue, K. and Maeda, T.: *Neurosci. Lett.*, 412, 222–226 (2007)
- 34) Ohishi, M., Harada, F., Rahman, F., Saito, I., Kawano, Y., Nozawa-Inoue K. and Maeda, T.: *Anat. Rec.*, 292, 1185–1191 (2009)