

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20557

研究課題名(和文) 進行性下顎頭吸収におけるADAMTS4発現に対する高分子量ヒアルロン酸の効果

研究課題名(英文) Effect of high molecular weight hyaluronan on ADAMTS4 expression in progressive mandibular condylar resorption

研究代表者

片岡 良浩 (KATAOKA, YOSHIHIRO)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：50714698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：今回ウサギの下顎骨を一次的に前方移動し下顎頭吸収の様態に関する解析を行った。実験動物はオスのウサギを使用し、下顎骨正中部に骨切りを行い片側を前方移動させ術後1週、2週、3週後に試料採取し、下顎頭前方部の形状をマイクロCTおよび病理組織学的に解析した。μCTにおいて術後2週、3週において下顎頭前面の骨吸収を確認した。病理組織学的検索においてTRAP染色では破骨細胞の発現はアドバンス後2週目が最も高く、3週目はほとんど認められなかった。関節軟骨の細胞外マトリックス破壊に関わるMMP3およびMMP13について免疫染色を行ったところ両者ともに術後1週で出現し術後2週目がピークであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国において難治性疾患の1つに挙げられる進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption: PCR)は骨格性下顎後退症に対して行う下顎骨延長術や下顎枝矢状分割術における下顎骨の前方移動などの顎矯正手術後に下顎頭が進行性に吸収する病態で、そのメカニズムについては明らかになっていないのが現状である。今回の研究成果はウサギの下顎骨を一次的に前方移動させた際の下顎頭に与える影響について解析したもので、CTで吸収を確認できるようになる以前に破骨細胞やMMPが発現していることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：In this study, the mandible of the rabbit was anteriorly moved forward to analyze the condition of resorption of the mandibular condyle. Samples were taken at 1 week, 2 weeks, and 3 weeks, and the shape of the anterior part of the mandibular condyle was analyzed by micro-CT and histopathological analysis. In the histopathological examination, TRAP staining showed the highest expression of osteoclasts in the second week after advancing, and almost none in the third week. Immunostaining for MMP3 and MMP13 involved in extracellular matrix destruction of articular cartilage. Both of them appeared 1 week after the operation and peaked at the 2nd week after the operation.

研究分野：口腔外科

キーワード：進行性下顎頭吸収 顎変形症 ウサギ MMP コラーゲンタイプ

1. 研究開始当初の背景

我が国において難治性疾患の1つに挙げられる進行性下顎頭吸収 (Progressive Condylar Resorption: PCR) は骨格性下顎後退症に対して行う下顎骨延長術や下顎枝矢状分割術における下顎骨の前方移動などの顎矯正手術後に下顎頭が進行性に吸収する病態をいい、術後の後戻りの原因の1つとなっているが、そのメカニズムについては明らかになっていないのが現状である。下顎頭の吸収には顎関節を構成する軟骨や滑膜にメカニカルストレスや炎症性変化などによる変性が生じていると考えられる。PCRは女性に多いとされており(男:女=1:9)特に上顎前突症における下顎の前方移動症例(10mm以上)や下顎を Counterclockwise rotation させた症例に多いとされている。患者年齢分布は10代、20代前半までに多く、また経口避妊薬を服用している女性に多い傾向にあり血中エストロゲン濃度との関連を示唆する報告もある。

2. 研究の目的

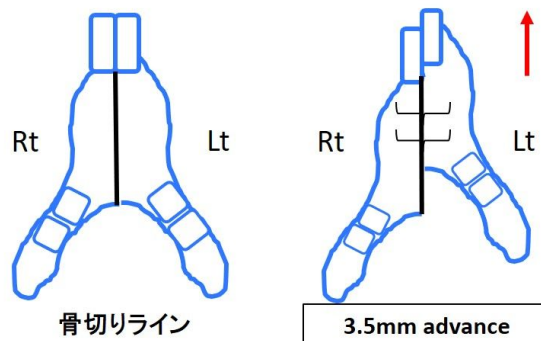
本研究の目的はウサギの下顎骨前方移動モデルでPCRが生じるのかどうかを検討することに加え、下顎頭の関節軟骨の吸収程度や軟骨破壊のマーカーである MMP の発現時期や発現時期について免疫組織化学的に解析を行うことである。

3. 研究の方法

実験材料: 生後4~6ヶ月、体重3.0~3.5kgの健全なオスのウサギ(日本白色腫)を使用する。動物飼育については東北大学動物実験施設において行われ、同施設の規定を遵守する。

実験方法: まずウサギに塩酸ケタミン60mg/kg筋注とペントバルビタールナトリウム0.35mg/kg緩徐静注による全身麻酔を施す。局所麻酔後に顎下部正中切開で両側下顎骨下縁を露出させ図1のように皮質骨骨切りを下顎骨中央部で行い左側を3.5mm前方移動しワイヤーで結紮し固定する。

図1 骨切りシエーマ



術後1週、2週、3週後に試料採取し下顎頭部の形状をマイクロCTにて確認する。採取した顎関節部をEDTA溶液にて3週間脱灰後MMP3, MMP13, Ⅲ型コラーゲン、Ⅹ型コラーゲン、TRAP染色について病理組織学的な検索を行う。

4. 研究成果

μCTにおいて術後2週、3週において下顎頭前面の骨吸収を確認した。病理組織学的検索においてTRAP染色では破骨細胞の発現はアドバンス後2週目が最も高く、3週目はほとんど認められなかった。関節軟骨の細胞外マトリックス破壊に関わるMMP3およびMMP13について免疫染色を行ったところ両者ともに術後1週で出現し術後2週目がピークであった。軟骨の細胞外基質であるⅢ型コラーゲンについては術後1週間で正常部分に比べ前方の領域で減少を認めた。ウサギの骨延長時と同様、下顎骨前方移動モデルにおいても、下顎頭の進行性吸収を確認した。免疫染色結果から術後1週間でMMP3および13が発現し軟骨破壊が開始され、術後2週でX線学的にも骨吸収が確認できるようになるまで進行すると考えられた。

図2 マイクロCT画像

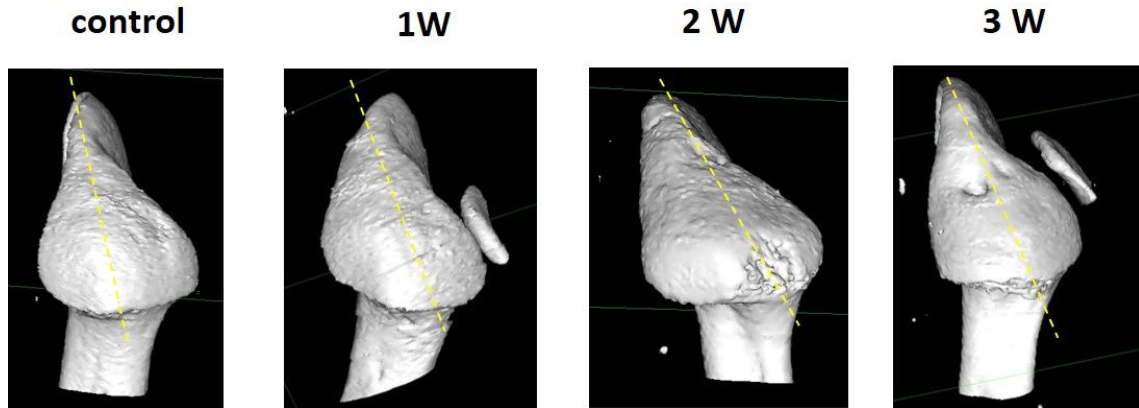
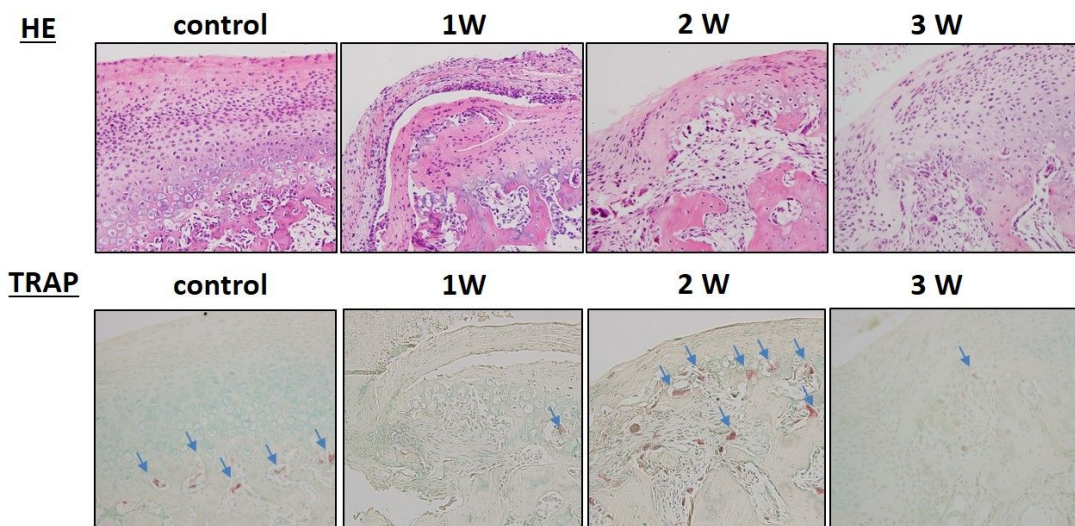
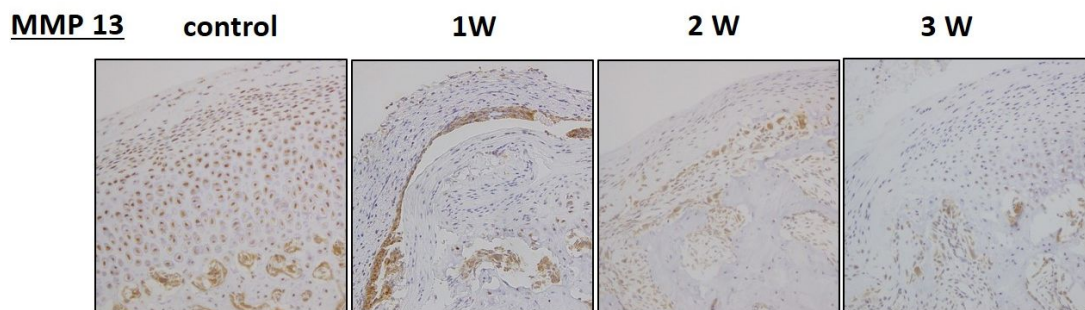
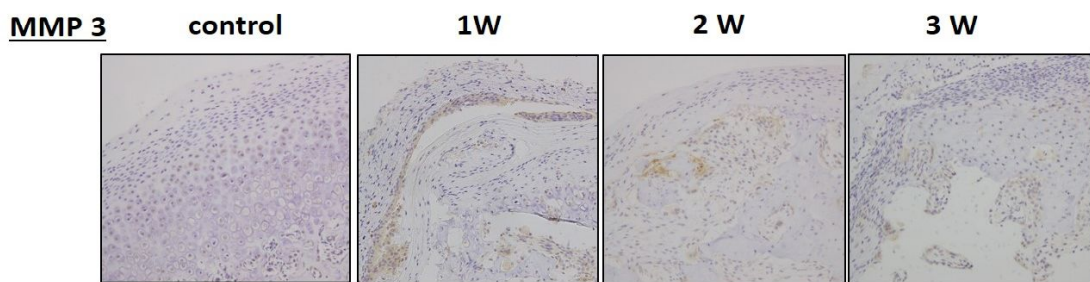


図3 病理組織画像



破骨細胞の発現(青↓)はアドバンス後2週目が最も高く、
3週目はほとんど認められなかった。



MMP3, 13の発現は術後1週目から発現し術後2週目がピークであった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 片岡良浩, 野上晋之介, 柳沢佑太, 小田島健二, 山内健介, 高橋 哲
2. 発表標題 ウサギ下顎骨前方移動モデルを用いた下顎頭吸収の様態に関する免疫組織学的検討
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----