

機関番号：21601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592100

研究課題名（和文） 顔面成長異常に対する下顎骨の成長制御に関する研究

研究課題名（英文） A study about the control of mandibular growth in the facial growth

研究代表者

梶川 明義（KAJIKAWA AKIYOSHI）

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70260495

研究成果の概要（和文）：下顎骨成長を制御する方法を求め、われわれが開発した『近交系同週齢ラット下顎骨移植モデル』を用いて実験を行った。下顎頭部を皮下に移植し、力学的影響のない状態に置くと、下顎頭軟骨は軟骨性骨形成を止め、骨化や線維化により成長を止めてしまうが、肩鎖関節部に移植すると、正常状態以下だが成長が持続する傾向が見られた。このことは、力刺激が下顎の成長に必須で、持続的力刺激が顔面の成長促進に役立つことを示唆している。

研究成果の概要（英文）：This is a study about the control of mandibular growth using a vascularized mandibular heterotopic transplant model. We histologically observed the condylar cartilage had disappeared by 14 days after subcutaneous transplantation without external and dynamic stress. However, the mandibular condyle grafted into the acromioclavicular joint showed the keep of the condylar cartilage growth. This result indicates the external and dynamic stress affects the maintenance of the orderly condylar cartilage growth of the mandibular condyle. The dynamic stress is important for control of the mandibular growth.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 2009年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2010年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・形成外科学

キーワード：顎発育、下顎骨成長、成長制御

1. 研究開始当初の背景

形成外科では、先天性あるいは後天性の顔面骨の成長異常である半側顔面形成不全症や、小顎症、下顎前突症などが治療対象となる。これらの治療では、骨切り術や骨移植術、骨延長器を用いた骨延長法などが行われてきたが、これらの外科的治療法では、侵襲が大きい割に、バランスのとれた治療を行うのが難しかった。そこで、もうひとつの治療法として、下顎骨の成長を促進、あるいは抑制することが考えられる。しかし、そのためには下顎骨の成長のメカニズムを知る必要があるが、下顎骨の成長の中心的役割を果たす下顎頭部における軟骨性骨形成の制御機構に関して、解明されていない部分が多かった。そこで、この成長制御機構を解明し、下顎頭部の成長を促進あるいは抑制する方法の開発が求められる。

これまででも、下顎頭を中心とする顎発育に関する研究は、国内外で多数見られたが、*in vitro* のものは培養環境の生体との違いが問題であり、また *in vivo* のものも下顎頭を単に皮下や脳内に移植するなど、血行動態の変化や移植組織周囲の環境変化に問題があり、なかなか信頼できる結果が得られていなかった。

2. 研究の目的

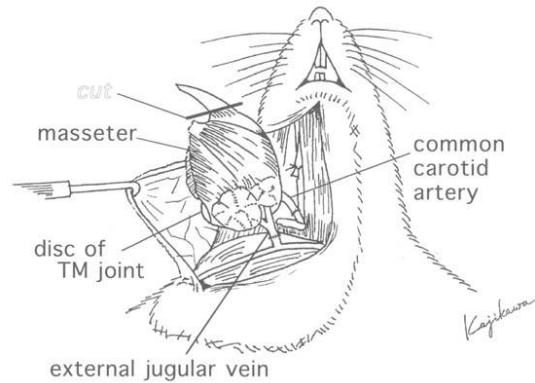
われわれは、これまでの実験モデルの問題を解決するため、新しい実験モデルとして、マイクロサージャリーを用いて下顎組織移植を行って作製する生体内非咀嚼下顎骨観察モデルである、『近交系同週齢ラット下顎骨移植モデル』を開発した。本モデルは2頭の同週齢近交系ラット間で、顕微鏡下血管吻合による下顎骨移植を行い、周囲組織環境を通常状態に保ちながら、咀嚼筋群や顎関節運動といった機能的因子を排除した下顎頭の成長を観察することができる。本研究では、このモデルを用いて下顎頭部に種々の条件を加えた移植を行い、下顎頭軟骨の軟骨性骨形成による成長を制御する方法を見つけ出すことを目的とする。そして、下顎頭部の成長を制御することにより、顔面骨の成長障害や顔面変形の治療法の開発につなげたいと考える。

3. 研究の方法

(1) 『近交系同週齢ラット下顎骨移植モデル』の作製法

本モデル作成は6週齢のルイスラットを2頭1組として使い、ペントバルビタールの腹

腔内投与による麻酔下に行った。まず麻酔下に、donor rat から右総頸動脈と外頸静脈を血管茎とする右下顎骨を、周囲組織を含めて graft として挙上する。疎血時間を短くするため、graft は donor rat につないだままにしておく。次に、麻酔下に recipient rat の右総頸動脈と外頸静脈を剥離して準備する。ここで、donor rat から血管を離断して graft



を採取し、直ちに recipient rat の右総頸動脈、外頸静脈に顕微鏡下に血管吻合を行って、頸部皮下に移植する。

(2) 移植から1週間と2週間後、graft と recipient の下顎頭 (control) を採取し、固定、脱灰、HE染色を行い、組織形態学的に観察する。

(3) graft に種々の因子を付加する。

移植する下顎頭部に、種々の条件を加え、変化を観察する。

① 筋肉内移植群

graft の下顎頭部を後頸筋群内に埋入、固定して移植し、ラットの頸部筋肉の日常運動による圧迫によって、下顎頭軟骨の成長がどのように変化するかを観察する。

② ゴムによる圧迫

graft を移植する前に、種々の強さのゴム輪を下顎頭部に装着して圧迫を加え、この持続的圧迫によって、下顎頭軟骨の成長がどのように変化するかを観察する。

③ 関節部移植

graft の下顎頭部を、recipient rat の離断した肩鎖関節内に固定し、肩の運動による刺激によって、下顎頭軟骨の成長がどのように変化するかを観察する。

4. 研究成果

(1) 筋肉内移植

筋肉内に移植した下顎頭軟骨は、標本採取時に筋肉内に固定されたままになっていたが、下顎を皮下に移植した場合と同様に、移植後1週間で下顎頭軟骨内に膜性骨化によると考えられる骨形成と線維組織の増加が認められた。この変化は2週間後にはさらに進行し、軟骨細胞はほぼ消失し、骨と線維組織によって置き換わっていた。したがって筋肉内移植では、下顎頭部の軟骨性骨形成は維持されず、成長が停止すると考えられた。

(2) ゴムによる圧迫

ゴムによる圧迫は、圧力が弱い場合は、皮下に移植した場合と同様に、移植後1週間で下顎頭軟骨内に膜性骨化と線維化が進行し、2週間までに軟骨細胞はほぼ消失し、骨と線維組織によって置換され、成長が停止したと考えられた。

一方、圧力が強い場合は、移植後1週間で圧迫を受けた軟骨中心部に、急激な軟骨組織の壊死を認め、強い線維化が認められた。これは、ゴムによる持続的圧迫により、下顎頭軟骨で組織壊死が起こったと考えられ、強い持続的圧迫では、下顎頭部での軟骨性骨形成は維持されないと考えられた。

(3) 肩鎖関節部移植

肩鎖関節内に移植した下顎頭では、軟骨の一部で移植後、部分的に増殖層、移行層、肥大層の軟骨細胞の重層化が促進し、分化・増殖の秩序の乱れが見られたものの、移植後2週間まで軟骨細胞の配列が保たれた。軟骨細胞の保たれた部分は、主に肩鎖関節内で関節運動による圧迫刺激を受ける部分で、ラットの日常運動により、移植下顎頭部が断続的な圧迫刺激を受け、軟骨性骨形成が維持されていると考えられた。

以上の結果より、下顎頭における軟骨性骨形成は、筋肉運動や弱いゴムの圧迫などでは、皮下移植と同様に、外的力学的ストレスのない状態に置かれ、軟骨性骨形成が維持されず、骨化や線維化が進むと考えられた。一方、強いゴムによる圧力は、適度な外的力学的ストレスとは成りえず、軟骨内の代謝を阻害し、壊死へと導くと考えられた。

これらに対し、肩鎖関節部に移植した下顎頭部で軟骨性骨形成が、ある程度維持されたということは、下顎頭は、顎関節内に置かれなくても、顎関節運動に代わる断続的で適度な圧迫を加えることで、軟骨性骨形成が維持されると考えられた。つまり、下顎頭軟骨の軟骨性骨形成の維持には、外的力学的ストレスが重要な役割を果たしているということである。

本実験結果は噛むことの顎発育に対する

重要性をあらためて示唆している。これは、近年、柔らかいものを好んで食べるようになった子どもの歯並びが悪く、その原因が子どもの顎発育が不良となり、歯の収まるスペースが減ったためと言われることに合致する。実際に、柔らかいものを多く食べる最近の子どもの下顎の成長は、以前より低下している。本実験結果から、劣成長の下顎の下顎頭部に断続的な力学的ストレスを加えることで、下顎の成長を促すことができる可能性があると考えられる。つまり、発育不良の下顎を持つ患者に、良く噛む習慣を指導することの重要性を示唆している。また、通常の咀嚼運動以外でも、下顎に断続的に適度な力学的ストレスを加えることで、下顎頭部の軟骨性骨形成を促進し、下顎の発育を促すことができるのではないかと考えられる。

しかしその一方で、ゴムによる圧迫の実験結果からは、過度なストレスを加えると、下顎頭軟骨そのものに、大きな障害を与える危険性が示唆された。強過ぎる圧迫を加えることで、逆に下顎の成長能を破壊してしまう恐れがある。下顎頭の軟骨性骨形成能の促進には、外的力学的ストレスが必要だが、強さには十分注意する必要があると言える。

今回の実験結果から、小顎症の患者に対し、下顎頭部に適度な断続的ストレスを加えて、成長促進を図る方法を模索したいと考えている。片側に選択的に断続的な力学的ストレスを加えることで、片側の顔面成長を促し、半側顔面形成不全症の治療も可能になるのではないかと考えている。さらに、これらの方法を発展させることで、失われた顔面の再生医療においても、新たな治療法を模索したいと考えている。

今後は、外的力学的ストレスに加え、現在実験中の TGF β 投与の効果を確認し、選択的に局所に効果的なストレスを加えられる装置と治療法を考案し、顔面の成長をコントロールする方法の発見を目指したいと考えている。

動物実験にあたっては、福島県立医科大学内の倫理委員会の承認を得て実施した。

本研究結果は、顔面骨再建に関する発表の中で一部紹介し、今後、データをまとめて基礎研究に関する学会で発表を予定している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計2件)

① 梶川明義、上田和毅、顔面の広範囲欠損再建後の整容的2次再建法、頭蓋顎顔面外科学

会、平成 20 年 10 月 17 日、盛岡

②梶川明義、上田和毅、顔面の 3 次元的組織
欠損の整容的再建、頭蓋顎顔面外科学会、平
成 22 年 10 月 28 日、京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梶川 明義 (KAJIKAWA AKIYOSHI)
福島県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：70260495

(2) 研究分担者

大河内 裕美 (OKOUCHI HIROMI)
福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：20457790

(3) 連携研究者

望月靖史 (MOCHIZUKI YASUSHI)
福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：20595524