

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10163

研究課題名(和文) 特発性下顎頭吸収における骨・軟骨破壊機構とMCP-1の関連性の解明

研究課題名(英文) Investigation of relationship between MCP-1 and osteochondral destruction mechanism in idiopathic condylar resorption

研究代表者

岩浅 亮彦 (IWASA, Akihiko)

徳島大学・病院・診療支援医師

研究者番号：90746025

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)：生後早期のマウスに過開口を行うことでICRモデルマウスを作成し下顎頭を抽出し、マイクロCT撮影を行うことで、表面性状の粗造化がみられ、骨密度(BV/TV)、骨梁幅(Tb. Th)、骨梁数(Tb. N)の減少を示す可能性が考えられた。臨床統計学的研究成果として、ICR患者下顎頭での形態計測学的解析を行ったところ、ICR患者では下顎頭近遠心幅径(Condylar width)、下顎頭高径(Condylar height)、下顎頭長軸角(Condylar axial angle)において有意に小さな値を示し、CT画像を用いた下顎頭の形態計測学的解析が、ICRの鑑別診断の一助となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、マウス顎関節におけるエストロゲン低産生が炎症状態を引き起こし、顎関節部での骨・軟骨破壊に及ぼす影響を検討した報告はほとんどない。これは、顎関節の構造が複雑で、エストロゲンだけではなく、多くの因子が顎関節症に関与している事が一因である。

本研究では、ArKOマウスに早期にメカニカルストレスを与えることでICRモデルマウスを確立し、エストロゲン低産生によって増加したMCP-1を主体とした炎症状態が顎関節の骨・軟骨破壊に関与していることを明らかにするといった革新的な挑戦であり、ICRの病態解明、診断・治療方法の確立の一助となる重要な研究であり、その社会的意義は高いと考えている。

研究成果の概要(英文)：ICR model mice were created by hyperopening early matrimony, and the condylars were extracted. Micro-CT imaging of the condylars revealed coarseness of the surface texture, and bone density (BV/TV) and trabeculae width (Tb. Th), trabecular number (Tb. N) was considered to be a decrease.

As a result of clinical statistical study, when morphometric analysis was performed on the condylar of ICR patients, significantly small values were shown in the condylar width, condylar height, and condylar axial angle in ICR patients. It was suggested that it may help in the differential diagnosis of ICR.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：特発性下顎頭吸収

## 1. 研究開始当初の背景

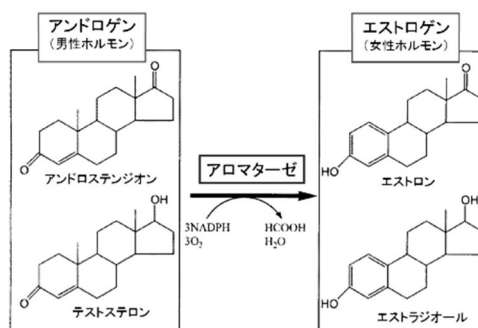
特発性下顎頭吸収 (Idiopathic Condylar Resorption: ICR) は、進行性下顎頭吸収 (Progressive Condylar Resorption: PCR) とも言われ、国が指定する難病のひとつで、進行性の下顎頭吸収による形態変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と定義され、下顎枝高径の短縮・下顎後退などにより、前歯部開咬などを呈する病態であり、患者のクオリティオブライフ (QOL) を著しく低下させる。

しかしながら、経時的に開咬が悪化していくことから、矯正歯科臨床においても矯正治療の開始時期などの判断が難しく、また矯正治療のみでの咬合の回復が困難な症例も少なくない。

平成 21 年度に国が行った調査によると、ICR 患者における性差は男：女 = 1 : 10 であり、日本国内に最低でも 1000 人以上の患者の存在が示唆され、患者年齢分布は、合併疾患もなく特発的な 10 代、20 代を中心とする若年例と、50 代以降の自己免疫疾患併発例との概ね二相性の分布を示したと報告されている。

ICR の原因は明らかとなっていないが、年齢や基礎疾患などの状態や、下顎頭にかかる異常な圧迫、牽引力などが要因とされている。また若年者の例では当初より低形成の例も報告されており、種々の症状が混在している可能性もあるが、血液検査において血中エストロゲン濃度との関連を示唆する報告や、典型的骨粗鬆症のマーカーが高値を示しており、骨軟骨代謝異常の傾向が見られたという報告もあるが、様々な診断基準が混在しており、画一的な診断基準の策定が望まれる。

そこで、研究代表者は、エストロゲン合成に必要なステロイド代謝酵素であるアロマターゼが欠損し、ヒトでのエストロゲン産生能の低下した状態が再現されたアロマターゼ遺伝子欠損 (ArKO) マウスに対して、早期に介入して過開口させることで顎関節にメカニカルストレスを加え下顎頭の吸収を誘導し、ICR モデルマウスを作製したいと考えた。



本研究課題開始以前の研究で、ArKO マウスではエストロゲン減少により、腹部内臓脂肪が増加した肥満状態を呈し、単球の走化性因子である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の産生亢進によって、肥満脂肪組織への炎症性 M1 マクロファージの浸潤を誘導し、炎症状態を惹起していること、血中の MCP-1 濃度だけでなく、涙腺および唾液腺においても MCP-1 の発現が亢進し、シェーグレン症候群類似の涙腺炎および唾液腺炎の発症・増悪に MCP-1 が関与していることを明らかにしており (Iwasa et al. *Am J Pathol* 185(1):2015)、ICR の発症・増悪に関しても、アロマターゼ欠損によるエストロゲン低産生状態および、それによる MCP-1 の発現亢進が、顎関節部の骨・軟骨破壊に影響を及ぼしている可能性が疑われた。

さらに、過去において明確な ICR モデルマウスとして認められたものは存在しないが、先天的にエストロゲン産生が低下した ArKO マウスに対して、早期にメカニカルストレスを加えることで 10 代や 20 代の若年性でみられる ICR に類似した下顎

頭吸収を再現でき、エストロゲンと MCP-1 の影響についても明らかにできるのではないかと考え、研究を開始した。

## 2. 研究の目的

- (1) ArKOマウスに早期にメカニカルストレスを与えることでICRが発症するのかの検証
- (2) 実際のヒトでのCT画像を用いてICR患者下顎頭形態の特徴の解明

## 3. 研究の方法

### (1) ICR モデルマウスの作製と形態計測学的解析

若齢期の ArKO マウスを一定期間過開口させることで、顎関節に過剰なメカニカルストレスを与え、ICR モデルマウスの作製を行い、下顎頭を摘出し、マイクロ CT 撮影を行い、下顎頭における骨棘形成や表面性状の粗造化を観察するとともに、骨形態計測として骨密度 (BV/TV)、骨梁幅 (Tb. Th)、骨梁数 (Tb. N) 等の解析を行った。

### (2) ICR 患者下顎頭を用いた形態計測学的解析

徳島大学矯正歯科を受診した患者のうち、CT 画像にて ICR と診断された患者を抽出し、一般的な顎関節症を有する患者を対照群として、下顎頭の形態計測学的解析を行った。計測項目としては、下顎頭近遠心幅径 (Condylar width)、下顎頭前後径 (Condylar length)、下顎頭高径 (Condylar height)、下顎頭長軸角 (Condylar axial angle) を計測した。

## 4. 研究成果

### (1) ICR モデルマウスの作製と形態計測学的解析

生後早期の ArKO マウスに過開口を行うことで ICR モデルマウスを作成し、下顎頭を抽出し、マイクロ CT 撮影を行うことで、表面性状の粗造化がみられ、骨密度 (BV/TV)、骨梁幅 (Tb. Th)、骨梁数 (Tb. N) の減少を示す可能性が考えられた。

今後は ICR モデルマウスから採取した下顎頭を用いて切片を作製し、HE 染色、サフラニン O 染色、TRAP 染色を行い、下顎頭軟骨層の様相の変化、ならびに TRAP 陽性破骨細胞数や MCP-1 を主体とした炎症関連因子等についての病理組織学的解析や、炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカインの遺伝子発現量についても、リアルタイム PCR 法を用いて解析するとともに、これらの炎症関連因子のタンパクレベルでの発現についても解析を行い、本来の研究の主体的検討項目である MCP-1 を中心とした炎症病態の解析を行っていく必要があると考えている。

### (2) ICR 患者下顎頭を用いた形態計測学的解析

基礎研究と並行して行っていた臨床統計学的研究結果として、ヒト下顎頭での ICR 患者の形態計測学的解析を行ったところ、対照群である一般的な顎関節症を有する患者と比較して、ICR 患者では下顎頭近遠心幅径 (Condylar width)、下顎頭高径 (Condylar height)、下顎頭長軸角 (Condylar axial angle) において有意に小さな値を示し、CT 画像を用いた下顎頭の形態計測学的解析が、ICR とその他の下顎頭変形性疾患との、鑑別診断の一助となる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 篠原 丈裕、岩浅 亮彦、栗林 恭子、坂巻 拓馬、田中 栄二	4. 巻 35
2. 論文標題 過大なボステリアディスクレパンシーと前歯部の反対咬合を伴う骨格性 級叢生の一治験例	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Oral Health and Biosciences	6. 最初と最後の頁 94 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20738/johb.35.2_94	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hutami Islamy Rahma, Izawa Takashi, Khurel Ochir Tsendsuren, Sakamaki Takuma, Iwasa Akihiko, Tomita Shuhei, Tanaka Eiji	4. 巻 28
2. 論文標題 HIF-1 controls palatal wound healing by regulating macrophage motility via S1P/S1P1 signaling axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 1157 ~ 1169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13856	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sakamaki Takuma, Watanabe Keiichiro, Iwasa Akihiko, Deguchi Toru, Horiuchi Shinya, Tanaka Eiji	4. 巻 12
2. 論文標題 Thread shape, cortical bone thickness, and magnitude and distribution of stress caused by the loading of orthodontic miniscrews: finite element analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12367 ~ 12367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-16662-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Iwasa Akihiko, Tanaka Eiji	4. 巻 11
2. 論文標題 Signs, Symptoms, and Morphological Features of Idiopathic Condylar Resorption in Orthodontic Patients: A Survey-Based Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1552 ~ 1552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11061552	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩浅亮彦
2. 発表標題 特発性下顎頭吸収を呈する患者下顎頭の形態学的特徴とその鑑別診断の提案
3. 学会等名 第66回中・四国矯正歯科学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩浅亮彦、比嘉佳基、中上絵美子、吉永薫、清水宗、松木佑太、谷本幸多朗、渡邊佳一郎、日浅雅博、堀内信也、田中栄二
2. 発表標題 特発性下顎頭吸収を呈する矯正患者の下顎頭の形態学的特徴
3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩浅亮彦、比嘉佳基、中上絵美子、清水宗、中村竜也、藤原慎視、堀内信也、田中栄二
2. 発表標題 上顎埋伏犬歯に対して開窓牽引を行った叢生症例－長期保定観察例－
3. 学会等名 第65回中・四国矯正歯科学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩浅亮彦、渡邊佳一郎、伊藤彩実、塩屋園玲子、坂巻拓馬、比嘉佳基、小笠原直子、堀内信也、田中栄二
2. 発表標題 Hemifacial microsomiaに対して矯正歯科単独で緊密な咬合を獲得した3症例
3. 学会等名 第64回中四国矯正歯科学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂巻拓馬、岩浅亮彦、小笠原直子、加納史也、山本朗仁、田中栄二
2. 発表標題 変形性顎関節症に対する低出力超音波パルス照射の治療効果
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊佳一郎、平井雄三、岩浅亮彦、日浅雅博、Kim Do-gyoon、出口徹、田中栄二
2. 発表標題 新しいネジ山形状を有する歯科矯正用アンカースクリューの機械的安定性に関する研究
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊佳一郎、荒井大志、篠原丈裕、岩浅亮彦、田中栄二
2. 発表標題 歯科矯正用アンカースクリューで咬合再構築を行った全顎的缺状咬合と過蓋咬合を伴う重度歯槽性上顎前突症例
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------