

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17085

研究課題名（和文）ラット下顎骨延長モデルを用いた進行性下顎頭吸収の予防・治療法の検討

研究課題名（英文）A study of prevention and treatment of progressive condylar resorption using a rat mandibular bone distraction model.

研究代表者

須田 大亮（Suda, Daisuke）

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：20806137

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）：進行性顎頭吸収（PCR）とは、顎矯正手術後に下顎頭の骨が吸収されてしまう疾患のことである。我々はこれまでにラット下顎骨延長モデルを用いて下顎頭に機械的負荷をかける実験を行ってきた。今回我々は副甲状腺ホルモン（PTH）製剤がPCRの予防や治療に有効かどうかを探る実験を行った。PCRは女性ホルモンとの関連が報告されていることから、卵巣摘出（OVX）ラットを用いて実験を行った。下顎骨延長により下顎頭に負荷をかけたOVXラットの下顎頭の骨欠損長を測定したところ、PTH非投与群では1091  $\mu\text{m}$ であったのに対し、PTH投与群では714  $\mu\text{m}$ と投与群の方が骨欠損長が小さかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の実験の結果で副甲状腺ホルモン（PTH）製剤が、進行性下顎頭吸収（PCR）の予防・治療法として有用である可能性を示すことができました。今後のPCRの予防・治療法開発の一助になったものと考えます。

研究成果の概要（英文）：Progressive condylar resorption (PCR) refers to a disease in which the bone of the mandibular condyle is resorbed after orthognathic surgery. We have previously conducted experiments in which mechanical load was applied to the mandibular condyle using a rat mandibular traction model. In this study, we investigated the effect of parathyroid hormone (PTH) on the prevention and treatment of PCR. Because PCR has been reported to be related to female hormones, we conducted experiments using ovariectomized (OVX) rats. When the length of the mandibular condyle bone defect in OVX rats was measured after load was applied to the mandibular condyle by mandibular traction, the bone defect length was 1091  $\mu\text{m}$  in the non-PTH-administered group, whereas it was smaller at 714  $\mu\text{m}$  in the PTH-administered group.

研究分野：ライフサイエンス 外科系歯学

キーワード：進行性下顎頭吸収（PCR） 下顎骨延長モデルラット 卵巣摘出（OVX）ラット

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

顎変形症に対する外科的矯正手術後の患者にしばしばみられる、進行性下顎頭吸収 (Progressive condylar resorption : PCR) の発症メカニズムはいまだに明らかにされていない部分があり、また、予防法・治療法は未だ確立されていない。われわれはこれまでに PCR の発症メカニズムや治療法開発のため、ラット下顎骨延長モデルを用いて実験行ってきた。

当分野で開発したラット下顎骨延長モデルは下顎骨延長術を行うことで下顎頭に力学的負荷が加わり、下顎頭の骨やその周囲の組織の変化を見ることができる。実験を行うことで PCR の発症には下顎頭の骨の骨質の低下も関連していることを指摘することができた。

今回、下顎骨延長モデルに骨粗鬆症を発症させた OVX ラットを用いて実験を行い PCR 発症メカニズムへの理解を深めることとした。また、予防法、治療法の候補である間葉系幹細胞培養上清や PTH 製剤、エストロゲン製剤の効果があるか実験を検討していた。

### 2. 研究の目的

PCR は顎変形症に対する外科的矯正手術後の患者にしばしばみられる異常な下顎頭吸収で、外科的矯正手術の後戻りの原因の一つとされているが、その効果的な治療法はいまだに確立されていない。申請者はこれまでにラット下顎骨延長モデルを用いた動物実験で下顎頭吸収を再現し、力学的負荷が PCR に大きく関わっていること、下顎頭の骨質の低下が吸収の増大に関連することを明らかにした。

間葉系幹細胞の培養上清を用いた実験を行ったところ MSC-CM が PCR の予防・治療に有用である可能性が示された。しかしながら PCR の発症機序はいまだ不明な点が多く、さらなる研究が必要である。

本研究で申請者はラット下顎骨延長モデルにおける一連の事象を、「下顎頭軟骨」「骨リモデリング」「下顎頭吸収」のそれぞれに着目して、PCR の治療法を模索する。今回われわれは骨粗鬆症治療薬である副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤とラット下顎骨延長モデルを用いて下顎頭へ及ぼす影響を検討した。

### 3. 研究の方法

PCR は女性に多く性ホルモン等の関連が報告されているため、卵巣摘出 (OVX) ラットを使用した。卵巣摘出術は6週齢の Wistar 系雌性ラットに麻酔を施し、腹臥させた状態とする。肋骨及び背骨からそれぞれ約 1 cm 離れた箇所を 1 cm にわたり切開し、腎臓までアプローチした後その直下の卵巣を結紮・切除する。術後の体重増加があるかをみて卵巣摘出の成否を確認する。

下顎骨延長術はラットが 10 週齢時に行った。

骨延長装置は、チタンマイクロスクリューと矯正用エクステンションプレートを用いて自作したものを用いた。麻酔後に右側顎下部に切開を加え、下顎骨を露出させる。下顎骨に延長装置を装着し、下顎骨体部においてダイヤモンドディスクを用いて皮質骨全周にわたる骨切りを行い、骨折させ創を縫合した。5 日後より延長を開始し、1 回 0.175mm の牽引延長を 1 日 2 回施行し、10 日間かけて合計 3.5mm の牽引延長を行った。

延長終了後、1 週間後、または 3 週間後を目安に安楽死処置を行い、下顎頭のデータ採取を行う下顎骨延長群のみの Sham 群、卵巣摘出した OVX 群、PTH 製剤を投与した PTH 群、OVX + PTH 製剤を併用した OVX + PTH 群に分けて比較した。PTH 製剤は 60  $\mu$ g/kg で週に 3 回、5 週間の投与を行った。

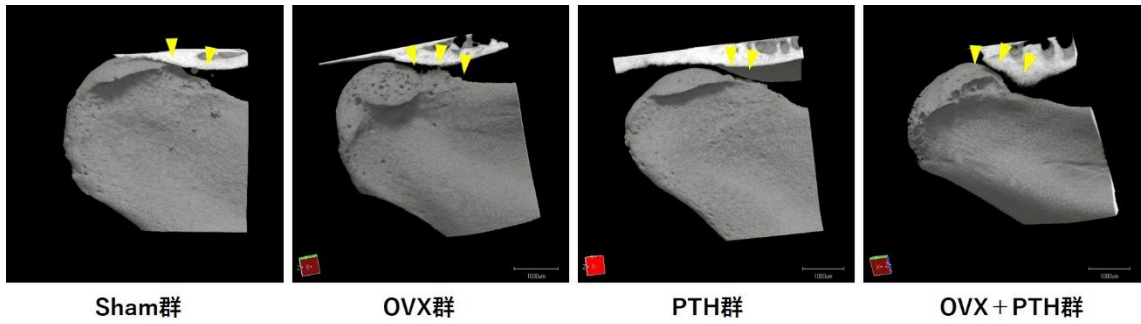
ラットの下顎頭は、生体マイクロ CT を用いて経時的な形態変化を観察した。形態の評価は過去に申請者が行った骨欠損の長さを計測する方法や、基準面を設定して抽出した下顎頭の体積の比較を、解析ソフトを用いて行う。骨微細構造の評価は安楽死後により精密なマイクロ CT 撮影を行って分析し評価した。下顎頭は  $\mu$ CT で撮影を行い骨吸収の様相と外側稜における骨欠損の長さを計測して比較した。骨密度と骨梁構造も解析し比較した。

### 4. 研究成果

2023 年度までに各群 n = 6 になるまで上記の実験を行った。各群のマイクロ CT データより形態学的計測を行ったところ、下顎頭の骨欠損の長さの平均値は、Sham 群 : 720  $\mu$ m、OVX 群 : 1091  $\mu$ m、PTH 群 : 393  $\mu$ m、OVX+PTH 群 : 714  $\mu$ m だった。SHAM 群と PTH 群の比較より、PTH が骨欠損を抑制していることが考えられた。Sham 群と OVX 群の比較より、性ホルモンの不足が下顎頭の骨欠損を増大させる可能性が示唆された。OVX 群と OVX+PTH 群の比較より、OVX を施したラットに対しても PTH 製剤は骨欠損を抑制する効果があることが考えられた。

統計学的分析はまだであるが、OVX 群の下顎頭の骨密度は Sham 群に比較して減少している傾向にあった。PTH 群は Sham 群と骨密度がほぼ同じだったが骨梁の数が増加し細くなる傾向があった。OVX+PTH 群の骨密度は OVX 群に比較し増加する傾向にあった。

上記の実験結果より、PTH 製剤は骨密度や骨微細構造に影響を与えて、下顎頭の骨欠損を抑制する効果を有していることが明らかとなった。ラットの下顎骨吸収に対して PTH 製剤が骨吸収抑制する効果が示されたため、PTH 製剤がヒトにおける PCR の予防・治療に有用である可能性があることを示した。



図：各群のラット下顎頭のμCT像（矢頭に骨欠損があった）

2023年度までに上記の成果が得られた。今後得られた試料をもとにさらに詳細な形態学的計測・分析を行う予定である。また、組織学的な観察・分析も行い、得られたデータで学会発表、論文投稿を行う予定である。

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 笠原公輝 須田大亮 竹内涼子 齋藤直朗 船山昭典 小林正治
2. 発表標題 ラット下顎骨延長モデルにおける副甲状腺ホルモン間歇投与の下顎頭吸収抑制効果
3. 学会等名 第69会公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2024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
---------	---------