

令和 元年 5 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20434

研究課題名(和文)エストロゲンと炎症性サイトカインからみた進行性下顎頭吸収の病態解明

研究課題名(英文)Elucidation of pathological mechanism of progressive condylar resorption from the point of view of estrogen and inflammatory cytokine

研究代表者

野上 晋之介(NOGAMI, Shinnosuke)

東北大学・歯学研究科・助教

研究者番号：70573575

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文): 卵巣摘出した家兎を用いた下顎頭吸収モデルの作製を初年度に行い、卵巣を摘出していない家兎の下顎頭の吸収の程度を比較した。さらに下顎頭に対してメカニカルストレスを与えた後に待機期間を設け、待機期間1週、2週、4週のそれぞれの期間で比較を行なった。卵巣を摘出した家兎の下顎頭では明らかに吸収量が多く、その範囲も大きかった。しかしながら、卵巣を摘出した家兎で待機期間別に比較したところ、2週目をピークとして4週目の下顎頭の吸収量は減少傾向であった。このことから、エストロゲンが下顎頭吸収に関与することが示唆されるも、修復機構は正常に働いていることが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、我が国において難治性疾患の一つに挙げられる、進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption:PCR)の病態解明を目的としている。実際に臨床で経験したPCR症例は顎関節症の既往があり、さらに低容量ピルの服用をしている女性に多く見られた。顎関節症では復位を伴わない関節円板の前方転位症例がほとんどだった。エストロゲンが下顎頭吸収に関与することは本研究の結果より明らかとなったが、骨代謝の修復機構も働いており、進行性下顎頭吸収の原因は下顎頭に対する過度なメカニカルストレスやエストロゲン以外にも関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文): We compared condylar resorption between ovariectomized and non-ovariectomized rabbits. These rabbit's TMJs were under mechanical stress. The rabbits were allocated into three groups and were sacrificed at 1 week, 2 weeks, and 4 weeks. Scores for the area of bone resorption were higher in the ovariectomized group than in non-ovariectomized group. Moreover, scores for the depth of bone resorption were higher in ovariectomized group than those in non-ovariectomized group. For the depth and area in 2 weeks, the largest amount of bone resorption was observed in the ovariectomized group. There were substantially more cells that were positive for tartrate-resistant acid phosphatase in the ovariectomized group than in non-ovariectomized group. These results suggested that estrogen may be related to condylar resorption and repairing mechanism of bone metabolism in TMJs with ovariectomized rabbits was normal.

研究分野：口腔外科

キーワード：進行性下顎頭吸収 顎関節 下顎後退症 炎症性サイトカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

顎顔面領域における顎矯正手術は、顎骨の発育障害を伴う種々の先天性疾患、発育異常、腫瘍切除後の顎骨再建などに幅広く適用される。骨格性下顎後退症に対して行う顎矯正手術の有用性に関する多くの報告がある一方で、Arnett は顎矯正手術後の進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption:PCR)を初めて報告した。本邦においては発症頻度は 62.5%と、欧米と比較しても高い発症頻度で報告されている。現在、リウマチ性関節炎や全身エリテマトーデスなどの全身疾患との関わりや、下顎骨の前・後方移動に伴う下顎頭への負担過重や一時的な血流不足、さらに女性に好発することから性ホルモンとの関連性が指摘されている。

本研究は、我が国において難治性疾患の一つに挙げられる、PCR の病態解明を目的とした。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といった顎矯正手術後に下顎頭が進行性に吸収する病態をいい、手術後の後戻りの原因の一つとなっている。国内外で PCR の原因解明を目的とした基礎研究はなく、日常の臨床において対処法がないのが現状である。実際に臨床で経験した PCR 症例は顎関節症の既往があり、さらに低容量ピルの服用をしている女性に多く見られた (Table.1; **Nogami et al. CRANIO 35(4),250, 2017**)。また顎関節症では復位を伴わない関節円板の前方転位症例がほとんどだった (Table.2; **Nogami et al. CRANIO 35(4),250, 2017**)。

	PCR (n=8)	Non-PCR (n=18)	P values
Mean (SD) of extent of advancement (mm)	11.4 (2.4)	4.0 (1.8)	$P < 0.05$
TMD medical treatment history	4 (50.0%)	8 (44.4%)	$P = 0.79$
Mean (SD) of age at onset of TMD (year)	15.8 (2.3)	16.9 (2.5)	$P < 0.05$
OC medication history	8 (100.0%)	6 (33.3%)	$P < 0.05$
Mean (SD) of age at onset of OC medication (year)	26.5 (1.7)	25.9 (2.6)	$P = 0.28$

Table.1

	Before operation			Two years postoperatively		
	TMJ click	TMJ pain	Disc displacement	TMJ click	TMJ pain	Disc displacement
PCR						
(n=8;16TMJs)	6 (37.5%)	8 (50.0%)	12 (75.0%)	12 (75.0%)	4 (25.0%)	12 (75.0%)
Non-PCR						
(n=18;36TMJs)	10 (55.6%)	8 (44.4%)	10 (55.6%)	10 (55.6%)	4 (22.2%)	10 (55.6%)

Table.2

2. 研究の目的

卵巣摘出した家兎を用いた PCR モデルを作製し、マイクロ CT を用いて下顎頭の吸収の程度を評価すること。さらに卵巣摘出した家兎の顎関節腔内の滑液を分子生物学的に解析することで PCR の病態を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

卵巣摘出した家兎を用いた下顎頭吸収モデルの作製を初年度に行い、卵巣を摘出していない家兎の下顎頭の吸収の程度とを比較した。下顎頭に対してメカニカルストレスを与えた後に待機期間を 1 週、2 週、4 週と設け、それぞれの期間でマイクロ CT 撮影を行い顎関節腔内の滑液を採取した。卵巣摘出した家兎を塩酸ケタミン 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。顎下部正中切開で両側の下顎骨下縁を露出させ、皮質骨骨切りはオトガイ孔と第一臼歯間で行う。骨切り部位から対称的にキルシュナーワイヤー（直径2.0mm）を2本ずつ計4本経皮的に貫通させ、結紮線と即時重合レジンによって自作製延長装置と固定した(図1; Nogami et al. Oral Dis 23,644,2017)。前方へ延長させたものを下顎頭部の圧縮群、後方へ延長させたものを伸展群の2群に分けた。各群、待機期間を設けずに0.25mm/回を2回/日のペースで7日間、計3.5mmの延長を行った。術後は感染予防にセファゾリンナトリウム50mg/kg/日を筋注投与した。各群延長終了直後、1週後、2週後、4週後に2羽(4側)ずつ計16羽(32側)の試料採取し、下顎頭部の骨吸収を画像検査・組織学的検査により検証した。なお、試料採取前に顎関節滑液を採取し、採取した滑液をenzyme linked immunosorbent assay(ELISA法)、cytometric bead array(CBA法:BD社)を用いて破骨細胞誘導系サイトカインのタンパク量の測定を行った。

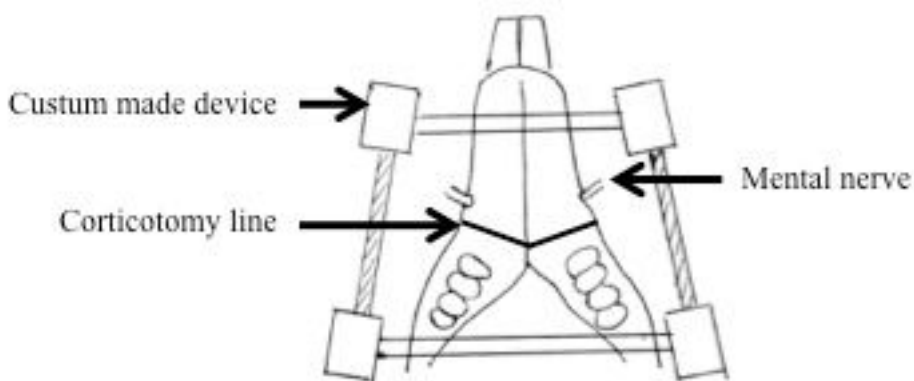


図1

4. 研究成果

卵巣を摘出した家兔の下顎頭では明らかに吸収量が多く、その範囲も大きかった。しかしながら、卵巣を摘出した家兔で待機期間別に比較したところ、2週目をピークであり2週目と4週目の下顎頭の吸収量を比較したところ4週目では減少傾向であった。このことから、エストロゲンが下顎頭吸収に関与することが示唆されたが、骨吸収に対する修復機構は正常に働いていることが考えられた。さらに顎関節滑液から破骨細胞誘導系の炎症性サイトカイン(IL-1 β ,IL-6,TNF- α)の検出を試みたところ、卵巣摘出した家兔の顎関節では有意にそれぞれの炎症性サイトカインの蛋白量が多く検出された。病理組織学的所見においても、卵巣摘出した家兔の下顎頭吸収部では破骨細胞が多く認められ、卵巣摘出していない家兔と比較しても定量的に有意差を認めた。以上より、顎関節部において過度なメカニカルストレスの下でエストロゲンは破骨細胞誘導系の炎症性サイトカインを発現する点で下顎頭吸収に関与することが示唆された。同時に修復機構は働いていたことも明らかになったことから、実際の臨床では過度なメカニカルストレス、エストロゲン以外にも進行性下顎頭吸収を引き起こす因子があることが考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

報告書作成時点で外国語雑誌に投稿、査読中。

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。