

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10257

研究課題名(和文) 進行性下顎頭吸収の新規治療法の開発に向けた生物学的メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of Biological Mechanisms for the Development of Novel Treatment for Progressive Condylar Resorption

研究代表者

野上 晋之介 (Nogami, Shinnosuke)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：70573575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：オボアルブミンを注入し顎関節炎を発症させた家兎の下顎頭に圧縮刺激を与えると、下顎頭吸収を顕著に認めた。さらに顎関節滑液から炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ を高率に検出できた。一方でオボアルブミンを注入し顎関節炎を発症させた家兎の下顎頭に伸展刺激を与えると、下顎頭吸収はわずかであった。このことから顎関節炎がある状態で下顎頭に圧縮刺激を与えると進行性に下顎頭が吸収す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

下顎頭吸収が生じる原因に過度な機械的圧縮刺激が原因と考えられている。さらに顎関節炎がある場合は、下顎頭吸収が進行性にみられることから、進行性下顎頭吸収の予防的観点として、顎関節炎を抑えることが重要なキーファクターと考えられた。さらに今回の研究より顎関節炎を引き起こし、顕著に下顎頭吸収が認められていた顎関節滑液より炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ が過剰に発現していたことから、このTNF- $\alpha$ の発現をいかに抑えるかが進行性下顎頭吸収の予防と治療につながるのではないかと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Compressive mechanical stress of the mandibular condyle head of rabbits injected with ovoalbumin and suffering from temporomandibular joint (TMJ) arthritis resulted in significant mandibular condyle head resorption. Furthermore, TNF- $\alpha$ , an inflammatory cytokine, was detected at a high rate in the TMJ synovial fluid. On the other hand, when the mandibular condyle head of rabbits with TMJ arthritis was stretched after injection of ovoalbumin, the mandibular condyle head resorption was negligible. These findings suggest that compressive mechanical stress of the mandibular condyle head in the presence of TMJ arthritis causes progressive resorption of the mandibular condyle head.

研究分野：外科系歯学

キーワード：進行性下顎頭吸収 顎関節 顎変形症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 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(Arnett GW, et al. Oral Maxillofac Surg Clinics, 1990)。本邦における PCR の発症頻度は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が、その発症原因は未だ明らかにされていない。近年、われわれが報告した PCR の臨床研究では、PCR を発症した患者はすべて低容量エストロゲン製剤を服用している女性だった。さらにもう一つこの報告で注目すべき点は、PCR を発症したほとんどの症例において顎関節炎を含む顎関節症の既往があった (Nogami S, et al. CRANIO, 2017)。われわれはこれまで PCR とメカニカルストレスとの関係、さらにエストロゲンとの関係性については動物実験において実証してきた。

### 2. 研究の目的

本研究の特色は、未だ解明されていない PCR の病態解明を目的に、われわれがすでに確立した「卵巣摘出した家兎の下顎頭吸収モデルの技術」(JSPS 科研費 16K20434)を用いて、まず卵巣摘出した家兎の顎関節腔にオボアルブミン(OVA)を注入し顎関節炎を発症させ、その顎関節部にメカニカルストレスを与え、より臨床に近い PCR モデルを作製することである。

### 3. 研究の方法

実験動物には生後 4~6 か月、体重 3.0~3.5kg の卵巣を摘出した雌の家兎(日本白色種)計 60 羽を使用した。卵巣摘出家兎の顎関節炎の誘発には感作としてフロイント完全アジュバンドを添加させた OVA 抗原液 4mg/ml を家兎の上背部の 5 か所に皮内注射を行い、2 週間にもう一度同様の皮内注射を行った。その 5 日後に惹起として、40 µg/100 µl の OVA 溶液を皮内注射し、24 時間後の紅斑や腫脹の直径が 16mm 以上ある場合を陽性とした。その後、顎関節部の上関節腔内に 4mg/0.2ml の OVA 溶液を注射し顎関節炎を誘発させた(図 1)。

OVA を顎関節腔に注入し顎関節炎を発症させた卵巣摘出家兎に塩酸ケタミン 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した。顎下部正中切開で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った。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 2)。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。各群延長終了直後、1 週間後、2 週間後、4 週間後に 2 羽(4 側)ずつ計 16 羽(32 側)の試料(滑液・下顎骨)採取した。

評価方法としてまずマイクロフォーカス CT にて、骨吸収部の微細構造を評価した。次に組織学的検討に加え、分子生物学的解析として家兎の顎関節内滑液の解析を ELISA 法を用いて各種サイトカイン IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  のタンパク量を測定した。

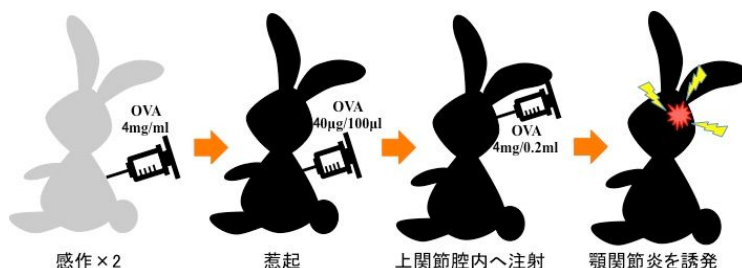


図 1 : 高濃度の OVA 抗原液を皮内注射した。次に低濃度の OVA 抗原液で惹起させ顎関節部に OVA 溶液を注射し顎関節炎を誘発させた。

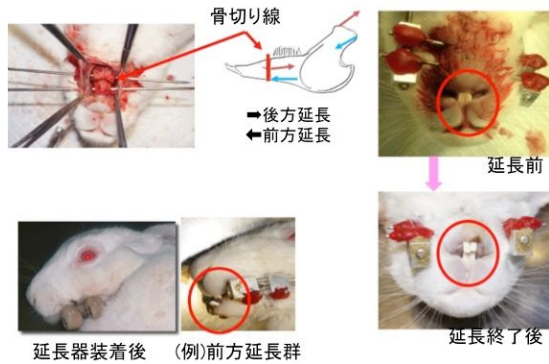


図 2：実験例

#### 4．研究成果

オボアルブミンを注入し顎関節炎を発症させた家兔の下顎頭に圧縮刺激を与えると、下顎頭吸収を顕著に認めた。とくに延長終了2週後でその吸収の範囲と深さはピークであった。さらに顎関節滑液から炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  を高率に検出できた。一方でオボアルブミンを注入し顎関節炎を発症させた家兔の下顎頭に伸展刺激を与えると、下顎頭吸収は圧縮刺激を与えた場合と比較してわずかであった。このことから顎関節炎がある状態で下顎頭に圧縮刺激を与えると進行性に下顎頭が吸収することが考えられた。下顎頭吸収が生じる原因に過度な機械的圧縮刺激が原因と考えられている。さらに顎関節炎がある場合は、下顎頭吸収が進行性にみられることから、進行性下顎頭吸収の予防的観点として、顎関節炎を抑えることが重要なキーファクターと考えられた。さらに今回の研究より顎関節炎を引き起こし、顕著に下顎頭吸収が認められていた顎関節滑液より炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  が過剰に発現していたことから、この TNF- $\alpha$  の発現をいかに抑えるかが進行性下顎頭吸収の予防と治療につながるのではないかと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野上晋之介
2. 発表標題 進行性下顎頭吸収 (Progressive Condylar Resorption) の病態と臨床.
3. 学会等名 第31回日本顎変形症学会総会・学術大会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野上晋之介、山内健介、小田島健二、齋藤志都、矢崎麻衣、鈴木飛佳理、高橋 哲
2. 発表標題 エストロゲンおよび機械的圧縮刺激が顎関節に与える影響について
3. 学会等名 第31回日本顎変形症学会総会・学術大会 優秀ポスター賞受賞
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
研究分担者	高橋 哲  (TAKAHASHI Tetsu)  (60226850)	東北大学・歯学研究科・教授   (11301)	
研究分担者	飯久保 正弘  (IIKUBO Masahiro)  (80302157)	東北大学・歯学研究科・教授   (11301)	

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
---------	---------