

平成22年 3月31日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20791577  
 研究課題名 (和文) 顎関節症の発現に性ホルモンが及ぼす影響について

研究課題名 (英文) Influences of sex hormones in TMJ dysfunctions

## 研究代表者

藤田 正 (FUJITA TADASHI)  
 広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
 研究者番号：90335662

## 研究成果の概要 (和文)：

顎関節症との関連が指摘されている、咬合の変化に関する実験を行った。

これまでの研究において、対合歯の存在しない歯の挺出は若年者と成人とでその程度が異なると指摘されている。今回の研究では、若年期および成長終了ラットにおいて、対合歯のない歯の挺出様相を比較検討した。

今回の結果から、対合歯のない歯の挺出は、成長終了後よりも成長期のほうが著しく、それに伴う歯槽骨の増加も成長期にのみ認められる現象であることが示唆された。

## 研究成果の概要 (英文)：

Previous clinical studies indicate that the overeruption of unopposed teeth may be different between young and adult individuals. The aim of this study was to investigate the position of the unopposed molar, in young and adult rats. In young (4-week old) and adult (26-week old) rats, the right maxillary molar crowns were reduced occlusally by grinding. After 4 weeks, the animals were sacrificed and scanned by micro-CT. The unopposed molars of the young animals were in supraposition being on average 262  $\mu\text{m}$  ( $\pm 135 \mu\text{m}$ ) higher than the position of molars with antagonists. This was more pronounced than in adults (average 125  $\mu\text{m}$   $\pm 108 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.01$ ). In the young animals the alveolar bone level was higher in the unopposed molars with supraposition while no differences were found in the adults' molars. Our results demonstrated that the overeruption potential of unopposed molars is higher in young than adult rats.

## 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	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：歯科矯正学

## 1. 研究開始当初の背景

骨の成長発育に対する性ホルモンの制御機能(平成14および15年度科学研究費補助金、若手研究(B)、研究代表者:藤田 正、3000千円)、これをもとに、成長期において性ホルモンが顎顔面形態に及ぼす影響についての研究を行った。その成果を、第61回日本矯正歯科学会大会2002年において、成長期マウスの性ホルモン分泌障害が顎顔面骨格の成長に与える影響について報告し、Fujita T et al. *J Dent Res.* 83(3):250-254, 2004.にて誌上発表した。

また、顎顔面形態の順調な発育を目的とした下顎頭の成長能力の検討(平成16および17年度科学研究費補助金、若手研究(B)、研究代表者:藤田 正、3200千円)、これをもとに、成長期の顎顔面骨格の成長における下顎頭の役割について検討した。その成果を、第63回日本矯正歯科学会大会2004年において、下顎頭の成長能力が下顎骨の成長発育に及ぼす影響について報告した(優秀発表賞)。

我々は以前、性ホルモンが顎顔面骨格の成長発育に及ぼす影響および下顎頭が下顎骨の成長発育に及ぼす影響について明らかにしたことから、これらのことをふまえて今回顎関節症の発現に性ホルモンが及ぼす影響について検討する研究計画を立案した。

顎関節症の発現に対する性ホルモンの影響を、組織学的に総合的に研究されているものは少なく、その機序はいまだ明らかにされていない。そこで、その機序を明らかにし、また臨床応用を最終目標とする点において本研究は、当該研究で極めて高い位置づけをされるものと確信する。

## 2. 研究の目的

下顎頭軟骨は、下顎骨の主要な成長の中心であり、下顎頭での骨形成によって下顎枝は上方および後方に成長し、下顎骨全体を反対の方向、つまり下方および前方に移動させる。下顎頭軟骨は成長軟骨であるとともに、顎関節の関節軟骨でもあり、身体他部位の関節軟骨や長骨の骨端軟骨とは異なった組織構造を示す。また、他の骨端軟骨と違い機能環境の変化や機械的刺激に対して著しく応答し、細胞増殖能や基質形成能が変化する。さらに、ホルモンや化学的物質に対して異なる反応を示すことが動物実験によって明らかにされている。臨床的には、成長期に下顎頭骨折や損傷の既往歴を持つ患者に下顎骨側方偏位が見られることや、動物実験においても、成長期ラットに片側下顎頭損傷を起こすと下顎骨側方偏位がおき、患側下顎骨に劣成長

が見られることから、下顎頭が下顎骨成長に及ぼす影響の重要性は明らかである。

顎関節においても全身他部位の関節と同様に変形性関節症(osteoarthritis)(以下、OA)が発症する。OAは関節軟骨の変性破壊に伴って軟骨下骨の吸収および増生を生ずる疾患として定義されており、顎関節OAにおいても側頭骨関節面である関節隆起後斜面ならびに下顎頭関節面の線維化、軟骨被覆の破壊および軟骨下骨の変性が生ずる。またこのOAの発症頻度には臨床的にも統計的にも男女差があり、女性に高頻度に発症すると考えられている。このことから性ホルモンと顎関節疾患との関連が示唆されている。さらに、顎関節疾患は矯正歯科臨床でもしばしば目にする疾患で、不正咬合との関連も指摘されている。

マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)は細胞外基質分解能を有する蛋白分解酵素である。注目すべきは、OA患者の顎関節滑液中に高レベルのMMP-3が検出されることなど、軟骨破壊にはMMPが関連することが示唆されている。しかし、軟骨破壊に直接関連するのか、IL-1などのサイトカインを介しているのかは明らかではない。

そこで今回の研究の目的は、性ホルモンが下顎頭においてMMPやIL-1を介した細胞外基質変化においてどのような影響を及ぼしているのかをマウスを使った実験にて明らかにすることである。また、咬合の変化による影響とも併せて比較検討することとした。

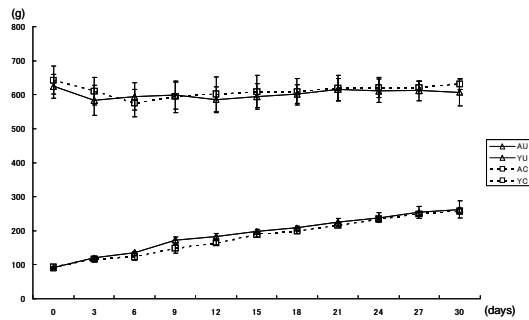
顎関節症はその臨床的および統計的結果から性ホルモンとの関連が示唆されていたが、その詳細については明らかとはなっていなかった。本研究では、下顎頭の細胞外基質変化において性ホルモンがどのように関与しているのか明らかにすることにより、性ホルモンの歯科分野での臨床応用を検討することとした点に学術的特色・独創的な点が認められる。

歯科矯正分野においては、顎関節症状を主訴に来院する患者を目にすることは多い。顎関節のリモデリングやその位置は咬合と密接な関連があり、矯正歯科治療を行うにあたって、顎関節の状態は最も注視すべき部位の一つである。

本研究により、性ホルモンが下顎頭の基質変化に直接あるいは間接的に関与していることが明らかとなれば、顎関節症患者への治療に大きく貢献できるものと確信できる。

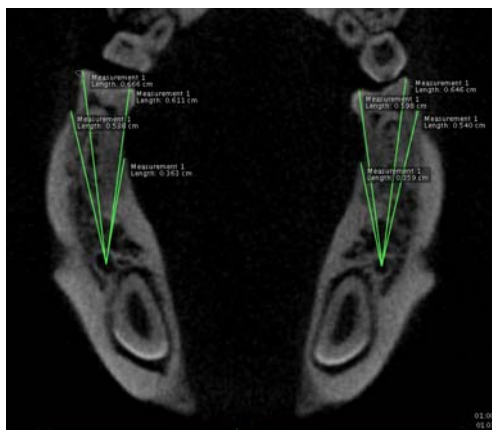
### 3. 研究の方法

実験では、成長期(Young, 4週齢)および成長終了(Adult, 26週齢)雄性ラットにおいて、咬合の変化を実験的に惹起するために、実験群のラットにおいては、上顎右側臼歯歯冠を歯科用バーにて削除した。そして、次の4群に分けた。Young 対合歯削除群(YU)、Young 対照群(YC)、Adult 対合歯削除群(AU)、Adult 対照群(AC)。なお今回の研究は、広島大学動物実験委員会審査会による審査、承認を受けている



図：実験期間中の体重変化

実験開始から4週間後、マイクロCTにて頭部をスキャンし、3次元画像を構築後、第一臼歯の規定された部位にて歯の挺出量および頬舌側歯槽骨レベルをそれぞれ計測した。



図：マイクロCT画像の計測画面

### 4. 研究成果

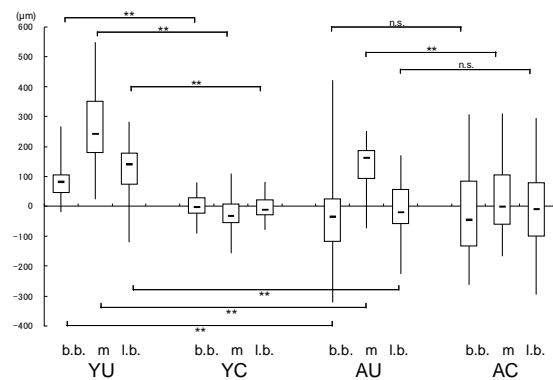
今年度は、顎関節症との関連が指摘されている、咬合の変化に伴う歯の移動に関する実験を行った。

これまでの研究において、対合歯の存在しない歯の挺出は若年者と成人とでその程度が異なると指摘されている。今回の研究では、

若年期および成長終了ラットにおいて、対合歯のない歯の挺出様相を比較検討することである。また、併せて歯の移動に伴う歯槽骨レベルの変化も検討することとした。

成長期ラットの対合歯を失った歯は、対照である反対側の歯と比較して、平均 262 $\mu$ m 挺出していた一方で、成長終了ラットでは、平均 125 $\mu$ m の挺出であった。また、成長期ラットでは、歯の挺出に伴い、歯槽骨の増加が舌側および頬側の両方で認められたが、成長終了ラットでは認められなかった。

今回の結果から、対合歯のない歯の挺出は、成長期および成長終了後の両方で認められたが、成長終了後よりも成長期のほうがその挺出量は大きく、それに伴う歯槽骨の増加も成長期にのみ認められる現象であることが示唆された。



図：歯の挺出量および歯槽骨レベルの変化

### 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)

[雑誌論文] (計2件)

① Nakano M, Fujita T, Ohtani J, Kawata T, Kaku M, Motokawa M, Tsuka N, Hayashi H, Tanne K. Effects of mandibular advancement on growth after condylectomy. J Dent Res 88:261-265, 2009. 査読有り

② Fujita T, Montet X, Tanne K, Kiliaridis S. Supraposition of unopposed molars in young and adult rats. Arch Oral Biol. 54:40-44, 2009. 査読有り

[学会発表] (計5件)

① Fujita T, Ohtani J, Tanne K. Regeneration of condyle by use of a functional appliance. The 85th Congress of the European Orthodontic Society, (Helsinki, Finland), 2009年6月13日

② Fujita T, Montet X, Tanne K, Kiliaridis S. Overeruption of unopposed periodontally affected rat molars. The 84th Congress of the European Orthodontic Society (Lisbon, Portugal), 2008年6月12日

③ Marquez Hernandez R, Ohtani J, Fujita T, Kawata T, Kaku M, Tohma Y, Motokawa M, Tsuka N, Sunagawa H, Koseki H, Tanne K. Localization of sex hormones receptors during growth in newborn mice. 2nd Joint Meeting of the Korean Association of Orthodontists and the Japanese Orthodontic Society (Seoul, South Korea), 2008.

④ 大谷淳二、砂川絃子、藤田 正、河田俊嗣、加来真人、當麻愉衣子、本川雅英、柄なつみ、Marquez R. A.、小跡弘幸、佐野良太、丹根一夫：より安全で確実な矯正用インプラントの植立を目指して：動物実験と臨床調査による検討：第67回日本矯正歯科学会（千葉）、2008.

⑤ 砂川絃子、大谷淳二、藤田 正、佐野良太、丹根一夫：脊椎側彎症と顎顔面形態および顎関節症との関連性について：第18回日本顎変形症学会（名古屋）、2008.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤田 正 (FUJITA TADASHI)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：90335662

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：