

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18600

研究課題名（和文）変形性顎関節症の発症に関与するリスク遺伝子の探索

研究課題名（英文）Risk genes involved in the development of temporomandibular joint osteoarthritis

研究代表者

高岡 亮太（Takaoka, Ryota）

大阪大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：20733968

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）：膝関節や股関節等における変形性関節症（OA）の発症に関与する遺伝子多型が多数報告されているが、顎関節（TMJ）においては画像検査が大きな障壁となり、これまでTMJOAと遺伝的要因を調査した研究は存在しなかった。本研究では多変量解析により、TMJOAとの強い関連が報告されている年齢、性別、関節円板動態異常の影響を調整した上でも一塩基多型（rs8044769）とTMJOAの関連が明らかとなり、復位性円板転位の発症をきっかけとして、FTO遺伝子がTMJOAの発症を促進する可能性が示唆された。本研究はTMJOAと特定のSNPの関連を示唆した初めての研究である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療効果を左右し、変形性顎関節症の将来につながるリスク遺伝子の同定は、患者の遺伝的素因に合った最適の治療法を選択し、提供するための術前診断技術に繋がるものと期待される。さらに、変形性顎関節症の進行を加速させるをリスク遺伝子が明らかにされると、進行を予防するための治療薬が開発・立案されるための一助となる。今後、本研究の研究結果をもとに遺伝学的なアプローチによる研究が発展し、変形性顎関節症の術前のリスク診断を可能にするだけでなく、テーラーメイド治療の実現も可能になるのではないかと期待している。

研究成果の概要（英文）：Genetic polymorphisms involved in the development of osteoarthritis (OA) in the knee and hip joints have been reported. There were no studies investigating OA in the polymorphisms in the temporomandibular joint. The present multivariate analysis clarified the association between the single nucleotide polymorphism (rs8044769) and TMJOA even after adjusting for the effects of age, gender, and disc dynamics abnormalities, which have been reported to have a strong association with TMJOA. It was suggested that the FTO gene may promote the development of TMJOA with the onset of disc displacement as a trigger. This study is the first study to suggest an association between TMJOA and specific single nucleotide polymorphisms.

研究分野：顎関節症

キーワード：変形性顎関節症 遺伝的素因

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

変形性関節症(OA)は関節部の硬組織における退行性病変を主徴候とした病変で、人体のあらゆる関節で発症することが知られており、口腔顔面領域における顎関節(TMJ)においても例外ではない。TMJOAは顎関節症の細病態の一つで、病期としては末期に位置付けられている。臨床症状としては関節雑音(主にクレピタス)、顎運動障害、顎関節部の疼痛の一つ以上の症状を認める。また、その臨床症状からQOLが有意に低下することが報告されており、適切と思われる治療を行っても思うような治療効果が得られない難治性の患者が少なくない。TMJOAの病態は極めて複雑で、決定的な病因は未だ確立されていない。

膝、手、腰等における関節においては遺伝子解析により20以上の遺伝子座がOAに関与していることが明らかとなった(van Meuas JB, OsteoarthritisCartilage. 2018.)。例えば、OAのリスク遺伝子の一つとしてTNFRSF11B(Osteoprotegerin, OPG)がある。p.Stop402Leuにおけるヘテロ接合性の変異との関連が示唆され、それが破骨細胞生成を抑制することで、骨吸収を抑制する能力を増強する。OPG-RANKLRANK経路は兼ねてから薬物治療におけるターゲットとなっていることから、このようなリスク遺伝子の発見は新しいOA治療の可能性を広げるものである。

以上の背景より、「その他全身の関節と同様に、口腔顔面領域におけるTMJOAにおいても発症および進行に関与する遺伝子が存在する」という仮説を着想するに至った。

2. 研究の目的

近年、ゲノムワイド関連解析により、肥満関連遺伝子として知られているFTO遺伝子の一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism, 以下SNP)が四肢のOAのリスク遺伝子であることが明らかとなった。しかし、肥満を介して関節に影響が及んでいるのか、遺伝子の特定のSNPが直接的に関節に影響を与えているのかは明らかになっていない。そこで本研究は顎関節に注目した。顎関節は下顎頭が頭蓋からぶら下がった構造を呈することから、股関節や膝関節と比較して体重の影響を受けにくい関節である。したがって、顎関節を対象とすることで、体重の影響を小さくした上で、変形性顎関節症(TMJOA)に対する遺伝的要素の影響を評価することが可能となる。以上より、本研究では、顎関節症を有する患者の遺伝子を取得し、FTO遺伝子のSNP(rs8044769)とTMJOAの関連を調査することを目的とした。

3. 研究の方法

被験者は大阪大学歯学部附属病院口腔補綴科に顎関節症症状を主訴として来院した30歳以上の患者156名(平均年齢57.0 ± 12.2歳、男性32名、女性130名)を対象とした。162名中104名は2019年1月から2020年3月までに来院した連続サンプルより抽出し、残りの58名は2015年から2018年までに来院し、顎関節MRI検査を受けた678名の患者のデータベースから、重度の下顎頭退行性骨変化を認める31名ならびに両側とも円板転位や骨変形等の解剖学的異常を認めない正常な顎関節を有する27名を抽出した。抽出した全被験者から文書により研究参加に関するインフォームドコンセントを得た。

DNA試料は被験者の頬粘膜からFLOQSwabs(COPAN社)を用いて非侵襲的に採取した。得られたDNA試料を用いてMASSARRAY SNP解析(タカラバイオ受託)を実施し、各被験者のFTO遺伝子のSNP(rs8044769)のアレルをCC or CT or TTと診断した。

TMJOAの診断はMRI検査により行った。osteophyte, subchondral cyst, erosion, atrophyのうち1つ以上の画像所見を認めるものをTMJOA群、それ以外をnon-TMJOA群に分類した。

下顎頭の左右差の影響を考慮するため統計解析は下顎頭単位で実施した。カイ二乗検定を用いた統計解析により、TMJOA群とnon-TMJOA群間におけるFTO遺伝子のSNP(rs8044769)の各アレルの分布の相違を調査した。さらに、従属変数をTMJOAの有無、説明変数を年齢、性別、BMI、非復位性円板転位の存在、FTO遺伝子のSNP(rs8044769)の各アレルとした2項ロジスティック回帰分析を行った。2項ロジスティック回帰分析のモデル適合度については、Hosmer-Lemeshow検定、Nagelkerkeの疑似決定係数、C統計量(AUC)を用いて評価した。

4. 研究成果

TMJOA群は113関節、non-TMJOA群は211関節であった。TMJOA群における関節円板の位置異常については、位置異常なしが1関節(0.9%)、側方転位が10関節(8.8%)、部分前方転位が2関節(1.8%)、部分前方転位かつ側方転位が3関節(2.7%)、完全前方転位が93関節(82.3%)、後方転位が4関節(3.5%)であった。関節円板の動態異常について、動態異常なしが1関節(0.9%)、復位性顎関節円板障害は4関節(3.5%)、非復位性顎関節円板障害は108関節(95.6%)であった。non-TMJOA群における関節円板の位置異常については、位置異常なしが74関節(35.1%)、側方転位が48関節(22.7%)、部分前方転位が15関節(7.1%)、部分前方転位ならびに側方転位が

31 関節 (14.7%), 完全前方転位が 35 関節 (16.6%), 後方転位が 8 関節 (3.8%) であった。non-TMJJOA 群の関節円板の動態異常については、動態異常なしが 74 関節 (35.1%), 復位性顎関節円板障害は 81 関節 (38.4%), 非復位性顎関節円板障害は 56 関節 (26.5%) であった。TMJJOA 群と non-TMJJOA 群間において、有意な年齢差、性差および BMI の差は認められなかったが、関節円板の位置異常および関節円板の動態異常に有意差を認めた ($P < 0.05$, 表 1)。

表 1. 記述統計

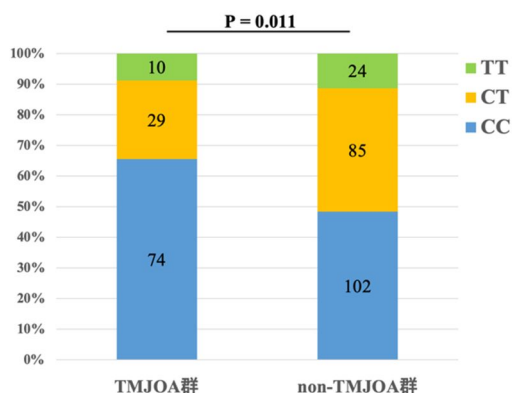
	TMJJOA群 (n = 113)	non-TMJJOA群 (n = 211)	P
性別 n [%]	男性 17 [15.0], 女性 96 [85.0]	男性 47 [22.2], 女性 164 [77.8]	0.077
年齢 [IQR]	59 [51 - 66] 歳	57 [47 - 66] 歳	0.426
BMI [IQR]	21.4 [18.8 - 23.7] kg/m ²	21.4 [19.1 - 23.7] kg/m ²	0.702
FTO(rs8044769)の各アレル群 : n [AR]	CC : 74 [3.0] CT : 29 [-2.6] TT : 10 [-0.7]	CC : 102 [-3.0] CT : 85 [2.6] TT : 24 [0.7]	0.011
関節円板の位置 : n [AR]	位置異常なし : 1 [-7.0] 側方転位 : 10 [-3.1] 部分前方転位 : 2 [-2.1] 部分前方転位+側方転位 : 3 [-3.4] 完全前方転位 : 93 [11.5] 後方転位 : 4 [-0.1]	位置異常なし : 74 [7.0] 側方転位 : 48 [3.1] 部分前方転位 : 15 [2.1] 部分前方転位+側方転位 : 31 [3.4] 完全前方転位 : 35 [-11.5] 後方転位 : 8 [0.1]	<0.001
関節円板の動態 : n [AR]	NA : 1 [-7.0] DDwR : 4 [-6.8] DDwoR : 108 [11.8]	NA : 74 [7.0] DDwR : 81 [6.8] DDwoR : 56 [-11.8]	<0.001

IQR : 四分位範囲, AR : 調整済み残差

NA : 正常, DDwR : 復位性関節円板転位, DDwoR : 非復位性関節円板転位

TMJJOA 群と non-TMJJOA 群間において、FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) の各アレルの分布に有意差を認めた ($P < 0.05$, 図 1)。TMJJOA の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果、FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) の CC vs TT の各アレル間の分布および非復位性関節円板転位の存在に有意な関連が認められた。 ($P < 0.05$, 表 2)

表 2. TMJJOA の有無を従属変数とした多変量解析



	B	S.E	P値	OR	ORの95%信頼区間	
					下限	上限
年齢	0.020	0.013	0.103	1.021	0.996	1.046
性別	0.053	0.462	0.908	1.055	0.427	2.608
BMI	0.029	0.052	0.581	1.029	0.930	1.139
Normal vs DDwR	1.334	1.334	0.240	3.795	0.411	35.057
Normal vs DDwoR	5.121	1.032	< 0.001	167.544	22.172	1266.075
CC vs TT (rs8044769)	1.017	0.495	0.040	2.765	1.049	7.288
CT vs TT (rs8044769)	0.474	0.525	0.367	1.606	0.574	4.499

S.E : 標準誤差
OR : オッズ比

図 1. FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) の各アレル分布

膝関節や股関節等における OA の発症に関与する遺伝子多型が多数報告されている。TMJJOA の発症においても同様に遺伝的要素が関与している可能性はあるが、顎関節においては画像検査が大きな障壁となり、これまで TMJJOA と遺伝的要因を調査した研究は存在しなかった。したがって、本研究は TMJJOA と特定の SNP の関連を示唆した初めての研究である。

本研究において rs8044769 の CC アレルは TT アレルよりも TMJJOA の高いリスクファクターであることを示唆しており、これは過去のゲノムワイド関連解析研究による SNP (rs8044769) の C アレルが四肢の OA に強く関連したという報告と類似していた。多変量解析により、TMJJOA との強い関連が報告されている年齢、性別、関節円板動態異常の影響を調整した上でも SNP (rs8044769) と TMJJOA の関連が認められたことから、復位性円板転位の発症をきっかけとして、FTO 遺伝子が TMJJOA の発症を促進する可能性が示唆された。さらに、体重の影響を受けにくく顎関節で調査を実施したことにより、FTO 遺伝子の特定の SNP が、関節の退行性骨変化に体重を媒介とせず影響を与えてい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 3件）

1. 著者名 Moriguchi Daisuke, Ishigaki Shoichi, Lin Xiaoyu, Kuyama Kotaro, Koishi Yukiko, Takaoka Ryota, Svensson Peter, Yatani Hirofumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical identification of the stimulus intensity to measure temporal summation of second pain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12915-12915
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-17171-6	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 Takaoka Ryota, Koishi Yukiko, Kuyama Kotaro, Ueda You, Ishigaki Shoichi, Uchiyama Yuka, Shimamoto Hiroaki, Nakatani Atsutoshi, Yatani Hirofumi	4. 巻 -
2. 論文標題 Cross-sectional and longitudinal assessment of subchondral cysts in temporomandibular joints: Clinical and MRI study with a mean follow-up of 66 months	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2186/jpr.jpr_d_22_00089	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 Takaoka Ryota, Kuyama Kotaro, Yatani Hirofumi, Ishigaki Shoichi, Kayashima Hiroki, Koishi Yukiko, Kato Takafumi, Egusa Hiroshi, Uchiyama Yuka, Nakatani Atsutoshi, Shimamoto Hiroaki	4. 巻 26
2. 論文標題 Involvement of an FTO gene polymorphism in the temporomandibular joint osteoarthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 2965 ~ 2973
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00784-021-04278-9	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 高岡 亮太, 石垣 尚一, 久山 晃太郎, 森口 大輔, 内山 百夏, 中谷 温紀, 島本 博彰, 矢谷 博文	4. 巻 33
2. 論文標題 顎関節症患者の臨床症状に対する咀嚼筋痛、顎関節円板動態異常、変形性顎関節症の相対的影響度	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本顎関節学会雑誌	6. 最初と最後の頁 37-44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高岡亮太
2. 発表標題 Relative risk of positional and dynamic temporomandibular disc abnormality for osteoarthritis -magnetic resonance imaging study
3. 学会等名 大阪大学歯学会第134回例会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森岡詞音, 高岡亮太, 森口大輔, 久山晃太郎, 林暁雨, 植田陽, 山本梨絵, 奥田眞夫, 石垣尚一.
2. 発表標題 口腔内スキャナーを用いた下顎頭吸収に伴う顎位の経時的変化の評価
3. 学会等名 日本補綴歯科学会第131回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 植田陽, 高岡亮太, 森口大輔, 久山晃太郎, 林暁雨, 森岡詩音, 山本梨絵, 玉利秀樹, 桑原俊也, 島本博彰, 内山百夏, 中谷温紀, 石垣尚一.
2. 発表標題 縦断的調査による関節円板側方転位の病態解明
3. 学会等名 第35回日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takaoka R, Kuyama K, Ishigaki S, Egusa H, Morioka S, Ueda Y, Yamamoto R, Lyn X, Yatani H
2. 発表標題 IS AN FTO GENE POLYMORPHISM INVOLVED WITH THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT OSTEOARTHRITIS THROUGH OBESITY EXISTS?
3. 学会等名 International College of Prosthodontists (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高岡 亮太, 久山晃太郎, 小石由紀子, 森口 大輔, 石垣 尚一, 矢谷 博文, 桑原 俊也, 玉利 秀樹, 内山 百夏, 中谷 温紀, 島本 博彰, 植田 陽, 森岡 詩音, 山本 梨絵, 林 暁雨.
2. 発表標題 FTO 遺伝子の一塩基多型(rs8044769)の変形性顎関節症への関与
3. 学会等名 日本顎関節学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高岡亮太
2. 発表標題 顎関節症のテーラーメイド医療に向けたMRIの応用-変形性顎関節症の遺伝的リスク因子の探索-
3. 学会等名 第33回日本顎関節学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久山晃太郎, 高岡亮太, 小石由紀子, 林暁雨, 森口大輔, 石垣尚一, 矢谷博文.
2. 発表標題 変形性顎関節症の発症に関与する遺伝子の探索
3. 学会等名 日本補綴歯科学会第129回学術大会(招待講演)
4. 発表年 2020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
---------	---------