

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09764

研究課題名(和文) 進行性下顎頭吸収の病態と発症原因の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology and cause of progressive mandibular condylar resorption

研究代表者

大井 一浩 (Ooi, Kazuhiro)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：90451450

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：進行性下顎頭吸収の病態と発症原因の解明について研究した。進行性下顎頭吸収(PCR)は、原因不明の進行性の下顎頭吸収とそれに伴う同部の体積の著明な減少が短期間で生じる後天性疾患である。本研究ではPCRと類似した下顎頭骨吸収を自然発症するSTR/ortマウスを用いて下顎頭吸収のメカニズムを解析した。STR/ortマウスの下顎頭には加齢変化によって下顎頭吸収が進行しており、雌では雄よりも吸収が進行していた。この現象はヒトと類似しており、ヒトのPCR研究の動物モデルとして有用な可能性が示唆された。また、-1A1aTIMP3がSTR/ortマウスでの軟骨破壊を抑制する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行性下顎頭吸収は両側性に生じ、15から35歳の女性に好発することが知られているが、病態や発症原因は明らかになっていない。下顎頭の吸収により下顎枝高径の短縮、下顎の後退や下顎の時計回りの回転による開咬が生じ、咀嚼・構音・呼吸などの機能障害を招く。現在のところ有効な治療や予防法は確立されておらず、主に顎骨の骨切りを併用した外科的矯正治療が行われているのみである。本研究結果は、STR/ortマウスが進行性下顎頭吸収の動物モデルとして有用な可能性、-1A1aTIMP3が下顎頭吸収を抑制する可能性を示唆しており、今後の病態解明に貢献すると思われる。

研究成果の概要(英文)：We studied the pathophysiology and elucidation of the cause of progressive mandibular resorption. Progressive mandibular resorption (PCR) is an acquired disease in which progressive mandibular resorption of unknown cause and the accompanying marked decrease in volume of the same part occur in a short period of time. In this study, we analyzed the mechanism of mandibular resorption using STR / ort mice that spontaneously develop mandibular resorption similar to PCR. Mandibular condyle absorption progressed in the mandibular condyle of STR / ort mice due to aging, and absorption was more advanced in females than in males. This phenomenon is similar to that of humans, suggesting that it may be useful as an animal model for human PCR studies. It was also suggested that -1A1aTIMP3 may suppress cartilage destruction in STR / ort mice.

研究分野：顎関節

キーワード：進行性下顎頭吸収 STR/ortマウス

1. 研究開始当初の背景

進行性下顎頭吸収 (PCR)は、原因不明の進行性の下顎頭吸収とそれに伴う同部の体積の著明な減少が短期間で生じる後天性疾患である。多くは両側性に生じ 15~35 歳の女性に好発することが知られているが、病態や発症原因は明らかになっていない。下顎頭の吸収により下顎枝高径の短縮、下顎の後退や下顎の時計回りの回転による開咬が生じ、咀嚼・構音・呼吸などの機能障害を招く。現在のところ有効な治療や予防法は確立されておらず、主に顎骨の骨切りを併用した外科的矯正治療が行われているのみである。これまで申請者は小下顎症、開咬症の発症が、顎関節円板転位や関節症を伴う下顎頭骨吸収と関連していることを報告した。さらに、PCR はとくに小下顎症に対する前方移動術との関連が推察され、その発症には力学的因子が関与している可能性が指摘されている。しかし、適切な PCR の動物モデルはなく、病態が不明なことも多いため、PCR の基礎的な研究は進んでいない。

2. 研究の目的

本研究では PCR と類似した下顎頭骨吸収を自然発症する STR/ort マウスを用いて下顎頭吸収のメカニズムを解析し、また咀嚼筋・腱・靭帯特異的に炎症、硬化を誘導し、咀嚼筋にかかる力を変化させた遺伝子改変マウスをもちいて下顎頭骨吸収を観察し、PCR の病態と発症原因を解明する。さらに、膝関節の軟骨破壊の抑制に有効と報告された軟骨破壊を誘導するアグリカネーゼを選択的に抑制する -1A1aTIMP3 を遺伝子導入した STR/ort マウスを用いて、下顎頭軟骨においても吸収を抑制するかどうかについて解析する。

3. 研究の方法

- 1) 野生型Str/Ortマウスと[-1A1aTIMP3] Str/Ortマウスを用いてPCR動物モデルを作製し、下顎頭骨吸収の病態と発症メカニズムを解明する。
- 2) [-1A1aTIMP3] Str/Ortマウスを用いて、下顎頭吸収の軟骨破壊におけるADAMTSの役割の解明と[-1A1aTIMP3]の吸収抑制効果を検証する。
- 3) スクレキサプロモーター制御下でIL-6を発現させ腱靭帯の炎症、硬化を誘導し咀嚼筋にかかる力を変化させたマウスでの下顎頭吸収の変化を観察する。

4. 研究成果

進行性下顎頭吸収の病態と発症原因の解明について研究した。進行性下顎頭吸収 (PCR) は、原因不明の進行性の下顎頭吸収とそれに伴う同部の体積の著明な減少が短期間で生じる後天性疾患である。本研究では PCR と類似した下顎頭骨吸収を自然発症する STR/ort マウスを用いて下顎頭吸収のメカニズムを解析した。STR/ort マウスの下顎頭には加齢変化によって下顎頭吸収が進行しており、雌では雄よりも吸収が進行していた。

この現象はヒトと類似しており、ヒトの PCR 研究の動物モデルとして有用な可能性が示唆された。また、-1AlaTIMP3 が STR/ort マウスでの軟骨破壊を抑制する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamashita-futani Yoko, Jokaji Rei, Ooi Kazuhiro, Kobayashi Kazuhiko, Kanakis Ioannis, Liu Ke, Kawashiri Shuichi, Bou-gharios George, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Metalloelastase-12 is involved in the temporomandibular joint inflammatory response as well as cartilage degradation by aggrecanases in STR/Ort mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Reports	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/br.2021.1427	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2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kazuhiro Ooi, Ioannis Kanakis, Yoko Yamashita, Hiroyuki Nakamura, Shuichi Kawashiri, George Bou-Gharios
2. 発表標題 Temporomandibular joint osteoarthritis in the STR/Ort mouse model of spontaneous osteoarthritis and effect of targeted inhibition of aggrecanases for mandibular condylar cartilage degradation
3. 学会等名 American Society for Temporomandibular Joint Surgeon Meeting 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 OOI K, KANAKIS I, YAMASHITA Y, IDE K, FUTANI Y, KOBAYASHI Y, KOBAYASHI K, JOKAJI R, NAKAMURA H, YAMAMOTO K, SAKAI T, BOU-GHARIOS G, KAWASHIRI S
2. 発表標題 Effect of targeted inhibition of aggrecanases for mandibular condylar cartilage degradation in the STR/Ort spontaneous mouse model of temporomandibular joint osteoarthritis
3. 学会等名 The 6th Asian Academy congress for TMJ
4. 発表年 2019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	中村 博幸 (Nakamura Hiroyuki) (30542253)	琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (18001)	

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1件

国際研究集会 American Society of TMJ Surgeons	開催年 2019年～2019年
--	--------------------

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