

PCR として漠然と解釈されていた病態が 2 種類に大別される可能性が示唆された。

また多くの医療機関で、咬合の違和感等のため顎関節症や顎変形症と診断されるも、本症に対し系統的な診断や治療がなされていないこと、単なる顎関節症・顎変形症と診断され不適切な治療を受けている国民が少なくないこと等を明らかにした。今後、まずは PCR という病態があることを広く認知されるよう周知を図る必要があると思われた。

診断基準に関しては、少数患者からの血液検体を解析した結果、骨粗鬆症を示唆する値を示し、またケモカインの一種である RANTES が基準値から大幅に変動する等、本病態を特徴づける検査値を見出し、PCR の病態を判定する有力なバイオマーカーとなり得る可能性がある。若年例では骨形成・骨吸収の両指標とも高値を呈する高回転型を示すが、50 代以降の患者は双方ともに低い、いわゆる低回転型を呈す。これら疫学調査において得られた二相性の分布を骨形成・骨吸収マーカーの解析によりほぼ再現し得た。このきわめて客観的な所見は PCR のプロファイリングを行う上で重要な成果といえる。また、ケモカイン遺伝子 KO マウスにおいて確認されていた顎関節異常と、ヒト PCR との病態を関連付けることができる可能性があるデータが得られたことの意義は非常に大きい。

## (2) 成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究において、当初の仮説どおりケモカインが PCR の有無や発症の可能性を客観的に診断することができる指標となる

可能性を指摘することができた。これは、採血および採尿という低侵襲かつ簡便な手段で患者状態を把握できるという点で社会的意義も大きい。今後、咬合異常を生じる病態の分子生物学的な理解を進める上で学術的意義が大きいばかりではなく、ケモカインを通じてマウス病態と本疾患病態との関連性を明らかにすることで、治療方法や時期を含めた客観的判断材料が提示されることとなり、ひいては患者 QOL を改善することも期待される。またこの測定法によって、概念が漠然としていて歯科医師でも認知度が低い PCR の診断を、より客観的な指標を用いて確定させる判断材料のひとつとなる可能性を秘めている。

これら結果により、PCR のクライテリアを確立し広く難病として周知を図るための基盤が成立したことは、非常に意義深い。また二相性の分布、すなわち若年症例における特発性と、50 代以降の症例における自己免疫疾患等との併発との混在という本疾患の病態を把握する上で重要な知見を得た。

世界的にも本疾患に対する診断・治療法は明確なエビデンスをもって示されていない。我々の調査でも白色人種の調査にて報告されていた PCR の病態と類似の結果を黄色人種においても得た。また我々をネットワークの中心として、米国・欧州等国外の複数の研究機関と研究協力する体制を確立させた。本研究によって示されたデータを基に、PCR は我が国から再定義・再発信された新たな疾患概念として国際的に認知されつつあることは、国際的意義も大きいと考える。

## E:結論

本研究に基づき我々がわが国で初めて実施した実態調査においては回収率こそ低かったものの、医療機関における認識の実態として①PCRと認識される病態については臨床医においても様々な解釈が混在し認知度も必ずしも高くないこと、②多くの医療機関でその対処に苦慮しており本症に対し系統的な診断や治療がなされていないこと、③単なる顎関節症・顎変形症と診断され、エビデンスのある適切な治療を受けられない国民が少なくないことが示唆されたこと、の3点が明らかとなった。

また、従来から「PCRは女性患者が多い」という海外での説を裏付ける結果となった。また、患者年齢分布が二相性の分布を示したことから、従来PCRとして漠然と解釈されていた病態が少なくとも2種類、もしくはそれ以上に大別される可能性が示唆された。診断基準に関しては、血液検体を解析した結果、骨粗鬆症を示唆する値を示し、またケモカインの一種であるRANTESが基準値から大幅に変動する等、本病態を特徴づける検査値を見出した。

これまでPCR患者の下顎頭についてはX線写真などにより急速に変形・吸収を起こしていることが確認されてはいたものの、炎症の有無については不明であった。実験動物から得られた、下顎頭の微細構造において炎症を積極的に示唆する所見は得られなかったという結果を重ねあわせると、本疾患の位置づけについて、PCRが顎関節独自の病状なのか、それとも全身的な骨代謝疾患の表現型の一類型である

のか現時点では全く不明であり、今後更なる研究が必要となろう。

本研究の結果より、現状では複合概念であるPCRなど下顎頭吸収性疾患全般の合理的な診断分類を提唱するための疫学的、臨床的ならびに基礎・分子生物学的な判断材料を提供し、下顎頭吸収性疾患の診断基準策定への検証基盤を整備することができた。

## F:健康危機情報

特になし。

## G:研究発表

### 論文発表

Diagnostic accuracy of cone-beam CT in the assessment of mandibular invasion of lower gingival carcinoma: Comparison with conventional panoramic radiography. Momin MA, Kiyoshi Okochi K, Watanabe H, Imaizumi A, Omura K, Amagasa T, Okada N, Ohbayashi N, Kurabayashi T. Eur J Radiol 72(1):75-81, 2009.

Intralesional laser treatment of voluminous vascular lesions in the oral cavity.

Miyazaki H, Kato J, Watanabe H, Harada H, Kakizaki H, Tetsumura A, Sato A, Omura K.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 107(2):164-172, 2009.

- Metastasis of oral cancer to the parotid node.  
Harada H, Omura K.  
*Eur J Surg Oncol* 35(8):890-894, 2009.
- Submucosal glycerol injection-assisted laser surgical treatment of oral lesions.  
Miyazaki H, Kato J, Kakizaki H, Nagata T, Uetake H, Okudera H, Watanabe H, Hashimoto K, Omura K.  
*Lasers Med Sci* 24(1):13-19, 2009.
- Quantitative analysis of invasive front in tongue cancer using ultrasonography.  
Kaneoya A, Hasegawa S, Tanaka Y, Omura K.  
*J Oral Maxillofac Surg* 67(1):40-46, 2009.
- Perioperative assessment of psychological state and quality of life of head and neck cancer patients undergoing surgery.  
Mochizuki Y, Matsushima E, Omura K.  
*Int J Oral Maxillofac Surg* 38(2) : 151-159, 2009.
- Large-scale quantitative clinical proteomics by label-free liquid chromatography and mass spectrometry.  
Negishi A, Ono M, Handa Y, Kato H, Yamashita K, Honda K, Shitashige M, Satow R, Sakuma T, Kuwabara H, Omura K, Hirohashi S, Yamada T.  
*Cancer Sci* 100(3):514-519, 2009.
- Gene expression analysis by oligonucleotide microarray in oral leukoplakia.  
Kuribayashi Y, Morita KI, Tamika H, Nekoosa M, Ito D, Omura K.  
*J Oral Pathol Med* 38(4):356-361, 2009.
- Effect of irradiation on malignant tumour invasion into bone.  
Kathawut Tachasuttirut, Hasegawa S., Yoshino N., Ito D., Omura K.  
*Asian J Oral Maxillofac Surg* 20(3): 117-123, 2009.
- Quantitative proteomics using formalin-fixed paraffin-embedded tissues of oral squamous cell carcinoma.  
Negishi A, Masuda M, Ono M, Honda K, Shitashige M, Satow R, Sakuma T, Kuwabara H, Nakanishi Y, Kanai Y, Omura K, Hirohashi S, Yamada T.  
*Cancer Sci* 100(9):1605-1611, 2009
- Long-term results of surgical therapy for masticatory muscle tendon-aponeurosis hyperplasia accompanied by limited mouth opening  
Yoda T, Sato T, Abe T, Sakamoto I, Tomaru Y, Omura K, Hatano N, Takato T, Ishii Y.  
*Int J Oral Maxillofac Surg* 38(11):1143-1147, 2009.
- Accuracy and reliability of thermal threshold measurement in the chin using heat flux technique.

Kawano T, Kabasawa Y, Ashikawa S,  
Jinno S, Omura K.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral  
Radiol Endod 108(4):500-504, 2009.

Evaluation of 18F-FDG PET/CT for  
diagnosing cervical nodal metastases in  
patients with oral cavity or oropharynx  
carcinoma.

Piao Y, Bold B, Tayier A, Ishida R, Omura  
K, Okada N, Shibuya H.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral  
Radiol Endod 108(6):933-938, 2009.

A case of basal cell adenocarcinoma of the  
upper gingiva.

Hirai H, Harada H, Okada N, Omura K.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral  
Radiol Endod. 107(4):542-546, 2009.

口腔がんの手術が施行される患者の心理特  
性と生活の質の経時的変化

望月裕美、小村 健、松島英介

口腔病学会雑誌 76(1):16-24, 2009.

ビスホスホネート系薬剤投与患者における  
インプラント治療

中島雄介、依田 泰、小村 健

Quintessence Dental Implantology 16(3):  
341-349, 2009.

口腔扁平苔癬135例の臨床的検討

伊東大典、佐藤 昌、栗林悠里、プラピンチ  
ヤルムーン・チャーンウィット、小村 健

日本口腔粘膜学会雑誌 15(1):22-28, 2009.

口腔に発生した顆粒細胞腫12例の臨床病理  
学的検討

富岡寛文、原田浩之、岡田憲彦、小村 健  
日本口腔科学会雑誌 58(3):97-102, 2009.

顎骨に発生したランゲルハンス細胞組織球  
症の3例

田中香衣、原田浩之、生田 稔、小村 健、  
栢森 高

頭頸部癌 35(3):310-315, 2009

Hiasa M, Abe M, Nakano A, Oda A, Amou H,  
Kido S, Takeuchi K, Kagawa K, Yata,  
Hashimoto T, Ozaki S, Asaoka K, Tanaka E,  
Moriyama K, Matsumoto T. GM-CSF and IL-4  
induce dendritic cell differentiation and disrupt  
osteoclastogenesis through M-CSF receptor  
shedding by up-regulation of TNF- $\alpha$  converting  
enzyme (TACE). Blood, (in press),  
2009.

Inokuchi T, Kawamoto T, Aoki K, Aoki A,  
Nagahama K, Baba Y, Suzuki S, Shibayama M,  
Mano Y, Ohya K, Moriyama K. The effects of  
hyperbaric oxygen on tooth movement into the  
regenerated area after distraction osteogenesis.  
Cleft Palate Craniofac J. (in press), 2009.

Ono T, Okuma M, Hamada T, Motohashi N,  
Moriyama K. A case of ring chromosome 18  
syndrome treated with a combined  
orthodontic-prosthetic approach. Cleft Palate  
Craniofac J. (in press), 2009.

Aoki A, Kawamoto T, Aoki K, Inokuchi T,  
Kudoh A, Nagahama K, Baba Y, Suzuki S,

- Ohya K, Moriyama K. Amount of bone lengthening affects blood flow recovery and bone mineralization after distraction osteogenesis in a canine cleft palate model. *Cleft Palate Craniofac J.* (in press), 2009.
- Kawafuji A, Suda N, Suzuki T, Ichikawa N, Kakara S, Baba Y, Ogawa T, Tsuji M, Moriyama K. Systemic and maxillofacial characteristics of individuals affected by Beckwith-Wiedemann syndrome who have not received a glossectomy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (in press), 2009.
- Kusumah SW, Suzuki S, Itoh K, Higashino R, Ohbayashi N, Kurabayashi T, Moriyama K. Morphological observation of the medial pterygoid muscle by the superimposition of images obtained by lateral cephalogram and MRI. *J Orthod.* 36(4):243-52, 2009.
- Kondo Y, Takahashi T, Oba Y, Tanaka E, Moriyama K. Blood flow distribution of repaired lip in cleft lip patients. *Angle Orthodont.* 79(6):1182-7, 2009.
- Hattori M, Torii C, Yagihashi T, Izumi K, Suda N, Ohyama K, Takahashi T, Moriyama K, Kosaki K. Diagnosis of Russell-Silver syndrome by the combined bisulfite restriction analysis-denaturing high-performance liquid chromatography assay. *Genet Test Mol Biomarkers.* 13(5):623-30, 2009.
- Jinno K, Takahashi T, Tsuchida K, Tanaka E, Moriyama K. Acceleration of palatal wound healing in Smad3-deficient mice. *J. Dent. Res.* 88(8):757-61, 2009.
- Kitase Y, Yokozeki M, Fujihara S, Izawa T, Kuroda S, Tanimoto K, Moriyama K, Tanaka E. Analysis of gene expression profiles in human periodontal ligament cells under hypoxia: the protective effect of CC chemokine ligand 2 to oxygen shortage. *Arch Oral Biol.* 54(7):618-24, 2009.
- Minato A, Ono T, Miyamoto JJ, Honda E, Kurabayashi T, Moriyama K. Preferred chewing side-dependent two-point discrimination and cortical activation pattern of tactile tongue sensation. *Behav Brain Res.* 203(1):118-26, 2009.
- Inoue-Arai MS, Ono T, Honda E, Kurabayashi T, Moriyama K. Motor coordination of articulators depends on the place of articulation. *Behav Brain Res.* 16;199(2):307-16, 2009.
- Miraoui H, Oudina K, Petite H, Tanimoto Y, Moriyama K, Marie PJ. Fibroblast growth factor receptor 2 promotes osteogenic differentiation in mesenchymal cells via ERK1/2 and protein kinase C signaling. *J Biol Chem.* 284(8):4897-904, 2009.
- Yagi Y, Suda N, Yamakoshi Y, Baba O, Moriyama K. In vivo application of amelogenin suppresses root resorption. *J Dent Res.* 88(2):176-81, 2009.
- Suda N, Kawafuji K, Moriyama K. Multidisciplinary management including

- endodontics, periodontics, orthodontics, anterior maxillary osteotomy and prosthetics in an adult case with a severe openbite. *Orthod Waves*, 68(1), 42-49, 2009.
- Suda, N., Moriyama K. Human diseases accompanied with abnormal tooth roots. *Journal of Oral Biosciences*. in press, 2009.
- Suda N, Shiga M, Ganburged G, Moriyama K. Marfan syndrome and its disorder in periodontal tissues. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 312B(5):503-9, 2009.
- Iimura T, Denans N, Pourquié O.: Establishment of Hox vertebral identities in the embryonic spine precursors. *Curr Top Dev Biol*;*88*:201-34. 2009.
- Sugiyama M, Sakaue-Sawano A, Iimura T, Fukami K, Kitaguchi T, Kawakami K, Okamoto H, Higashijima SI, and Miyawaki A.: Illuminating Cell Cycle Progression in the Developing Zebrafish Embryo. *Proc Natl Acad Sci USA*. (in press)
- Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T, Takayanagi T, Morita K, Omura K, Nguyen ST, Miki Y, Iimura T, Himeno A, Akashi T, Yamada-Okabe H, Ogata E, Yamaguchi A: Roles of IL-6 and PTHrP in osteoclast formation associated with oral cancers: The significance of IL-6 synthesized by stromal cells in response to cancer cells. *Amer J Pathol* (in press)
- Nguyen DH, Nguyen HH, Nguyen TV, Nguyen TM, Trinh TM, Nguyen QT, Van Dinh T, Shimbo T, Takahashi Y, Kato Y, Kawana A, Akita S, Kudo K. Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) in northern Vietnam, 2004-2005 *Emerg Infect Dis* 15:19-23,2009
- Okura T, Higaki J, Kurata M, Irita J, Miyoshi K, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Nagai R and The JCAD Study Investigators Elevated Serum Uric Acid is an Independent Predictor for Cardiovascular Events in Patients With Severe Coronary Artery Stenosis Subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study *Circ J* 2009; 73(5); 885-891
- Kambara H, Yamazaki T, Hayashi D, Kohro T, Okada Y, Nagai R and The JCAD Study Investigators Gender Differences in Patients With Coronary Artery Disease in Japan The Japanese Coronary Artery Disease Study (The JCAD Study) *Circ J* 2009; 73(5); 912-917
- Tanaka Y, Daida H, Imai Y, Miyauchi K, Sato Y, Hiwatari M, Kitagawa A, Kishimoto J, Yamazaki T, Kawamori R Morning home blood pressure may be a significant marker of nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes:

ADVANCED-J study 1 Hypertens Res  
2009; 32: 770-774

Suzuki S, Yamashita T, Otsuka T, Sagara  
K, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A,  
Nagashima K, Kirigaya H, Ogasawara K,  
Sawada H, Yamazaki T, Aizawa T.  
Treatment strategy and clinical outcome  
in Japanese patients with atrial  
fibrillation. Heart Vessels. 2009 Jul;  
24(4):287-93.

Kohro T, Yamazaki T Cardiovascular  
clinical trials in Japan and controversies  
regarding prospective randomized  
open-label blinded end-point design  
Hypertens Res 32: 109-114, 2009

Kohro T, Yamazaki T Mechanism of  
statin-induced myopathy investigated  
using microarray technology J of  
Atherosclerosis and Thrombosis 16: 30-32,  
2009

Kohro T, Yamazaki T Eicosapentaenoic  
acid (EPA) in reducing secondary  
cardiovascular events in  
hypercholesterolemic Japanese patients  
Circ J 73: 1197-1198, 2009

Aizawa Y, Kohsaka S, Suzuki S, Atarashi  
H, Kamakura S, Sakurai M, Nakaya H,  
Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T,  
Yamashita T, Ogawa S J-RHYTHM  
Investigators Comparison of  
Antiarrhythmics Used in Patients with

Paroxysmal Atrial Fibrillation:  
Sub-analysis of J-RHYTHM study Circ  
J 2009 in press

Suzuki S, Yamashita T, Otsuka T, Sagara  
K, Uejima T, Oikawa Y, Yajima J, Koike A,  
Nagashima K, Kirigaya H, Ogasawara K,  
Sawada H, Yamazaki T, Aizawa T. Body  
Size and Atrial Fibrillation in Japanese  
Outpatients. Circ J 2009 in press

Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T,  
Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T,  
Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura  
S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I,  
Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K,  
Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M,  
Fukatani M, Mitamura H for the  
J-RHYTHM Investigators

Optimal treatment strategy for patients  
with paroxysmal atrial fibrillation  
Circulation J 2009; 73; 242-248

Kohro T, Yamazaki T  
Cardiovascular clinical trials in Japan and  
controversies regarding prospective  
randomized open-label blinded end-point  
design Hypertens Res 32: 109-114, 2009

Kohro T, Yamazaki T  
Mechanism of statin-induced myopathy  
investigated using microarray technology  
J Atheroscler Thromb. 2009 Mar;16(1):30-2.  
Epub 2009 Mar 5

Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori A.

Whole-body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints.

Ann Nucl Med. 2009 Oct 16. [Epub ahead of print].

Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A, Yamashita H, Kunimatsu J, Itoh K, Mimori A.

Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis.

Mod Rheumatol. 2009;19(3):293-301. Epub 2009 Mar 10.

1. Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori A. Whole-body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints. Ann Nucl Med. 2009 [Oct 16. Epub ahead of print]

学会発表

上顎前歯歯槽部骨切り術後の形態的・機能的検討

佐藤昌、樺沢勇司、菊池剛、佐藤百合子、樋口祐輔、丸岡 豊、小村健

第 19 回日本顎変形症学会総会（仙台市）  
2009.6.4、5

外科的矯正治療における咬合力・咬合接触面積の推移についての検討

菊池剛、樺沢勇司、佐藤昌、佐藤百合子、樋口祐輔、丸岡 豊、小村健

第 19 回日本顎変形症学会総会（仙台市）  
2009.6.4、5

治療期間短縮のために Le Fort I 型骨きり術により上顎歯列正中を移動した症例

安藤文人、丸岡 豊、岩崎由香里、小林さくら子、小林隆太郎、荘司洋文

第 19 回日本顎変形症学会総会（仙台市），  
2009.6.4、5

乳児上顎に発生した黒色性神経外胚葉性腫瘍(MNTI: Melanotic neuroectodermal tumour of infancy)の 1 例

大草日斗美、井手聖子、黒川 仁、津野顕子、田山道太、丸岡 豊

第 187 回 日本口腔外科学会関東地方会（千葉市）2009.6.27

国立国際医療センター戸山病院における経口ビスフォスフォネート製剤の処方状況調査

丸岡 豊、黒川 仁、友田衣早佳、小林 誉、島田泰如、田山道太、大橋 豪

第 54 回 日本口腔外科学会総会（札幌市）  
2009. 10. 9-10

多発性骨髄腫患者の下顎骨に発生した炎症性筋線維芽細胞性腫瘍の 1 例

黒川 仁、小林 誉、大草日斗美、寺谷由香里、友田衣早佳、田上 正、丸岡 豊

第 54 回 日本口腔外科学会総会（札幌市）  
2009. 10. 9-10



下顎臼歯部に発生したカポジ肉腫の1例  
寺谷由香里、田上 正、黒川 仁、友田衣  
早佳、黒佐通代、丸岡 豊  
第54回 日本口腔外科学会総会（札幌市）  
2009.10.9-10

当科を受診した化学療法を施行した血液  
疾患患者の臨床的検討  
井手聖子、黒川 仁 島田泰如、丸岡 豊  
第54回 日本口腔外科学会総会（札幌市）  
2009.10.9-10

乳児上顎に発生した黒色性神経外胚葉性  
腫瘍（MNTI: Melanotic neuroectodermal  
tumour of infancy）の1例  
丸岡 豊、井手聖子、黒川 仁、大草日斗美、  
津野顕子、田山道太、勝又由紀、金田一純  
子  
第28回 日本口腔腫瘍学会総会（東京）  
2010.1.28-29

出生時より乳児下顎歯肉に発生し多数の  
過剰歯を伴った周辺性歯原性線維腫の1  
例  
大橋 豪、丸岡 豊、勝又由紀、津野顕子、  
金田一純子  
第28回 日本口腔腫瘍学会総会（東京）  
2010.1.28-29

Oral cancer treatment in Japan.（特別  
講演）  
Omura K.  
The 50<sup>th</sup> Anniversary congress, Korean  
Association of Oral Maxillofacial  
Surgeons. 2009.4.9-11.

Metastasis of oral cancer to the parotid  
node  
Harada H., Omura K.  
The 50<sup>th</sup> Anniversary congress, Korean  
Association of Oral Maxillofacial  
Surgeons. 2009.4.9-11.

Recent advances in mandibular  
reconstruction  
Shimamoto H., Harada H. and Omura K.  
The 50<sup>th</sup> Anniversary congress, Korean  
Association of Oral Maxillofacial  
Surgeons. 2009.4.9-11.

RND 郭清外リンパ節転移の治療について  
（シンポジウム）  
小村 健  
第63回日本口腔科学会総会（浜松市）  
2009.4.16-17.

口腔扁平上皮癌における TS-1・放射線同  
時併用療法による手術回避・縮小手術の可  
能性（シンポジウム）  
原田浩之、小村 健  
第63回日本口腔科学会総会（浜松市）  
2009.4.16-17.

頸部リンパ節転移高度進展例における術  
後化学放射線療法について（シンポジウ  
ム）  
島本裕彰、原田浩之、小村 健  
第63回日本口腔科学会総会（浜松市）  
2009.4.16-17.

レーザーを用いた組織内照射法による血

管病変の治療 (シンポジウム)

宮崎 英隆、小村 健

第 63 回日本口腔科学会総会 (浜松市)

2009.4.16-17.

ロッキングプレートシステムを用いた下顎枝矢状分割術の術後臨床経過の検討  
—チタンスクリュー固定との比較—

樺沢勇司、佐藤昌、菊池 剛、樋口祐輔、小村 健

第 63 回日本口腔科学会総会 (浜松市)

2009.4.16-17.

肩甲骨皮弁による下顎骨再建後の機能評価

丸川恵理子、猪俣謙次、生田 稔、平井秀明、高橋由貴子、高橋幸伸、原田浩之、小村 健

第 63 回日本口腔科学会総会 (浜松市)

2009.4.16-17.

上顎に発生した巨大な石灰化嚢胞性菌原性腫瘍の 1 例

工藤雅範、中島雄介、原田浩之、小村 健

第 63 回日本口腔科学会総会 (浜松市)

2009.4.16-17.

舌リンパ節転移例の臨床病理学的検討

原田浩之、中島雄介、島本裕彰、富岡寛文、田中香衣、小村 健

第 33 回日本頭頸部癌学会 (札幌市)

2009.6.10-12.

下顎骨再建の工夫

島本裕彰、原田浩之、中島雄介、富岡寛文、田中香衣、平井秀明、小村 健

第 33 回日本頭頸部癌学会 (札幌市)

2009.6.10-12.

口腔に発生した basaloid squamous cell carcinoma の 3 例

富岡寛文、原田浩之、栗林悠里、平井秀明、田中香衣、島本裕彰、中島雄介、小村 健

第 33 回日本頭頸部癌学会 (札幌市)

2009.6.10-12.

副耳下腺多形腺腫再発例の治療経験

釘本琢磨、島本裕彰、原田浩之、小村 健

第 187 回 日本口腔外科学会関東地方会

(千葉市) 2009.6.27

一次診断における顎関節症 II 型と III b 型の鑑別

角倉可奈子、高 楠旻、今井英樹、中川聡、依田 泰、宮村壽一、塚原宏泰、森田伸、小村 健

第 22 回日本顎関節学会総会

第 14 回日本口腔顔面痛学会総会

2009.7.25, 26. (東京)

VELscope を用いた口腔粘膜病変の観察

松本佳奈子、島本裕彰、栢森 高、小村 健

第 54 回 日本口腔外科学会総会 (札幌市)

2009. 10. 9-10

波長 450nm 半導体レーザーによる軟組織蒸散効果の実験的検討

宮崎英隆、小村 健、菊池 剛、加藤純二

第 54 回 日本口腔外科学会総会 (札幌市)

2009. 10. 9-10

ロッキングプレートシステムを用いた非

対称症例への下顎枝矢状分割術の術後臨床経過の検討

樺沢勇司、佐藤 昌、菊池 剛、佐藤百合子、樋口祐輔、小村 健

第 54 回 日本口腔外科学会総会（札幌市）  
2009. 10. 9-10

自家骨・β-TCP 混合移植による上顎洞底挙上術後の X 線学的・組織学的評価

丸川恵理子、猪俣謙次、高橋幸伸、依田 泰、塚原宏泰、小村 健

第 54 回 日本口腔外科学会総会（札幌市）  
2009. 10. 9-10

新規創内固定型上顎仮骨延長装置の使用経験

森田圭一、菊池 剛、今泉史子、根岸綾子、小村 健

第 54 回 日本口腔外科学会総会（札幌市）  
2009. 10. 9-10

当科におけるビスフォスフォネート系薬剤投与患者の取り扱い

中島雄介、小村 健

第 54 回 日本口腔外科学会総会（札幌市）  
2009. 10. 9-10

新規創内固定型上顎仮骨延長装置の使用経験

森田圭一、辻 美千子、今泉史子、森田綾子、森山啓司、小村 健

第 33 回日本口蓋裂学会総会  
2009.5.28, 29（東京）

口腔扁平上皮癌における遠隔転移発現に関与する因子の検討

原田浩之、小村 健、中島雄介、生田 稔、島本裕彰、富岡寛文、田中香衣、金親あや乃

第 47 回日本癌治療学会学術集会  
2209. 10. 22-24（横浜市）

Keiji Moriyama: Differential Diagnosis and Treatment for Class III malocclusion  
7° Congresso da Associação Brasileira Ortodontia e Ortopedia Facial (ABOR), Brasilia, Brazil, October 11, 2009.

Keiji Moriyama: Special Lecture -Some Considerations in the Treatment of Cleft Lip/Palate Patients. Hospital De Reabilitação De Anomalias Craniofaciais Da Universidade de São Paulo, Bauru, Brazil, October 9, 2009.

Keiji Moriyama: Symposium Orthognatic surgery, Surgical Orthodontic Treatment for Cleft Lip/Palate Patients. 11th International Congress on Cleft Lip and Palate and Related Craniofacial Anomalies, Fortaleza, Brazil, September 11, 2009.

Honda A, Baba Y, Kataoka K, Suzuki S, Moriyama K. Long-term study of skeletal changes after maxillary distraction in growing children with cleft lip and palate. 11th International Congress on Cleft Lip and Palate and Related Craniofacial Anomalies, Foltaleza, September 10-13, 2009.

Inoue-Arai MS, Sato-Wakabayashi M, Ono T, Honda E, Kurabayashi T, Moriyama K. Mapping of brain activation areas in covert and

overt articulation in subjects with and without cleft lip and palate. 11th International Congress on Cleft Lip and Palate and Related Craniofacial Anomalies, Fortaleza, September 10-13, 2009.

Suda N, Kawafuji A, Ogawa T, Tsuji M, Moriyama, K. Characteristics of Japanese Beckwith-Wiedemann syndrome patients without glossectomy. 85th Congress of the European Orthodontic Society, Helsinki, June 10-14, 2009.

Keiji Moriyama: Symposium; Molecular Mechanisms of Craniofacial Development and Craniosynostosis. - Characterization of the Osteoblast Phenotype in Apert Syndrome. IADR/AADR/CADR 87th General Session and Exhibition, Miami Florida, U.S.A., April 1, 2009

Keiji Moriyama: Function and regulation of osteopontin during orthodontic tooth movement. 2009 The Angle Society East Component Meeting, Newport, Rhode Island, U.S.A., March 29, 2009

Ganburged G, Suda N, Saito M, Yamazaki Y, Isokawa K, Moriyama K. Differential gene expression in periodontal ligament of mouse model of Marfan syndrome (MgR: hypomorphic fibrillin-1 mice). 第74回口腔病学会学術大会、東京、2009年12月4-5日。

須田直人、志賀百年、Ganjargal Ganburged、齊藤正寛、山崎洋介、磯川桂太郎、森山啓司。歯根膜に局在する弾性線維の機能解析に関するアプローチ。第7回エラスチン研究会

学術集会、北九州市、12月4-5日。

本田綾、馬場祥行、山田大輔、鈴木聖一、大林尚人、倉林亨、森山啓司。Le Fort I型上顎骨延長法を適用した口唇口蓋裂症例の軟組織変化に対するCT画像を用いた三次元的検討。第19回日本シミュレーション外科学会、東京、平成21年10月31日。

森山啓司。歯科医療の安全・安心をどのように考えるか:とくにインプラント治療に関して- 矯正用インプラントアンカーの安全・安心使用に向けた日本矯正歯科学会の取り組み。第39回(社)日本口腔インプラント学会学術大会、大阪、平成21年9月25-7。

鈴木尋之、須田直人、志賀百年、井関祥子、森山啓司。Apert症候群型変異FGFR2とその可溶性変異体を過剰発現するトランスジェニックマウス頭蓋冠由来骨芽細胞の解析。第51回歯科基礎医学会学術大会、新潟、平成21年9月9-11日。

佐藤麻緒、川元龍夫、井口隆人、八木優子、小村健、天願俊泉、砂川元、森山啓司。外科的矯正治療を行った統合失調症を伴う顎変形症の2症例について。第68回東京矯正歯科学会、東京、平成21年7月16日。

森山啓司、白土雄司:シンポジウム 特定非営利法人日本顎変形症学会のこれからを考える-日本顎変形症学会認定医制度の検討について、第19回日本顎変形症学会総会、仙台、平成21年6月5日。

本田綾、馬場祥行、片岡恵一、鈴木聖一、大

林尚人、倉林亨、森山啓司. Le Fort I 型上顎骨延長法を適用した口唇口蓋裂症例の軟組織変化に対する CT 画像を用いた三次元的検討. 第 33 回日本口蓋裂学会総会、東京、平成 21 年 5 月 28-29 日.

飯田敏朗、星合泰治、初野有人、辻美千子、馬場祥行、鈴木聖一、森山啓司、谷口尚. モード解析による骨成熟過程の評価の試み.

Assessment of bone maturity using modal analysis after orthognathic surgery. 第 33 回日本口蓋裂学会総会、東京、平成 21 年 5 月 28-29 日.

飯村忠浩  
第 16 回 NPO 法人 東京血管疾患研究所セミナー  
(沼野記念セミナー)  
「骨のかたちと機能の進化」  
平成 21 年 12 月 12 日 山上会館 2 階 201 室会議室

Tadahiro Iimura  
第 26 回内藤コンファレンス (オステオバイオロジー) 招待講演  
「Real time fluorescence imaging in early embryonic body formation」  
2009 年 11 月 6 日 淡路夢舞台国際会議場

飯村忠浩  
第 1 回 細胞機能可視化研究会 招待講演  
「蛍光イメージングで探る脊椎動物発生の基盤システム」  
2009 年 10 月 9 日 東京大学医学部教育研究棟

飯村忠浩  
第 51 回 歯科基礎医学会 学術大会・総会  
サテライト・シンポジウム 4  
次世代を担う若手シンポジウム:生命科学分野で活躍する D.D.S. 研究者の多様性  
「蛍光イメージングで探る個体発生の基盤システム」

2009 年 9 月 9 日 朱鷺メッセ:新潟コンベンションセンター

飯村忠浩  
第 3 回 瀬戸内フォーラム  
「蛍光イメージングによる骨発生機構の解明」

2009 年 8 月 29 日 ホテル北野プラザ六甲荘・神戸市

飯村忠浩  
第 29 回 骨形態計測学会  
シンポジウム 1:骨の形態的解析法の進歩  
「骨の in vivo 蛍光イメージングの現状と展望」

2009 年 5 月 29 日 大阪国際会議場

Hiroyuki Yamashita, Kazuo Kubota, Yuko Takahashi, Junwa Kunimatsu, Arisa Shimizu, Toshiki Eri, Kenji Itoh, Akio Mimori: Value of PET/CT in clinical practice in patients with possible spondyloarthropathy. The 77<sup>th</sup> American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct, 2009

Yuko Takahashi, Shiori Haga, Hiroyuki Yamashita, Yukihito Ishizaka, Akio Mimori: Autoantibodies to angiotensin converting

enzyme 2 in patients with rheumatic diseases. The 77<sup>th</sup> American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct, 2009

山下裕之、窪田和雄、高橋裕子、鈴木暁岳、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫：血清反応陰性脊椎関節炎の診断における 18-FDG-PET/CT の有用性（第2報）. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

山下裕之、高橋裕子、鈴木暁岳、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫：膠原病科における不明炎症の原因集計；悪性リンパ腫の重要性第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

高橋裕子、山下裕之、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫：遅発ループス腎炎に対するシクロホスファミド治療の有効性評価. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

高橋裕子、関谷文男、松平蘭、山路健、田村直人、高崎芳成、三森明夫：混合性結合組織病に対する初期ステロイド治療の意義（第2報）. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

高橋裕子、山下裕之、伊藤健司、杉山温人、三村俊英、三森明夫：顕微鏡的多発血管炎と Wegener 肉芽腫症の予後決定因子. 第53回日本リウマチ学会、東京、

4月、2009

國松淳和、廣江道昭、山下裕之、高橋裕子、伊藤健司、三森明夫：SLEに伴う心筋障害3例にみられた異なる病態生理. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

國松淳和、山下裕之、高橋裕子、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫：リウマチ性多発筋痛症の鑑別診断；初診例の集計. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

江里俊樹、細川美里、山下裕之、高橋裕子、伊藤健司、三森明夫：Sjogren 症候群に合併した末梢神経障害の3例. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

細川千里、山下裕之、高橋裕子、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫：早期診断した大動脈炎の画像診断における治療成績の検討. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

越智、高橋裕子、伊藤健司、三森明夫：多剤抵抗性の難治性 Still 病. 第54回内科学会関東地方会、東京、2月、2009

Hiroyuki Yamashita, Kazuo Kubota, Yuko Takahashi, Junwa Kunimatsu, Arisa Shimizu, Toshiki Eri, Kenji Itoh, Akio Mimori: Value of PET/CT in clinical practice in patients with possible spondyloarthritis. The 77<sup>th</sup> American College of Rheumatology, Annual

Scientific Meeting, Philadelphia, Oct, 2009

山下裕之、窪田和雄、高橋裕子、鈴木暁岳、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫：血清反応陰性脊椎関節炎の診断における

18-FDG-PET/CTの有用性（第2報）. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

國松淳和、山下裕之、高橋裕子、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫：リウマチ性多発筋痛症の鑑別診断；初診例の集計. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

高橋裕子、鈴木暁岳、山下裕之、國松淳和、柳井敦、清水亜理紗、伊東健司、三森明夫：TNF遮断治療中の関節リウマ

3. その他の業績 なし

書籍等 なし

H:知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究」研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	丸岡 豊	国立国際医療センター 戸山病院 歯科口腔外科	科長
		同 研究所 国際臨床研究センター	併任研究員
研究分担者	山本 健二	国立国際医療センター 研究所 国際臨床研究センター	センター長
	松島 綱治	東京大学大学院 医学系研究科 分子予防医学分野	教授
	小村 健	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 顎口腔外科学分野	教授
	森山 啓司	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 顎顔面矯正学分野	教授
	飯村 忠浩	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 口腔病理学分野	特任准教授
	新保 卓郎	国立国際医療センター 研究所 国際臨床研究センター 医療情報解析研究部	部長
	星野 昭芳	国立国際医療センター 研究所 国際臨床研究センター	協力研究員
	今井 英樹	日立製作所水戸総合病院 歯科口腔外科 国立国際医療センター 研究所 国際臨床研究センター	主任医長 研究補助員
	大塚 亮	ファミリー歯科矯正 国立国際医療センター 研究所 国際臨床研究センター	院長 研究補助員
	上羽 悟史	東京大学大学院 医学系研究科 分子予防医学分野	助教
	馬目 佳信	東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 共同研究施設	教授
	藤岡 宏樹	東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 共同研究施設	助教
	山崎 力	東京大学大学院 臨床疫学システム 臨床疫学	特任教授
	叶谷 文秀	国立国際医療センター 研究所 国際臨床研究センター	特任研究員
	三森 明夫	国立国際医療センター 戸山病院 膠原病科	第一病棟部長
事務局	黒田 綾	国立国際医療センター 研究所 国際臨床研究センター	
	伊藤 和幸	同上	
経理事務担当者	松田 敏宏	国立国際医療センター 運営局 庶務第一課業務係	



## 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告書

進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究

(H21-難治-一般-097)

### 基礎班：骨組織におけるケモカイン受容体の恒常的機能の解析

分担研究者：山本健二 国立国際医療センター研究所・国際臨床研究センター センター長

分担研究者：星野昭芳 国立国際医療センター研究所・国際臨床研究センター 協力研究員

分担研究者：松島綱治 東京大学大学院医学系研究科・分子予防医学 教授

分担研究者：上羽悟史 東京大学大学院医学系研究科・分子予防医学 助教

分担研究者：馬目佳信 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所・分子細胞生物 教授

分担研究者：藤岡宏樹 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所・分子細胞生物 助教

### 研究要旨

進行性下顎頭吸収(PCR)の発症と病態の進行には、骨および軟骨代謝の異常が関連していることがこれまでも想定されていたにもかかわらず、当該疾患と類似の兆候を示す適当な病態モデル動物が存在しなかったため、本疾患の病態を基礎的に解析する研究は皆無であった。我々は、マクロファージの遊走能を規定する免疫系分子である CC 型ケモカイン受容体のうち CCR1 受容体欠損マウスの再検討を行った。これにより、ケモカインならびにケモカイン受容体系が、破骨細胞ならびに骨芽細胞の機能調整に機能し、骨・軟骨代謝に積極的に関与することを見出した。また当該マウスでは頭蓋骨は下顎枝長の短縮と前歯部開咬を示し、ヒト PCR 様の外観を呈することが判明した。これら結果から、ケモカインなど従来は主として炎症に関与すると考えられてきた免疫系分子が骨代謝など生理的代謝活動においても機能を有することが示され、PCR など非炎症性の発症にも深く関与している可能性が高いという知見が得られた。

#### A:研究目的

進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption: PCR)は、進行性の下顎頭の形

態吸収変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と定義される原因不明の疾患である。しかしながら、本疾患の発症原因が不明であること、また診断基準についてもいまだ

不明瞭であることから、歯科口腔外科領域の臨床医のあいだでも認知度は必ずしも高いとはいえない疾患である。本疾患は、なんらかの要因で下顎頭が進行性に急速に吸収され最終的には開咬に到ることから、その背景に骨ならびに軟骨の異常が想定されている。しかし歯科領域では外科的治療で「ある程度」の対処が可能であること、また病変部位からの検体採取が極めて困難であることもあいまって、本疾患が炎症随伴性であるかどうかも含めて臨床の分子生物学的な病態について基礎的に解析する研究はほぼ皆無である。また本来なら難治性疾患研究において代替手段となりうる動物実験に関しても、当該疾患と類似の兆候を示すような適当な病態モデル動物が存在しなかったため、咬合異常を生じる病態の分子生物学的理解はなされていない。我々はマクロファージの遊走能を規定する免疫系分子である CC 型ケモカイン受容体のひとつである CCR1 が、マクロファージのみならず同じマクロファージ系に起源を持つ破骨細胞の機能にも関与しているという仮説に基づき、CCR1 欠損(CCR1KO)マウスを用いてケモカイン受容体の破骨細胞ならびに骨芽細胞における機能を解析した。

## B:研究方法

(1). 破骨細胞機能解析: CCR1 欠損マウスならびに対照群となる野生型マウス骨髄よりマイエロイド系細胞を分離回収し、破骨細胞分化に必要な増殖因子 M-CSF ならびに RANKL 存在下で破骨細胞先駆細胞を誘導、培養条件下で多核化・融合した成熟破骨細胞へ分化させた。細胞分化能について、細胞数・融合核数の計測にて、また骨分解

能についてザイモグラフィ法ならびにピット形成アッセイによりそれぞれ定量的・定性的に検討した。また分化成熟過程における破骨細胞関連分子の発現変化をリアルタイム PCR 法にて定量解析した。

(2). 骨芽細胞機能解析: CCR1KO マウスならびに対照群となる野生型マウスより骨髄由来 mesenchymal stromal 細胞を採取、骨芽細胞分化因子の添加条件で培養し、骨芽細胞へ分化させた。骨芽細胞分化に応じて賛成される骨特異的アルカリフォスファターゼ産生を指標に分化度を判定し、分化過程における骨芽細胞特異的マーカーならびに転写因子群の発現の時間的変化をリアルタイム PCR 法にて定量解析した。また骨ミネラル沈着を Von Kossa アッセイにて測定した。破骨細胞機能におけるケモカインの機能について、CCR1KO 骨芽細胞と野生型破骨細胞先駆細胞との混合培養実験により解析した。

(3). 骨形態解析: CCR1 欠損マウスならびに対照群となる野生型マウスの骨密度ならびに骨微細構造の変化について、bone morphometric analysis により定量的に評価した。また、カルセイン投与によりマウス骨組織の成長割合を定量的に算出した。マウス血清においてコラーゲンテロペプチド NTX などの骨粗鬆症マーカーを測定し、マウス個体における骨代謝回転について比較検討した。同時に、上記培養細胞レベルで確認された変化が in vivo においても成立するか検証するため、骨組織から直接 RNA 抽出を行い、リアルタイム PCR 法にて定量解析した。

## C:研究結果

CCR1 欠損マウスでは対照群となる野生型マウスに比して、頭蓋骨など骨格形状がやや変化しており、CCR1 欠損マウスでは対照群となる野生型マウスに比して、海綿骨領域における骨密度が低く、骨梁構造が未発達であった。また骨組織の成長速度が極めて遅いことから、CCR1KO マウスが典型的な骨組織の低形成であることが判明した。しかし、骨端板など骨成長末端における軟骨配列に著しい構造の乱れが観察されるなど、病理学的には単なる骨組織の低形成では説明できない組織像も観察された。培養骨芽細胞においては、CCR1KO マウス由来骨芽細胞では、骨分化に必要な転写因子の発現レベルが極めて低く、成熟末期に産生されるオステオカルシンが産生されない状態となっていることが観察された。つまり CCR1 が骨芽細胞の成熟段階の調整に関与している可能性が示唆された。一方、培養破骨細胞においても、CCR1KO マウス由来細胞では、形態学的にも機能的にも破骨細胞機能不全が観察された。すなわち CCR1KO マウス由来細胞では、多核融合破骨細胞の形成不全が観察されるのみならず、骨融解に必要な酵素群の産生が低下してい

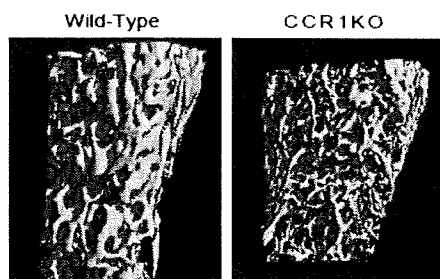


図 1 CCR1KO マウス大腿骨遠位部海綿骨のマイクロ CT 写真。骨密度が低く、骨梁構造は細く未発達である。

た。また、この破骨細胞の成熟不全の主因は、破骨細胞への最終分化を制御することで知られる RANK-RANKL 系のうち、破骨細胞上に発現する RANK 受容体の発現レベルが CCR1KO マウス由来細胞では極めて低くなっていることに因るものである。また、骨芽細胞におけるリガンド RANKL の発現レベルもきわめて低くなっているため、CCR1KO マウス由来骨芽細胞と正常破骨先駆細胞とを混合培養しても、正常破骨先駆細胞の多核融合化を誘導できないことが判明した。したがって CCR1KO マウスでは、主として骨形成因子である RANK-RANKL 系の発現が抑制されることで破骨細胞ならびに骨芽細胞機能がともに低下し、典型的な骨代謝回転の低形成、つまり「造れない、壊せない」という状況に陥っていることが明らかとなった。

## D:考察

### 1) 達成度について

免疫系細胞の遊走を制御するケモカインが、マウスの生理的な骨代謝回転においても機能していることを、*in vitro* ならびに *in vivo* において証明することができた。また、従来予想していた破骨細胞の分化・成熟のみならず、骨芽細胞の分化においてもケモカインが機能を持つことを明らかとした。

### 2) 成果の学術的・国際的・社会的意義について

我々は前述の通り、ケモカイン受容体 CCR1 が骨代謝において重要な破骨細胞ならびに骨芽細胞の両細胞の分化に重要な機

能を有することを明らかにした。すなわちケモカインは破骨細胞ならびに骨芽細胞において生理的な骨代謝回転を維持する調節因子、すなわち骨代謝においてその存在が予見されていた「骨カップリング因子」として機能していることを解明したことは、骨代謝回転を理解する上で学術的にも重要な発見である。これまで骨代謝疾患領域では、M-CSFあるいはRANK-RANKL欠損系のように大理石病様を呈する動物モデルや、卵巣摘出などの手段で人為的に骨粗鬆症を起こさせるなど骨粗鬆症モデルとなる動物モデルは存在するが、低形成モデル、あるいはヒトPCR類似の開咬など本疾患と類似の兆候を示すような適当な病態モデル動物はこれまで存在しなかった。今後、咬合異常を生じる病態の分子生物学的な理解を進める上で学術的意義は大きいばかりではなく、マウス病態と本疾患病態との関連性を明らかにすることで、患者QOLを改善することも期待される。現在は下顎の退行による咬合不全を訴える患者には明確な治療方針がないため、主たる目的として咬合の安定を目指しての外科手術を実施している例や、逆に外科手術を契機として発生する可能性がある「医原性PCR」の誘発を恐れるあまり本来必要な手術・処置が行われないという事態がある。マウスモデルによる解析とヒト疾患との比較検討により治療方針を決定する上でも非常に有力な情報提供することで不要な外科手術を避けることができ、ひいては医療経済の負担を減じるといった社会的な意義ももたらすことが可能となる。

### 3) 今後の展望について

本研究により、少なくともマウスにおいては。上記に示すようにCCR1などケモカインが生理的骨代謝に機能を有することが判明した。しかしマウスなど齧歯動物とヒトでは、ケモカイン受容体の遺伝子には対応関係が認められるものの、ケモカインリガンドの遺伝子構成に大きな違いがあることが知られている。したがってこの情報をもとにヒトにおける骨担当ケモカインの探索を実施し、本疾患におけるケモカインの関与などの病態解明への糸口を探る。また、CCR1とhomologyが高く、MIP-1 $\alpha$ /CCL3)、MIP-1 $\beta$ /CCL4、RANTES/CCL5など複数のCCR1リガンドを共有するCCR5受容体の骨代謝における機能についても検討する必要がある。当該動物を骨代謝不全モデルマウスとして活用し、PCRのみならず他の骨代謝性疾患や近年深刻な問題と化しているビスフォスフォネート剤関連顎骨壊死についても、予防解決に繋がることを期待される。

## E:結論

生理的骨代謝におけるケモカインCCR1の機能をすくなくともマウスレベルにおいて解明することができた。

## F:健康危機情報

なし。

## G:研究発表

### 1. 論文発表

- (1). Hoshino A, Ueha S, Imai T, Kirino T, Matsushima K, Yamamoto K.