

## C:研究結果

### 1. PCR 実態調査：

図やグラフは分担研究の項を参照されたい。

全国の歯科口腔外科診療施設 546 施設にアンケートを行い、現在までに 93 施設から回答を得、回収率は 17%であった。

各項目において未記入のものがそれぞれ若干数あるため、各調査項目の合計は必ずしも同数にならない。

男性 9 例、女性 98 例、そして資料が古く詳細が確認できない症例、担当医の転出等の理由で詳細が不明な症例、記録照合中の症例なども含め、性別不明の 65 例を加え、合計 172 症例が登録された。患者年齢分布は 20 代が最も多く、次いで 10 代、30 代となり、40 代では少ないが 50 代以上は再び増加する二相性の分布を示した。

また、50 代以降では 20 症例中 15 例が関節リウマチ等の自己免疫疾患に罹患しており、ステロイドを服用していた。

医療機関受診時の主訴は、咬合の違和感・不調和を主訴に受診した患者は 74 例(63%)と最も多く、ついで顎関節の疼痛が 25 例(22%)、開咬、すなわち前歯が咬めないとするものが 12 例(10%)、その他(審美障害や顎関節の違和感)、あるいは不明の患者が 6 例(5%)であった。

次に罹患側であるが、両側が 85 例(49%)と最も多く、次いで左側が 13 例(8%)、右側 7 例(4%)である。前述のごとく資料が古すぎたりして記録に残っていないという不明例が 67 例(41%)であった。

それに対する医療者側の初診時診断は、顎関節症としたものが 51 例(39%)、ついで顎変形症 39 例(30%)、不正咬合 12 例(9%)、PCR21 例(16%)、感染症やびまん性硬化性骨髄炎などの「その他の診断」が 8 例(6%)であった。

患者がもつ他の疾患を調べた。基礎疾患なしが 101 例(72%)、自己免疫疾患が 20 例(14%)、そして中咽頭がん、うつ病、進行性筋ジストロフィー等その他の疾患が 19 例(14%)であった。

最後に、そのような患者に施行された治療法は、顎関節症に準ずる治療を行ったのは 35 例(30%)、顎矯正手術を行ったものが 26 例(22%)、歯科矯正のみが 24 例(21%)、スクリューを固定源とする顎間牽引、歯科補綴学的治療、下顎頭の切除などのその他の治療が 14 例(12%)、特に治療を行わなかったものが 17 例(15%)であった。

### 2. 血液、および尿検体からのマーカー検索：

協力施設における検査も含め、複数のサンプル採取が可能だった患者を含め 15 例(のべ 18 例)のサンプル収集を行った。一方、11 名の女性の健常者ボランティアからもサンプルの収集を行った(現在も継続中)。それらを解析した結果、骨粗鬆症を示唆する NTX や DPD が高値の傾向を示し、また CCR1, CCR5 のヒトリガンドである RANTES が健常人ボランティアから得られた値より大幅に変動していた。また途中から調査に加えた TNF- $\alpha$  や 62 エストラジオール(62-Est)の値も若干高い傾向を示した。尿中 CTX も若干の差がみられたが、

本研究の周知が進み、各医療機関より調査を依頼された症例で、症状の進行を自覚している患者に RANTES 値が健常人とほとんど差のない症例もみられた。一方、顎関節について長期にわたる治療とか経過観察が可能であった 2 例では、当初高値を示した RANTES 値が、顎関節の違和感や疼痛、運動障害などの軽減に伴って RANTES 値の下降が確認されている。

### 3. 血液からの DNA 採取：

依然として検体数が少ないうえに、遺伝子検体の収集は行ったものの、遺伝子の解析に難色を示される例も少なくなく、解析を行うにはいたらなかった。

### 4. PCR 患者、または下顎頭に変形のみられた患者に関する報告：

当センターを受診し、サンプル回収が可能であった 15 例の患者の症例登録、およびそのうち 1 名の治療経過について詳細な記載を行った。

また東京医科歯科大学歯学部附属病院から協力を得た。

2007 年 4 月から 2011 年 2 月までに同大学附属病院矯正歯科外来（顎顔面矯正学分野）を受診した 829 名（男性 279 名、女性 550 名）のうち、矯正診断時に下顎頭変形を認めた 61 名について、パノラマ X 線写真、CT 等を用いて下顎頭の平坦化、短小化、骨棘の有無、非対称性を評価した。さらに性別、初診時年齢、不正咬合の分類、治療法についても検討を行った。なお先天異常を伴う症例は本研究から除外した。

また同大学附属病院口腔外科外来を受診

した PCR 患者の詳細な症状の記載も寄せられた。

詳細は分担研究の項を参照されたいが、3DCT 写真のみを示す。

両側下顎頭の著しい矮小化がみられ、その先端は粗造で平坦であり、まさにスライスカットをしたような形態になっている（図 6）。

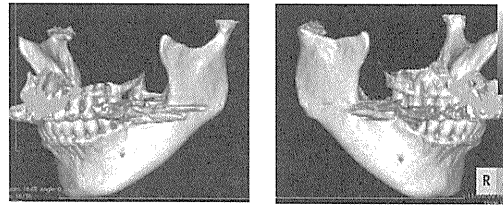


図 6: PCR 患者の下顎骨の 3DCT 画像

### 5. CCR1 ノックアウト(KO)マウスの解析：

図表は分担研究の項に示す。

#### (1). 骨形態解析：

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。この骨密度低下は、野生型マウスにケモカインリガンドの中和抗体を投与した実験系でも確認された。このことから、ケモカインの欠損は海綿骨密度を低下させることが明らかとなった。

## (2). 培養骨芽細胞解析：

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、細胞の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であった。

このことより 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。先駆細胞の多核融合化を誘導できないことまた、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、正常破骨が判明した。この破骨細胞の成熟不全の主な原因は、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、骨芽細胞におけるリガンド RANKL の発現レベルがきわめて低くなっているためであることが判明した。

## (3). 破骨細胞分化解析：

培養破骨細胞においても、CCR1KO マウス由来細胞では RANK-RANKL 系のうち受容体 RANKL の発現が低下しており、ミエロイド先駆細胞から、CD115<sup>+</sup>、CD11b<sup>dull</sup>、CD265<sup>lo</sup> の表現形をもつ単核破骨先駆細胞への分化が抑制されていることが判明した。したがって CCR1KO マウスでは、必須の骨形成因子である 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。

## 6. CCR5KO マウスの解析：

CCR5KO では CCR1KO と同様、対照群となる野生型マウス(WT)に比して頭蓋骨など骨格形状がやや変化しており、顎関節にも低形成や変形が見られ、結果として臼歯部前方位の咬合が開咬状態となっていた。

CCR5KO ではむしろ厚い皮質骨をもち、その部分の骨塩量も若干高く、骨梁構造も太い反面、骨梁数は少なかった。また骨組織の成長速度にはあまり差がなく、骨端軟骨の成熟の過程に異常がみられた。CCR5KO が骨組織異常を起こさせることが判明した(データ非公開)。

骨組織より採取した骨芽細胞のマーカーでは WT とほとんど差がないか、osteopontin、osteonectin、osteocalcin などはむしろ WT よりも高い値を示し、MMP-3、MMP-13 は低値を示した。RANK-RANKL 系のうち、RANK は著しい低値を示した。WT に比べ、血清 ALP は差がなく、血清 NTX は若干高値であり、血清 TRAP は著しく低値であった。

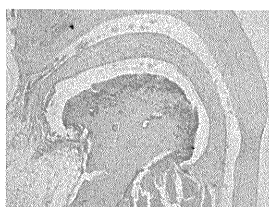
培養骨芽細胞においては、リガンドの CCL4、CCL5 (ヒト RANTES に相当) は著しく低産生であり、CCL9、CCL11 についてはほとんど変わらなかった。石灰化能では CCR5KO はやや低値を示したが、BALP 活性ではほぼ同等、RANK-RANKL 系のうち、骨芽細胞におけるリガンド RANKL の発現レベルはほとんど変わらなかった。

## 7. CCR1, CCR5KO マウスの顎関節の微細構造解析：

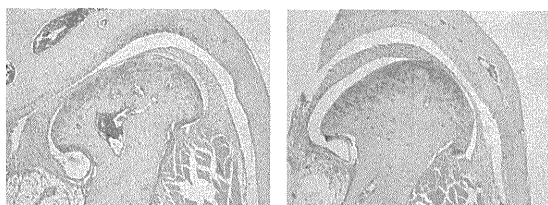
モデルマウスにおける骨組織・関節の微細構造を解析し、特に顎関節では下顎頭軟骨の配列の乱れと関節円盤の菲薄化がみ

られたが炎症を積極的に示唆する所見は得られなかった (図 7)。

モデルマウスにおける骨組織・関節の微細構造の解析をさらに進めることを試みたが、マウスの顎関節は小さい上、適切な標本作製を行うことが非常に困難であり、症例の蓄積は難しかった。



野生型



CCR1KO

CCR5KO

図 7: 野生型、および CCR1KO、CCR5KO マウスの顎関節前頭断の病理組織写真 (アルシアンブルー染色 ×10)

#### 8. チェコ・カレル大学所蔵近世チェコ人の頭蓋骨分析:

カレル大学医学部所蔵の頭蓋骨標本の 64 検体の写真からの分析を行った。なお各項目の測定には適さない検体もあり、各項目の調査数は必ずしも同じにはならなかった。

頭長幅指数では測定できた 51 検体のうち、超短頭型が 9 検体、過短頭型が 22 検体、短頭型が 13 検体、中頭型が 5 検体、長頭型が 1 検体、過長頭型はなく、超長頭型は 1 検体

であった。

Condylar inclination は、下顎頭矢状後方傾斜角と意識され、2004 年に Hwang らによって提唱されたものであり、概ね下顎枝に対する下顎頭の矢状方向かつ後方への角度を示す指標であると考えてよい。顎矯正術後に PCR を起こした群の平均は  $25^{\circ} \pm 7^{\circ}$  であったという。

本調査では、平均値は  $26.9^{\circ}$  であり、標準偏差は  $16.6^{\circ}$  であった。また、下顎角は平均値が  $117.4^{\circ}$ 、標準偏差は  $7.5^{\circ}$  であった。FMA は  $15.4^{\circ}$  で、標準偏差は  $9.2^{\circ}$  であった。

#### 9. 炎症性骨代謝異常の機序解明:

X 線非照射 GVHD モデルにおいて、ドナー T 細胞の骨髄浸潤と骨芽細胞障害を経時的に解析した。フローサイトメトリーにより、リンパ節では移植後 2 日目から CD45.1<sup>+</sup> ドナー CD4 および CD8 T 細胞の増加を認め、10 日目をピークとして減少した。骨髄では 7 日目から 10 日目にかけてドナー T 細胞が増加し、14 日目をピークとして減少した。骨髄の組織学的解析により、移植後 10 日目に ALP 陽性骨芽細胞の減少を認めたが、14 日目以降では回復していた。

Real-time RT-PCR により骨芽細胞マーカーを解析したところ、骨芽細胞の分化過程 (前駆細胞→未成熟→成熟) において、未成熟以降に発現する *Osterix*、成熟骨芽細胞に発現する *Osteocalcin* の発現は減少していたが、前駆細胞以降に発現する *Runx2* の発現は亢進していた。これらの結果から、T 細胞依存的な骨芽細胞障害は、骨芽細胞前駆細胞から未成熟骨芽細胞への分化を抑制することが示唆された。

bm12→[B6→bm12]モデルを作成し、ドナーT細胞にとって骨芽細胞などの組織細胞が syngenic になる移植条件下で骨芽細胞障害が発症するかを検討した。本モデルでは、ドナーT細胞はレシピエントの BDF1 由来血球系細胞を認識し、エフェクターT細胞へと増殖、分化する。フローサイトメトリーにより脾臓および骨髄における細胞数を解析したところ、X線照射 B6→BDF1 モデルと同様に GVHD 誘導群において脾臓、骨髄におけるドナーT細胞の増加を認めた。また、同時に骨髄 GVHD の指標となる B細胞の回復を解析したところ、GVHD 誘導群では B細胞の回復が完全に抑制されていた。

X線照射 GVHD モデルにおいて、ドナーT細胞の骨髄浸潤と骨芽細胞障害を経時的に解析した。フローサイトメトリーにより、GVHD 群ではドナーCD4 T細胞の骨髄浸潤は移植後4日目から認められ、その後14日目にかけて増加した(図示せず)。骨髄の組織学的解析では、BMT 群、GVHD 群、いずれも移植後4日目にかけて ALP 陽性骨芽細胞の著減を認めたが、BMT 群では7日目にかけて回復する一方、GVHD 群では観察期間を通じて ALP 陽性細胞の回復を認めなかった。

Real-time RT-PCR により移植後14日目における骨芽細胞マーカーの遺伝子発現を解析したところ、GVHD 群では特に骨芽細胞の分化過程(前駆細胞→未成熟→成熟)において、未成熟以降に発現する *Osterix*, 成熟骨芽細胞に発現する *Osteocalcin* の発現が減少している一方、前駆細胞以降に発現する *Runx2* の発現は BMT 群と同程度であった。また、X線照射線量の骨芽細胞マーカーへの影響を検討したところ、*Runx2* の発現は

GVHD の有無に関わらず、X線照射線量が多いほど抑制されていたが、*Osterix*, *Osteocalcin* については GVHD 群において著明な減少を認めた。これらの結果から、T細胞依存的な骨芽細胞障害は、骨芽細胞前駆細胞から未成熟骨芽細胞への分化を抑制することが示唆された。

GVHD 発症マウスにおける T細胞依存的な骨芽細胞の分化抑制を *in vitro* で検証するため、X線非照射 GVHD モデルにおいて誘導されたドナーT細胞または未処置 T細胞を前骨芽細胞株 MC3T3-E1 と種々の細胞比率で共培養した。T細胞: MC3T3-E1 = 60:1 の比率において、骨芽細胞分化マーカーの発現がドナーT細胞の添加により未処置 T細胞に比較し有意に抑制されていた。この分化抑制は transwell を使用した条件下では解除されていた。

#### 10. 硝子軟骨初代培養細胞への機械的刺激への応答性:

軟骨への負荷が最も高いと考えられる関節内面の軟骨細胞を試料とし、0.5~3.5 MPa, 0.001 to 1 Hz の変動圧を負荷し、細胞で転写される産物の解析を行った。

細胞への圧力負荷を行った後 RNA を抽出して遺伝子の転写がどの程度変動するのかについて調べたところ、圧負荷により RNA の量は急増し 72 時間で約 3 倍程度に転写が上昇することが判明した。

次に得られた RNA について相補鎖 DNA を合成して塩基配列を決定し、得られた配列をヒト染色体とマッピングさせてコンティグ配列とアノテーションを得、最終的に代表とする非加圧群 22655 本、加圧群 54611 本

についての解析を行った。

得られた配列を解析したところ成長因子受容体やタンパク輸送関連の遺伝子、転写因子や転写因子制御因子、リン酸化関連遺伝子など多数のシグナル伝達に関連するものが含まれていた。

#### 11. 顎顔面頭蓋に影響を与えうる中枢神経系細胞より単離したミクログリアに発現する mRNA の網羅的解析：

野生型マウスのミクログリアが転写している RNA を cDNA の形で配列を決定、シーケンスが明らかとなった遺伝子の解析を行った結果は別頁分担研究の項に示す。多くの遺伝子が同定され、正常のミクログリアが通常時に転写している遺伝子の概要を得た。

次に結核菌を感染させると別紙に示す遺伝子転写産物が亢進した。

一方、CCR5 ノックアウトマウスで発現していて野生型マウスで発現があまり認められなかったものは別紙のような配列であった。

また、CCR5 ノックアウトマウスのミクログリアに結核菌が感染して発現が亢進したものは別紙のものであった。その他 ribosomal proteins も多数認められた。

これらの遺伝子の中には後の解析の Th1 刺激以外の機械的刺激で上昇した遺伝子も含まれていたため、CCR5 が欠損あるいは変異しているヒトの場合でも組織マクロファージの活動が欠損していない組織のマクロファージと同様に周囲の細胞に影響を与えている可能性がある。

また圧力負荷試験では軟骨への負荷が最

も高いと考えられる関節面の軟骨細胞のみを試料とした。細胞へ圧力を負荷するためにシリンダ型ポンプで培養液を持続的に培養用チャンバーに注入し、圧制御弁を用いて軟骨細胞に 0.5~3.5 MPa, 0.001 to 1 Hz の変動圧を負荷して転写産物の解析を行ったところ、圧負荷により RNA の転写量は急増し、72 時間で約 3 倍程度に上昇することが判明した。チャンバー内に設置された細胞は、5% CO<sub>2</sub>, 37°C、細胞培養用インキュベーターで培養され圧力モニター下に外力が負荷された。得られた RNA について cDNA を合成して配列をヒト染色体とのマッピングを行った。コンティグ配列とアノテーションを得て、代表とする非加圧群 22655 本、加圧群 54611 本について解析した。この中でユニークマッチを呈したコンティグ配列の染色体分布を別紙に示す（左：非加圧、右：加圧群）。リード数で多かったものには成長因子受容体やタンパク輸送関連の遺伝子、転写因子や転写因子制御因子、リン酸化関連遺伝子などが含まれていた。

#### 12. データベースに基づく関節リウマチ適正治療の調査：

標準内服薬の使用状況：methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ)：

SSZ・MTX の使用率は 75%、77% で、使用薬の殆どを占めた。SSZ は、2003 年以後の生物製剤導入により中止例が増えた。MTX 継続率は、Kaplan-Meier 分析で 1 年間で 75%、50% になるのが 8.5 年であった (1387 観察人年)。したがって、内服抗リウマチ薬のみでは、関節リウマチをコントロールできない現状が知られた。

#### 生物製剤の使用状況：

上記の難点を克服するのが、近年導入された抗サイトカイン治療薬である。長期使用成績は、文献報告が少ないので、当科の追跡調査で継続率を検討した。延べ 267 人、観察 505 人年（infliximab /INF 125 人 etanalcept/ETA 86 人 adalimumab/ADA 20 人 tocilizumab/TCZ 19 人 abatacept 17 人）の Kaplan-Meier 継続率は、薬剤の違いによる有意差がなかった。生物製剤の変更は IFX→ETA (23 人) が最も多く、2 次無効が主因だった(平均 MTX 投与量は 6 mg/W)。

#### 治療に伴う合併症：

ウイルス性肝炎：悪化例はなかった。現在、B 型肝炎の抗体検査を可能な限り多くの症例に実施し、免疫抑制治療による再活性化を警戒する体制をとっている。

結核：2004 年 1 月までに 3 人発症した一方、INH 予防内服を開始した 2004 年 2 月以降の発症はなかった。

非結核性抗酸菌症：発症リスクの高い慢性下気道炎症患者は、RA 患者の 13%を占め、その 25%が喀痰 PCR または培養陽性であることを報告した。以来、発症モニターを続けているが、生物製剤使用者、菌陽性者を含む全 RA において、発症者はない。

ニューモシステイス肺炎 (PCP)：データベース上の RA 患者の PCP 全 9 例の診療情報を、当科の非関節リウマチ (対照膠原病) 患者の PCP 13 例と比較検討した。

・ RA (6/7)：6 例が呼吸不全による紹介搬送全例に MTX $\leq$ 12.5 mg/週投与、うち 4 例に

生物学製剤、IFX 2、ETN 1、TCZ 1

・対照膠原病 (13)：ステロイド治療中  
RA vs 膠原病での臨床情報

血清 8D グルカン値：289 $\pm$ 234 vs 1109 $\pm$ 1031 pg/ml、

(p=0.02)

人工呼吸器使用率：4/7 vs 3/13、(NS)

死亡頻度：3/7 vs 0/13 (p=0.03)

RA-PCP では、ニューモシステイス菌体量が少なく、RA 肺の共存と考えられる広範な病変を認め、呼吸不全からの回復が遅れ、続発した細菌性肺炎による死亡が目立った。対照膠原病患者と明確に異なり、MTX および生物製剤の使用者における、重要な監視課題であることが知られた。

#### 13. 国際共同研究協力体制基盤整備：

米国 NIH/FDA clinical protocol に登録を行った。また基礎医学、人類学、歯科学、口腔外科学の各分野に関して外国の研究機関との提携を模索している。引き続き、チェコ共和国カレル大学医学部への働きかけを行っている。

## D:考察

我々の研究における臨床的な最終到達目標は、採血および採尿という簡便な手段のみで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を確立すること、ならびに概念が漠然として歯科医師の中でも認知度が低いPCRの診断を確定させ、広く難病として周知を図ることの2点である。

### 1. PCR 実態調査について：

実態把握は、全国の歯科口腔外科診療施設にアンケートを実施した。しかし有効回収率は17%にすぎず、20%にも満たなかった。アンケートの項目や回答方法等を可能な限り簡便化したにもかかわらず、このように低い回収率になったのは、いくつかの原因が考えられる。

これは、下顎頭に変形をきたす疾患として変形性顎関節症、特発性下顎頭吸収、骨関節症等様々な名称や定義が混在していることである。それぞれの定義は錯綜しており、たとえば特発性下顎頭吸収は明らかに違う疾患であると思われる場合もあり、そのように診断されている場合は本研究のアンケートにおける症例数は0となる。

本疾患は患者自身が無自覚のことも多く、X線写真を行わないと発見されにくいという点もある。また咬合の不調和を主訴として、口腔外科よりも矯正歯科を受診する患者も少なくないことが考えられる。

このように歯科医の中でも診断基準がまちまちであり、認識度が決して高くないことが原因であろう。

しかし、そこから得られた情報は極めて

有用であった。男性9例、女性98例、そして性別不明の65例の合計172症例が登録されたが、従来からの、海外での文献においていわれていた女性患者が多いという説を我が国においても裏付けるものであり、単純計算で最低でも1000余名の患者の存在が示唆された。

患者年齢分布は二相性の分布を示した。若年例は合併疾患もなく特発的であるのに対し、50代以降は自己免疫疾患などの併発例が多くステロイド等薬剤の長期服用例も目立つ。つまり本研究により、従来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。

この結果に関してはなぜ40代から50代の患者が少ないのか考える必要があろう。前述のごとく、この年代は仕事や家庭等様々なことで多忙な年代であり、よほど困らないと医療機関を受診しない年代であるとも考えられる。この「二相性の分布」が本当にそうなのかは現状では確かめるべくもないが、諸外国等のデータが蓄積され、発表されるのを待とうと思う。

医療機関受診時の主訴で最も多かったのは、咬合の違和感・不調和であり、74例(63%)を占めた。ついで顎関節の疼痛が25例(22%)と続いた。顎関節に変形がみられ、疼痛を伴うものは日本顎関節症学会の分類では顎関節症IV型に分類されることになる。このような診断の複雑さがこの疾患の難しさを端的に表している。

また前歯が出ている、出っ歯である、という審美的要求に基づく受診もあり、機能的には患者が困っていない側面もあることがわかった。若干重複するが、下顎後退のための睡眠時無呼吸、感染症、前歯で咬めないなど



の訴えもあった。

罹患側は両側が 85 例 (49%) であり、左側 13 例 (8%)、右側 7 例 (4%) であった。左側の方が多いが、おそらくこれは考慮しなくてよいと考える。この結果から、PCR は両側性に発生すると考えてよく、局所的な要因ではなく、やはり全身的な因子からの影響を受けていることが示唆された。

これらの患者が医療機関を受診した際の初診時診断の中で最も多いのは、顎関節症 51 例 (39%) であった。顎関節症と診断されるには、「関節雑音」「顎関節や咀嚼筋の疼痛」「開口障害、または顎運動異常」などの中のいずれかの主症状があったはずであり、実際、「変形性顎関節症」の診断がついていたのが 3 例含まれていた。これらの顎関節症の症状が PCR の関連症状として発症しうることをこのアンケート結果から我々は知らなければならない。この事実はアンケートにおいて無回答、もしくは症例なしとの結果を寄せた医療施設にも PCR 患者が存在していた可能性を示唆している。

顎変形症の初診時診断を受けた症例は 39 例 (30%) と続いた。これは PCR 患者が概して、いわゆる Angle 分類の 2 級で、かつ前歯部開咬を示すことからの診断であろう。アンケート結果では「咬めない」「歯列不正」を訴えた患者の多くがこの診断になっており、続く不正咬合 12 例 (9%) と関連すると思われる。この二つの診断を合計すると、51 例 (39%) と、顎関節症との診断と同数になる。すなわち、何らかの顎関節異常と顎形態の不調和を含む咬合異常を示すことが明らかになった。また初診時から PCR の診断がついたものが 21 例存在している。当センター受診例 14 例含まれてはいるが、それ

でも、原因不明の下顎頭吸収という診断も含め、7 例の PCR の診断がなされていることは特筆に値する。その他、びまん性硬化性下顎骨骨髓炎や感染症の初診時診断を受けたが、おそらく併発していた PCR が後ほど発見されたと思われる例も寄せられていた。

合併している基礎疾患の調査項目では、基礎疾患がない者 101 例 (72%) であった。自己免疫疾患は 19 例 (14%) 含まれており、2 例を除き、ステロイドの内服がなされていた。ちなみにステロイド不使用のうち 1 例はリウマトレックスを服用中であり、ステロイドの使用既往があるものと考えられた。その他の基礎疾患は 20 例 (14%) であり、その内訳は、中咽頭癌、うつ病、下肢静脈瘤、骨粗鬆症、呼吸器疾患、C 型肝炎、進行性筋ジストロフィー、高脂血症、腎排泄系疾患、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などが記載されていた。また疾患ではないが、習慣的頰杖や睡眠態癖、猫背、口呼吸などのいわゆる悪習癖を指摘されている例も 3 例にみられた。

本症に関する治療では、最も多かったのは顎関節症の治療に準ずる治療 35 例 (30%) であった。すなわち機能訓練やスプリント治療などがおもに行われたと思われる。スプリント使用などによる咬合の安定は PCR の治療、もしくは進行停止に一定の効果があると言われており、ほぼこの原則に沿った治療と言える。これに準ずる治療として、補綴治療、スプリント装着、顎間固定用スクリューを用いた牽引、ゴム牽引など、特記事項として挙げてある回答もみられた。

ついで顎矯正手術 26 例 (22%)、歯科矯正治療 24 例 (21%) が続いている。もともと咬合異常やその違和感などを主訴とし、ま

た顎変形症の手術的治療を主目的に受診する患者が多いことから、最終的な目的に至る手段そのものを治療の手段として用いていることがわかる。その他には顎関節炎の診断において下顎頭の離断を行ったとする回答も得られた。

本アンケートにおいて得られたことは多くの示唆を含む。

顎関節症などとの区別が明確に付けられないことが多く、この疾患概念の曖昧さ、さらにわが国独特といわれる顎関節症の概念、つまり具体的には変形性顎関節症の診断にも議論を投げかけ得る。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示されていないため、各医療機関がとり得る「最善の治療」がなされているということがわかった。

しかし、アンケートに回答していない医療機関の中には、単なる顎関節症や顎変形症、不正咬合などと診断し、結果として不適切な治療がなされている国民がいることは想像に難くない。

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。

## 2. 血液・尿検体を用いたマーカー検索:

より多くの年代でデータを集めることを目標としたが、結論を出すためには、依然として検体数が少なく、強調できる知見は多くない。

血液検体を解析した結果、骨粗鬆症を示唆する値を示し、またケモカインリガンドであるRANTESはn数が増加しても健常人の値

と比べて依然として高値を示す等、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示唆された。他にも尿中のクレアチニン補正後のDPDやNTXの値が若干高めの値を示した。しかし、統計学的に解析するには、患者も含め、年齢群をそろえた十分な数のnegative controlが必要になる。その対策として倫理規定に注意しながら、さらに多くの健常者ボランティアを募り、各年齢群の検体を収集していく必要がある。

ケモカインは炎症に関与していることから、TNF- $\alpha$ について調査を行った。コントロール群に比べ、PCR群は概して高い傾向を示した。とくに50代以降のステロイド使用の女性に明らかに高いことがわかった。TNF- $\alpha$ 高値のデータより炎症性疾患の存在は疑う余地はないが、本症への影響の程度について論ずるほどの証拠は得られていない。CCR1, CCR5双方のKOマウスの顎関節の組織切片からの所見では明らかな炎症が見られなかったことから、この相反する結果を考察することは非常に困難であるが、もしかするとPCRはいくつかのタイプに分かれる可能性もあるのではないかという考察も成り立つ。

また昨今の論文において、 $\beta$ 2エストラジオールは重要な予後判定因子といわれている(Gunson, MJ: Am J Orthodont Dentfac Orthopedics 136: 2009)。概してPCR群に高値を示すケースがみられたが、コントロール群でも高値を示すこともあり、また閉経後のPCR群や男性では当たり前ではあるが、同値は低値を示す。しかし、 $\beta$ 2-Estは検体採取時に月経周期をそろえるのが非常に困難であり、海外との経口避妊薬の服用状況の

違いなどもありマーカーとして利用するのは困難であるとの印象であった。

また若年例では骨形成・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。

治療に伴う RANTES 値の下降が確認されたことから、同値や NTX、DPD など、そして TNF- $\alpha$ 、 $\beta$ 2-Est などは本症発症のメカニズムの中のある過程を反映していると考えるのが適切であると思われる。

しかし、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、ケモカインと顎関節異常という新たな関連を示唆するデータが得られたことの意義は非常に大きい。

本研究で今までに観察し得た症例より、複合概念である PCR を

#### 1. 低形成であるもの：

すなわち RANTES 値と  $\beta$ 2-Est が高い若年者に見られ、高い骨代謝回転型を示す

#### 2. 自己免疫疾患や薬剤投与等による二次的な吸収変化：

RANTES 値と TNF- $\alpha$  が高く、比較的高い年齢層に見られ、低い骨代謝回転型を示す

#### 3. その他（関節円盤等の障害等に起因するもの）：

RANTES が低い傾向にあり、顎関節痛や開口障害など自覚症状が強い。

の3型に現時点の知見で分類することができる。これらはそれぞれが独立しているのではなく、「移行型」や「併存型」などが存在している可能性もある。今後各方

面からの論議を待ちたい。

また進行性下顎頭吸収 (Progressive Condylar Resorption: PCR) という名称であるが、ICR (Idiopathic Condylar Resorption: 特発性下顎頭吸収) という用語を使う研究者も多く、現在我々の目の前にいる患者の下顎頭が現在進行形で吸収しているケースもあれば、あるいは過去において吸収されたが現在は吸収が止まっているケース、さらに今は無症状であるが、近い将来に下顎頭の吸収が始まってしまう例もあるはずである。原因が特定できない現在の状況では、後者の ICR (特発性下顎頭吸収) の方が実態に即していると考ええる。

本研究で何種類か示された検査値のばらつきもさらに多くの症例を解析できるようになればいくつかのパターンに収束してくるかもしれない。

### 3. 血液からの DNA 採取：

依然として検体数が少ないうえに、遺伝子検体の収集は行ったものの、遺伝子の解析に難色を示される例も少なくなく、解析を行うにはいたらなかった。

我々がモデル動物として考えている KO マウスの形態変化と患者の血中ケモカイン変動とを結びつける直接的な証拠はなく、患者で確認されたケモカイン変動は、疾患の原因かあるいは病態進行の結果に付随するものなのかの判別は出来ていない。この問題点を解決するため本研究では、PCR・骨軟骨代謝異常患者のケモカイン変動を根拠に、ケモカイン分子群と当該疾患との関連性を、血中タンパクレベルに加え遺伝子レベルでも詳細に検討することを目的とした。

前述のごとく、我々はケモカインが骨代謝において重要な機能を果たすことを初めて明らかにし、CCR5に関する異常が最も疾病状態に近いと考えている。すでにCCR5については、CCR5-Δ32という遺伝子多型が知られているが、現在CCR5異常がどのような疾病に関係するのかは未解明である。よって本研究ではCCR5-Δ32を含め患者・コントロール共に、公共のヒトゲノムシーケンズデータベースからの相違を検討することを目的とした。またCCR5とリガンドを共有するCCR1も骨・軟骨代謝に重要であることから、これらの当該リガンド（MIP-1α、MIP-1β、RANTESなど）も含め、それらの遺伝子配列を解明することにより、本疾病が遺伝子疾患であるかどうかを判別できるであろう。該当する責任遺伝子を同定することによって、たとえば受容体・リガンドの阻害、あるいは亢進させる薬物治療等が実現できる可能性がある。

顎関節の異常やかみ合わせの異常を調べるための採血、さらには遺伝子検査という一見過剰反応とも思える一連の流れを説明できるように我々も努力しなければならない。

#### 4. PCR 患者、または下顎頭に変形のみられた患者に関する報告：

過去の報告と同様、下顎頭の吸収、変形を認める症例では、開咬を伴う下顎後退症が多かった。これらの顎態に対する治療計画の立案には、下顎頭の再吸収のリスクも考慮し、顎関節に対して負担の少ない治療法・術式を選択する必要がある。

結果の項に示した患者以外にも、スタビライゼーション型スプリントを用いた例では

患者の主訴にあたる症状の改善がほぼ全員にみられた。これは全歯牙を接触させることで特定の歯牙に咬合力が集中するのを防ぎ、咬合位の安定と顎関節のリラックスを図ることができるといわれている本スプリントの治療効果が顕著に現れたものと考えられる。また装着時に決定した咬合位は2年以上経ってもほとんど調整の必要がないことから考えるとこのスプリントの装着以降顎関節の新たな吸収変化は起きていない、つまり治療かどうかは不明であるが、少なくとも下顎頭吸収の進行が停止していることが強く示唆された。

経時的に RANTES 値が測定できた2症例においては咬合の安定化や顎関節の違和感、疼痛の軽減ともにその値の低下が観察されている。

近年では新しいアプローチもなされており、歯科矯正用インプラントアンカーを用いることで、積極的に上顎臼歯部を圧下し、下顎の時計方向の回転による開咬の改善を図る治療も行われ、良好な結果を得ている。長期的な予後をみる必要があるが、現時点ではスタビライゼーション型スプリントの装着とともに、歯科矯正治療中の患者においては有効なオプションの一つと思われる。

1例のみから治療の有効性を声高に叫ぶことはできないが貴重な症例として記載されるべきであると思われた。

#### 5, および 6. CCR1KO マウス、および CCR5KO マウスの解析：

本稿は敢えて分ける必要がないと考えられたので、CCR1KO および CCR5KO マウスについて記す。

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、破骨細胞機能の調整のみならず骨芽細胞の分化成熟に対し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。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。また明解な解釈はこの先の研究を待たねばならないもののケモカイン受容体 CCR5 も骨代謝において重要な破骨細胞の機能低下に関係し、その数を減少させるだけでなく、軟骨の成熟過程に影響を及ぼしていることが示された。また軟骨内骨化の過程を障害することから、骨・軟骨減少症と皮質骨の肥厚化を起こしている可能性が示唆された。

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」のひとつ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重要な発見である。

前述の通り、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、これらマウスを上述の疾患のモデル動物

として提唱することが可能であるという学術的意義は非常に大きい。

CCR1KO、および CCR5KO マウスの解析によって得られた生化学的な情報は、今後 PCR 患者の疾患発症要因を検討しその原因を追求する上で、また今後新たな治療方針を決定する上でも非常に有力な情報を提供することになり、極めて意義が大きい。

もし PCR 病態をあらかじめこれら生化学的指標にて事前に解析することが可能となれば、不要な外科手術を避けることができ、患者負担の軽減のみならず、ひいては医療経済の負担を減じるという社会的な意義ももたらすことが可能となる。

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, CCR5 などケモカインが生理的な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りたい。

また、マウス病態と本疾患病態とは、形態学的な類似性こそ確認されているものの、生化学的・分子生物学的な関連性については検討途上である。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、今後これら関係を明らかにすることは非常に重要であろう。

## 7. CCR1, CCR5KO マウスの顎関節の微細構造解析：

ヒト顎関節の関節頭は線維軟骨で覆われており、CCR1KO、および CCR5KO 双方において同部に異常を認めることから、本症の発症のメカニズムの解明にモデル動物として提唱することが可能であると思われた。

分担研究において、炎症性の骨代謝異常を呈する GVHD マウスモデルを解析し、活性化 CD4 T 細胞が骨芽細胞の分化過程を極めて早い段階で抑制することで、骨形成が抑制されることが明らかになった。まだケース数が少ないため多くのことはいえないが、TNF- $\alpha$  が高値を示していた例もあることから、本症の発症原因には炎症の影響も排除できないと考えられる。

#### 8. チェコ・カレル大学所蔵近世チェコ人の頭蓋骨分析：

カレル大学医学部所蔵の頭蓋骨標本の 64 検体の写真からの分析を行った。

頭長幅指数とは、最大脳頭蓋幅径を最大脳頭蓋長で除して、その値に 100 を乗じて得た頭蓋長幅示数である。この数の値によって頭蓋を大きくは、長頭、中頭、短頭の 3 型に分類することができるが、それらはさらに過長頭（頭長幅指数 64.9 以下）、超長頭（同 65～69.9 以下）、長頭（同 70～74.9 以下）、中頭（同 75～79.9 以下）、短頭（同 80～84.9 以下）、過短頭（同 85～89.9 以下）、超短頭（同 90 以上）、の 7 型に細分することができる。

これらの意味するところのものは難しいが、人種間もしくは歴史上の変化を表すことは確かであるので、分析の項目に加えた。

測定できた 51 検体のうち、超短頭型が 9 検体、過短頭型が 22 検体、短頭型が 13 検

体、中頭型が 5 検体、長頭型が 1 検体、過長頭型はなく、超長頭型は 1 検体であり、ほとんどは短頭型を示した。

我々は当初、白人の頭蓋骨を分析すれば、それはほとんどが長頭型であり、中には PCR を想起させる検体が発見されるだろうと思っていた。それは、われわれ黄色人種は短頭型で骨格的に下顎前突が多いといわれているが、白人は長頭型で上顎前突が多いことから、PCR になりやすいという認識を持っていたが、分析の結果ではほとんどが短頭型のものであったのは極めて意外な結果であった。

個体差を無視した、やや乱暴な議論になるが、白色人種ではドイツ人によくみられる長頭型の群と、ラテン系白人にみられる短頭型の群がいるが、近世以降のチェコ人は後者の群に属することが明らかになった。

Condylar inclination は、2004 年に Hwang らによって提唱されたものであり、概ね下顎枝に対する下顎頭の矢状方向かつ後方への角度を示す指標であると考えてよい。すなわち大きいほど PCR の患者が多かったという事実が記載されている。

分析結果では、平均値は 26.9°であり、標準偏差は 16.6°であった。このデータだけみると、顎矯正術後に PCR を起こしやすいとされている角度である。しかし、検体の下顎頭には、変形や皮質骨の菲薄化、びらんを疑わせる所見は観察されなかった。

また歯牙が残存し、咬合を確認できた検体においては著しい咬合関係の異常は観察されなかった。

下顎角の角度、すなわち Gonial Angle は平均値が 117.4°、標準偏差は 7.5°であった。日本人の平均値が 117±4.42°ほどといわれ

ており、ほぼ同じ結果を示した。Gonial Angle が大きな個体でも、同じく下顎頭の形態学的異常は認められなかった。

また FMA は 15.4°で、標準偏差は 9.2°であった。日本人の平均値の 20.57±3.43°よりも小さな値を示している。すなわち開咬の傾向はないと短絡的に結論できるかもしれない。

その当時の食習慣や平均寿命など現代とは大きく異なっていることであろう。また当時の医療状況から考え、たとえ PCR の患者がいたとしても摂食能力が落ちることから、健康な成人になっていたのかどうかということも考えねばならない。

白人であれば長頭型であるので、上顎前突が多く、その中には前歯部開咬で、PCR を疑わせる検体があるかもしれないという根拠のない推論が外れたことは確かであった。

## 9. 炎症性骨代謝異常の機序解明：

これまでに炎症性の骨代謝異常を呈する GVHD マウスモデルを解析し、活性化 CD4 T 細胞が骨芽細胞の分化過程を抑制することで、骨形成が抑制される事を明らかにしてきた。この骨芽細胞障害には X 線照射と CD4 T 細胞による骨芽細胞の分化抑制という、2つの機序が関与する。今回、X線照射 GVHD モデルにおける骨芽細胞障害を経時的に解析する事で、allo-HSCT の前処置として行う放射線照射が、Runx2 陽性骨芽細胞前駆細胞を重度に障害していることが明らかになった。X線非照射 GVHD モデルでは骨芽細胞の減少が一過性であるのに対し、X線照射 GVHD モデルでは骨芽細胞の減少は不可逆的であり、X線照射による非特異的

な間葉系細胞の傷害が骨芽細胞障害の重症化に重要なステップとなっていることが明らかになった。また、CD4 T 細胞依存的な骨芽細胞障害を再現すべく、*in vitro* 共培養系を検討したところ、GVHD マウスから調整したドナーT 細胞が骨芽細胞分化を抑制する一方、ナイーブタイプを主体とする未処置 T 細胞ではこの抑制は認めなかった。*In vitro* 共培養系におけるドナーT 細胞による骨芽細胞分化抑制は細胞間接触依存的であることから、これまで骨髄 GVHD への関与が示唆されている FasL が主体となっている可能性がある。一方、FasL を T 細胞から機能的に欠損させても骨髄 GVHD は完全には回避出来ないことから、FasL 非依存的な骨芽細胞障害経路が存在することが示唆されており、今後その分子実態を明らかにする必要がある。CD4 T 細胞依存的な骨形成不全の分子機序の全容を明らかにすることで、免疫異常に起因する骨形成抑制の診断マーカーと治療法を確立し、PCR の機序解明に貢献出来ると期待された。

炎症性の骨代謝異常がみられるという事実は、おもに 50 代以上の女性、それも関節リウマチなどの基礎疾患をもっている PCR 患者が多いことと考え合わせると、やはり炎症性疾患の面も考慮すべきであると思われる。

## 10. 硝子軟骨初代培養細胞への機械的刺激への応答性：

下顎頭では繰り返し咬合による圧力が関節面に負荷されている。関節面の軟骨について外部からの刺激の影響を調べるため、軟骨細胞に圧力を負荷して培養による *in vitro*

の影響を調査した。軟骨にとって圧力の存在は分化や基質の誘導に重要で、単純に圧力を負荷するだけでも collagen type-2, keratan sulfate, や integrin 抗体に反応する軟骨基質が増加する。今回の結果からも6時間という短時間、生理的範囲内の圧力負荷でも RNA の転写量の上昇が認められた。

今回行ったシークエンサーで RNA を解析するいわゆる RNA-seq 法では定量性には欠けるため、上昇した遺伝子量は非負荷時に転写されている遺伝子のリード数のみなのか新規に転写が行われた遺伝子の数なのかを厳密に区別することはできない。しかしマッピングしたコンティグ配列の数が増えているので新たに転写される遺伝子が多く存在することが窺えた。

一般に圧力などの物理的ストレスを細胞に負荷すると多くの細胞で刺激直後からストレス関連の急性相反応タンパクの発現が上昇する。骨代謝に関してこれらの急性相の反応の影響を除くため、本研究では72時間後の時点で転写量が変化している遺伝子に的を絞って解析を行ったが得られた塩基配列についてはリン酸化タンパクや脱リン酸化タンパク、転写因子などが含まれていた。この点について破骨細胞の組織マクロファージとしての役割を含めた時間経過や細胞間刺激を考慮した解析が必要になろう。またリード数が多かった遺伝子の染色体座は非加圧群、加圧群で全体として大きな差が認められなかったが負荷により第4染色体のものが減少するなど若干の変動が認められた。変動するもののなかに Y 染色体のものが少なかったことは男女での反応にあまり差が無いことを示唆しているのかもしれない。ミトコンドリアの遺伝子関与が少なかったが

これは関与が少ないタイミングを図って実験がなされたからである。骨芽細胞や破骨細胞活性化のシグナルについてはまだ十分に解明されていない面もあるが今回の研究から少なくとも破骨細胞の活性化について軟骨への圧力が影響している可能性が示唆された。関節面の軟骨が関節の直下にある破骨細胞や骨吸収に及ぼす影響についてケモカインやケモカイン受容体の発現やシグナル伝達と共にさらに調べていく必要がある。

#### 11. 顎顔面頭蓋に影響を与えうる中枢神経系細胞より単離したミクログリアに発現する mRNA の網羅的解析：

実験では CCR5 の発現を抑制するため、siRNA をミクログリアに導入して遺伝子変調を行う方法についても当初検討をしたが、イン・ビトロでもマーカーの siRNA の導入効率が著しく低いことが判明したため解析には CCR5 ノックアウトマウスを用いることとした。今回の結果では相同性の高い検索でかかった cDNA のみを表示した。すなわちマイクロ RNA 等については検索の対象に含めていない。何回か同じシークエンスが認められるがこれは転写されているメッセンジャー RNA の数が多いためで、基本的には転写因子やリボソーム RNA、チトクロームなど代謝に影響する重要な遺伝子の発現が多かった。ミクログリアは比較的特徴のない細胞で、活性化されていない状態では、あまり遺伝子を発現していない。主立っているのは中枢神経系で発現している基本的な遺伝子程度であった。この細胞ではまだ機能が不明な遺伝子もいくつか発現していることもわ



かり、脳内での免疫反応との関係に興味を持たれた。上記リストには載せられていないが配列の中にはミエリンなど希突起膠細胞のみで発現されているものが含まれていた。これは均一だと思われた細胞集団にわずかに混在していた希突起膠細胞由来のものと思われる。このポピュレーションの混入はフローサイトメトリーによる結果からごく僅かなので、示された遺伝子は広い範囲のほとんどの発現遺伝子を網羅していることが期待される。

結核菌の感染では Heat Shock Protein などのストレス関連の遺伝子や caspase などのタンパク分解因子などの発現が上昇した。

CCR5 ノックアウトマウスよりの細胞でも同様な遺伝子が発現していた。ノックアウトマウスでは正常マウスに比べてリボゾームタンパク関連の転写が多い印象があったが特徴のあるパターンとはなっていない。一方、両者とも各種ケモカインや受容体の転写の亢進は認められず、この結果は半定量 PCR でも支持された。

## 12. データベースに基づく関節リウマチ適正治療の調査:

標準的抗リウマチ薬、MTX の長期継続率が 50%と低いことは、従来報告と一致した。一方、集計報告の少ない生物製剤についても、Kaplan-Meier 継続率は 2.7 年で 50%程度との結果が得られた。薬剤による差が乏しいことも新たな知見であった。

RA 治療薬の現状が不十分であることを示している。治療副作用としての感染症については、RA における PCP の危険性が知られた

こと、非結核性抗酸菌症の危険が少ないことの 2 つが、新規知見であった。

## 13. 国際共同研究協力体制基盤整備:

米国 NIH/FDA clinical protocol に登録を行った。また基礎医学、人類学、歯科学、口腔外科学の各分野に関して外国の研究機関との提携を模索している。引き続き、チェコ共和国カレル大学医学部への働きかけを行っている。

現在まで本研究に対する参加同意者は、国立国際医療研究センター病院、東京医科歯科大学歯学部附属病院を含めても非常に少数である。これは PCR 診断率の低さを反映しており、わが国のみの臨床研究では参加者数が十分ではないことが容易に理解される。したがって、参加者数の増大と国際比較を目的として、国外における状況を把握する目的の国際共同研究の依頼がこれからも必要である。

異なった人種、遺伝子型を持つ患者を海外でも確保することで、統計上有意な N 数を確保するのみならず、人類遺伝学上非常に重要な CCR5 $\Delta$ 32 についての考察も、本国際コンソリウムにより可能になるであろう。

本研究期間において国際学会にて本疾患を発表し、PCR を含む、下顎頭の変形性疾患に関する認識は機械的刺激や退行性変化などに限られている、との認識を知ることができた。ケモカイン異常に関連する本研究のような概念は未だ示されていず、新しい概念の下に研究が進められていると言えるであろう。

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。

われわれ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。またわれわれ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 はわが国から再定義・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、国際的意義が大きいと考える。

## E. 結論：

本研究の目標は、国内外の症例を集め一元的に解析する研究を進め、PCRという用語の改称も含めて、その発症のメカニズムの解明と合理的な診断分類を提唱し、またそれぞれに対する治療法を提案し、かつ予見性を含めてひろく議論を求めることにあった。

発症原因は全く不明であるため臨床的に様々な問題を抱えつつ、長く「忘れ去られてきた概念」であった本症に対し、本研究班が歯科口腔外科診療機関に行った我が国初の実態アンケート調査において、意外にもPCRという用語そのものの認知度が低く、さらにその診断基準さえ統一されていないという現状が明らかになった。

我が国にも相応の患者が存在すると思われるが、医療機関を受診する例は非常に少ない。その理由としては、患者が不便を感じながらも病気として捉えていないケース、あるいは医療者側も診断さえも行うことなく、また「治療」に躊躇する例も少なくないと思われる。

一方、本研究の契機となったケモカイン受容体CCR5遺伝子欠損(KO)マウス、ならびにCCR5とケモカインリガンドを共有するCCR1のKOマウスの骨軟骨代謝における影響をヒトにおいて再検討することも重要な課題であった。その結果、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ケモカインならびにケモカイン受容体系が破骨細胞のみならず骨芽細胞の機能調整にも機能し、骨・軟骨代謝に積極的に関与することが初めて明らかとなった。結論として、少なくともマウスのレベルに関してはケモカインが

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。

それら基礎研究の上に、我々はPCR発症患者からの尿中・血中における骨代謝関連項目、並びにケモカインを測定し比較検討してきたが、同患者においては血中RANTES濃度の上昇が病態を認識するバイオマーカーとして有力であるとの知見を得た。これはマウスの*in vivo*の結果と一致する画期的な発見であったが、サンプル解析数の増加に伴って、年齢や症状、血液検査等のデータから、いくつかのパターンに分類した方が説明し易いことがわかってきた。そしてこれらは本症発症のメカニズムの中のいくつかの過程を反映していると考えるのが適切であると思われた。

すなわち、現状では複合概念であるPCRを臨床所見と検査所見とを併せると

### 1. 低形成であるもの：

すなわちRANTES値と $\beta$ 2-Estが高い若年者に見られ、高い骨代謝回転型を示す

### 2. 自己免疫疾患や薬剤投与等による二次的な吸収変化：

RANTES値とTNF- $\alpha$ が高く、比較的高い年齢層に見られ、低い骨代謝回転型を示す

### 3. その他（関節円盤等の障害等に起因するもの）：

RANTES が低い傾向にあり、顎関節痛や開口障害など自覚症状が強い。

の3型に分類することができる。と考える。

しかし、本研究でも検査値のばらつきがみられた。つまり、これらはそれぞれが独立しているのではなく、「移行型」や「併存型」などが存在している可能性もある。今後更なる症例数の蓄積による分析によっては、分類の組み替え等が必要になる場合があるかもしれない。

また進行性下顎頭吸収 (Progressive Condylar Resorption: PCR) という名称であるが、ICR (Idiopathic Condylar Resorption: 特発性下顎頭吸収) という用語を使う研究者も多く、現在我々の目の前にいる患者の下顎頭が現在進行形で吸収しているケースもあれば、あるいは過去において吸収されたが現在は吸収が止まっているケース、さらに今は無症状であるが、近い将来に下顎頭の吸収が始まってしまう例もあるはずである。

そのため、原因が特定できない現在の状況では、諸外国での報告に鑑み我々は敢えて「進行性」という文字を外し、特発性下顎頭吸収 (Idiopathic Condylar Resorption: ICR) の名称をあらためてここに提案するが、今後さらにその検証を行う必要があると考える。

本研究において我が国初の全国アンケートが行われたが、その回答率は非常に低く、本症に対する考え方の難しさも浮き彫りになった。

我々の自験例でも「進行性」かどうか明確に診断できない例もあり、また他施設においてもそのことで診断をつけあぐねている疑わしい症例もあることが予想される。また診断基準があいまいであることや疾患自体の存在そのものも認識されているとはいえない現状である。

我々の使命は本症のような疾患を広く世に知らしめ、我々が提唱する分類を常に確認し、場合によっては適切に改訂し、それを世に問い、合意を形成していくことである。

本研究は、ケモカインと骨軟骨代謝という新たなカテゴリーを導入することに成功した。今後症例数を積み重ね、各研究分野での実績を取り入れながら検証を続けていきたい。

#### F: 健康危機情報

特になし。

#### G: 研究発表

論文発表一覧および学会発表は別項を参照。

#### 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