



Title	顎関節変性疾患におけるバイオマーカーに関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	服部, 倫寛
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15027号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85657
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Michihiro_Hattori_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 服部 倫寛

主査 教授 北川 善政
審査担当者 副査 教授 飯村 忠浩
副査 教授 山口 泰彦

学 位 論 文 題 名 顎関節変性疾患におけるバイオマーカーに関する研究

審査は、主査、副査を含めてWeb形式の公聴会として行われ、論文提出者が論文内容の要旨を説明した。その後、内容について審査担当者が質問し、論文提出者が回答する形式で進められた。以下に論文内容と審査の要旨を述べる。

顎関節変性疾患は、関節組織の変形と同時に生じる下顎頭や関節結節の変性疾患である。顎関節変性疾患には進行性下顎頭吸収（Progressive Condylar Resorption：以下PCR）、特発性下顎頭吸収（Idiopathic Condylar Resorption：以下ICR）、変形性顎関節症

（Temporomandibular Joint Osteoarthritis：以下TMJ-OA）がある。リウマチ性関節炎等による全身的な原因が判明している下顎頭吸収をPCR、原因が不明の下顎頭吸収はICRと区別されて報告されている。一方でTMJ-OAは変形性膝関節症と類似の加齢性疾患であり、若年性にみられる急速な下顎頭吸収とは区別して報告されている。

顎関節変性疾患は主にX線で診断されるが、X線では疾患早期段階で生じる関節軟骨の破壊を描出することができないため、疾患の早期発見や進行の予測性などに有用なバイオマーカーの同定が重要である。バイオマーカーによる変形性関節疾患の診断のための検体は滑液、尿、血液である。滑液は、病態に対して最初に変化が反映されると考えられるが、患者への侵襲が大きく、採取が難しい。特に、顎関節腔由来の滑液はわずかししか採取することができないため、生理食塩水等での希釈が必要になる場合があり、再現性に欠ける可能性がある。一方で血液や尿は滑液と比較すると比較的容易に、低侵襲で採取することが可能である。関節軟骨退行性変化においてCCL5を含むケモカインの関与が示唆されている。CCL5は、その受容体であるCCR5と結合することで破骨細胞の機能分化を刺激するため骨代謝回転に関与していることが示されている。顎関節腔から採取した滑液中のCCL5濃度が、健常対照群と比較して顎関節変性疾患患者群では高いことが既に報告されている。この報告は滑液中のCCL5濃度が顎関節変性疾患のバイオマーカーとして有用である可能性を示唆している。しかし滑液の採取は侵襲が大きく、その評価も困難である。そこで我々はPCR/ICRと診断された患者に対して採血・採尿を実施し、患者の血清CCL5濃度を調べ、バイオマーカーとしての有効性を検討した。また、病態進行にはCCL5が関与している可能性があることから、下顎頭吸収の背景に骨代謝回転の関与も想定し、血清および尿中の骨代謝マーカーも測定し、PCR/ICRの発症と全身骨代謝の関連の有無を検討した。

本研究は、2009年から2020年までの間に、国立国際医療研究センター病院 歯科・口腔外科を受診し、PCR、ICRと診断された患者16例（女性14例、男性2例、10歳台～70歳台）を対象に採血・採尿を実施し、骨吸収マーカー、骨形成マーカー、血清CCL5濃度を調べた。PCR、ICRと診断した基準は、①明らかに以前とは咬合が変化した既往のある患者 または②自覚症状はないが明らかにX線検査にて下顎頭吸収や著明な変形がみられる患者をPCR/ICRとした。その後採血検査項目が不足している患者を除外し、項目が揃っている患者10例（女性9例、男性1例、

10 歳台～70 歳台) の血液・尿検査の結果を解析した。血清CCL5 濃度は研究室にてELISA法で定量した。また、顎関節症状や下顎頭形態に異常所見のない女性9 例(20 歳台～70 歳台) を対照群とした。骨吸収マーカー、骨形成マーカー、血清CCL5 濃度を、患者群と対照群で比較して t 検定を行い、 $P<0.05$ 未満を有意差とした。

その結果、患者群では対照群と比較して血清CCL5 濃度と、骨吸収性マーカーである尿中 CTX/Cr の測定値に有意な増加を認めた。解析を行った10 例中、4例は下顎頭吸収を伴う可能性のある自己免疫疾患等の全身疾患を有する患者も含まれているため、これら既往歴を有する患者を除外し改めて解析を行うこととした。また60 歳台の患者1 例は既往歴が不明であるため除外し、最終的に患者5 例(女性4 例、男性1 例、10 歳台～50 歳台) で解析した。患者群の年齢に合わせて、対照群も20 歳台～50 歳台までの6 例とした。2 回目の解析結果でも、血清CCL5 濃度および尿中CTX/Crの値は、患者群において、健常対照群より有意な増加を認めた。この結果から、血清CCL5 がPCR/ICR患者のバイオマーカーとして有効であり、骨代謝マーカーも診断補助に有効である可能性が考えられた。下顎頭吸収の背景には骨代謝回転が関与している可能性が示唆されたため、HIV治療薬として使用されているMaravirocのようなCCR5 阻害薬や、骨粗鬆症治療薬による骨代謝回転の制御が下顎頭吸収の病態進行の阻止に効果があることが考えられた。

上記の論文内容及び関連事項について、以下の項目を中心に質疑応答がなされた。

1. PCR とICR の区別について
2. 除外した5 名のデータについて
3. 研究の目的は、顎関節変性疾患全体のマーカーとして使用できるものを目指しているのか
4. リウマチ性関節炎に対するCCR5 阻害薬使用の報告はあるのか
5. 対照群の選定方法についてはどのようにして行われたのか
6. 顎関節への過荷重とCCL5 との関係について
7. クローズドロック後に生じる変形性顎関節症を予測するマーカーはあるのか
8. 滑液中と血清中のCCL5 濃度の差について

これらの質問に対して、学位申請者から明解な説明と回答が得られたとともに、今後の研究に対する展望が示された。学位申請者は、PCR/ICRにはCCL5 濃度の増加と骨吸収マーカーが増加する傾向を明らかにし、バイオマーカーとして有効である可能性を示した。本研究の内容は顎関節変性疾患の病態解明に寄与するものと評価され、審査担当者全員は、学位申請者が博士(歯学)の学位を授与するに相応しいと認めた。