

顎関節の退行性病変に関わる新規分子の同定に成功

～顎関節の退行性病変のバイオマーカーとして新たな臨床検査や治療法の開発に期待～

ポイント

- ・女性の顎関節の退行性病変の病態生理に関わる新たな分子の同定に成功。
- ・血清の CCL5 が顎関節退行性病変（いわゆる進行性下顎頭吸収症）患者で上昇していることを解明。
- ・顎関節の退行性病変のバイオマーカーを用いた、新たな臨床検査や治療法の開発に期待。

概要

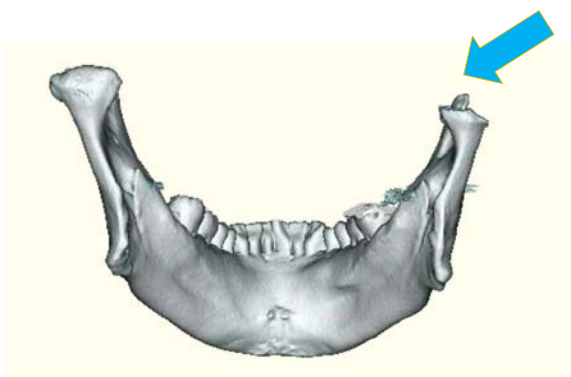
北海道大学大学院歯学研究院の飯村忠浩教授（薬理学教室）と北川善政教授（口腔診断内科学教室）らの研究グループは、国立国際医療研究センター病院の丸岡 豊副院長（歯科・口腔外科診療科長）らとの共同研究により、女性の顎関節*1退行性病変に関わる分子として CCL5*2を同定しました。

顎関節の退行性病変は、顎関節を構成する構造体である下顎骨関節突起の病的吸収に伴う形態変化が特徴で、口腔顔面痛や、顎を動かした際の雑音、口の開閉に困難を起こす多因子性の疾患です。進行すると咬み合わせの変化や顔貌の変形が生じ、顎口腔領域の機能性・審美性ともに障害されます。

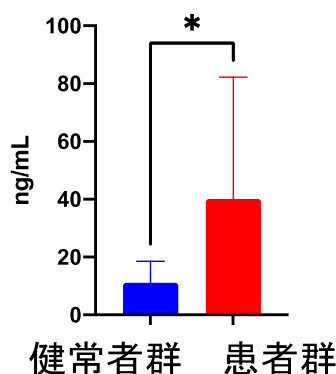
これまで、顎関節の退行性病変は、臨床での診査・問診や画像検査でしか評価をすることができず、病態の進行を予測・評価することは困難でした。今回、研究グループは、比較的進行した顎関節退行性病変（いわゆる進行性下顎頭吸収症と考えられる症例）の患者血清を解析し、CCL5 という分子が患者の血清において上昇していることを明らかにしました。

また、CCL5 だけでなく、血清や尿中の骨代謝*3に関わる分子や炎症性分子の量も同時に解析し、比較的進行した顎関節の退行性病変において、比較的若い女性患者では骨代謝のわずかな亢進が、高齢の女性患者では炎症性変化の亢進が、この病気に関与することを解明しました。本研究のさらなる発展により、血清中の CCL5 量や他のバイオマーカー*4を組み合わせた臨床検査によって、顎関節の退行性病変の予測や診断、予後の診断、さらには新たな治療法の開発に繋がることが期待されます。

なお、本研究成果は、2023年2月1日（水）公開の International Journal of Molecular Sciences にオンライン掲載されました。



血清中のCCL5の濃度



顎関節の退行性病変（左図）と健常者群と患者群での血清 CCL5 濃度の比較（右図）

左図は患者の下顎を後ろから見たところ。左側の下顎頭に比べて右側の下顎頭（矢印で示す）は大きく吸収され変形している。血清中の CCL5 濃度は患者群では、健常者群よりも 3～4 倍程度高い（右図）。

【背景】

顎関節の退行性病変は、顎関節を構成する下顎骨関節突起の病的な吸収に伴う形態変化を特徴とし、口腔顔面痛や、顎を動かした際の雑音、口の開け閉めの困難を引き起こす多因子性の疾患です。この病変には、若年者に特発性に生じる例や、顎変形症の手術後に生じる例、老化に伴う骨や関節疾患として生じる場合、リウマチなどの自己免疫疾患との関連として生じる場合など、多様な背景が考えられます。また、女性に多く発症することが知られています。この病気が進行すると、咬み合わせの変化や顔貌の変形をもたらす、顎口腔領域の機能性・審美性ともに障害されます。

これまで、顎関節の退行性病変は、臨床での診査・問診や画像検査でしか評価をすることができず、病態の進行を予測・評価をすることは困難でした。そこで、客観的にこの病態を評価できるバイオマーカーの発見が望まれていました。

【研究手法】

国立国際医療研究センター病院歯科・口腔外科を受診し、進行した顎関節の退行性病変（いわゆる進行性下顎頭吸収症）と診断された女性患者（17人、10～70歳台）及び対象健常者（17人、10～70歳台）から、採血・採尿し、血清中のCCL5の量を抗体免疫学的測定法*5より定量比較しました。同時に、血清及び尿中の骨代謝関連分子、血清中の炎症性分子であるTNF α の量を比較検討しました。

【研究成果】

研究の結果、患者群では、血清CCL5の量が、健常者群に比較して3～4倍に上昇していました。患者の年齢構成から、42歳以下（若年群）と43歳以上（高齢群）に分けて比較検討した結果、若年群での血清CCL5量の上昇は、骨代謝に関連する分子群の上昇と相関していました。また、高齢群では、血清CCL5量の上昇は、炎症性分子の上昇と関連していました。これまでの本研究グループの基礎研究から、血液中のCCL5は骨や関節を吸収する破骨細胞という細胞の活性を高めることが解明されていました（図1）。従って、今回の研究成果から、このCCL5の体内増加が顎関節の退行性病変の発症に関わることが考えられました。さらに、比較的若い女性患者では骨代謝のわずかな亢進が、一方で高齢の女性患者では炎症性変化の亢進が、この顎関節の病気に関与することが明らかになりました（図2）。

【今後への期待】

本研究のさらなる発展により、血清中のCCL5量や他のバイオマーカーを組み合わせて臨床検査をすることで、顎関節の退行性病変の予測や診断、予後の診断、さらには新たな治療法の開発に繋がることが期待されます。

論文情報

論文名 Association between an Increased Serum CCL5 Level and Pathophysiology of Degenerative Joint Disease in the Temporomandibular Joint in Females (女性における血清 CCL5 値の上昇と顎関節の退行性病変の病態との関連性)
著者名 渡辺陽久¹、庵 敬¹、李 智媛²、梶井貴史³、高倉 綾⁴、高尾亮子⁴、北川善政²、丸岡豊⁵、飯村忠浩² (¹北海道大学大学院歯学院、²北海道大学大学院歯学研究院、³恵佑会札幌病院、⁴旭化成ファーマ株式会社、⁵国立国際医療研究センター病院)
雑誌名 International Journal of Molecular Sciences (化学・分子物理学・分子生物学の専門誌)
DOI 10.3390/ijms24032775
公表日 2023年2月1日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 教授 飯村忠浩 (いいむらただひろ)

T E L 011-706-4245 F A X 011-706-4247

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/faculty/yakuri>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

国立国際医療研究センター広報企画室 (〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1)

T E L 03-3202-7181 F A X 03-3207-1038 メール press@hosp.ncgm.go.jp

【参考図】

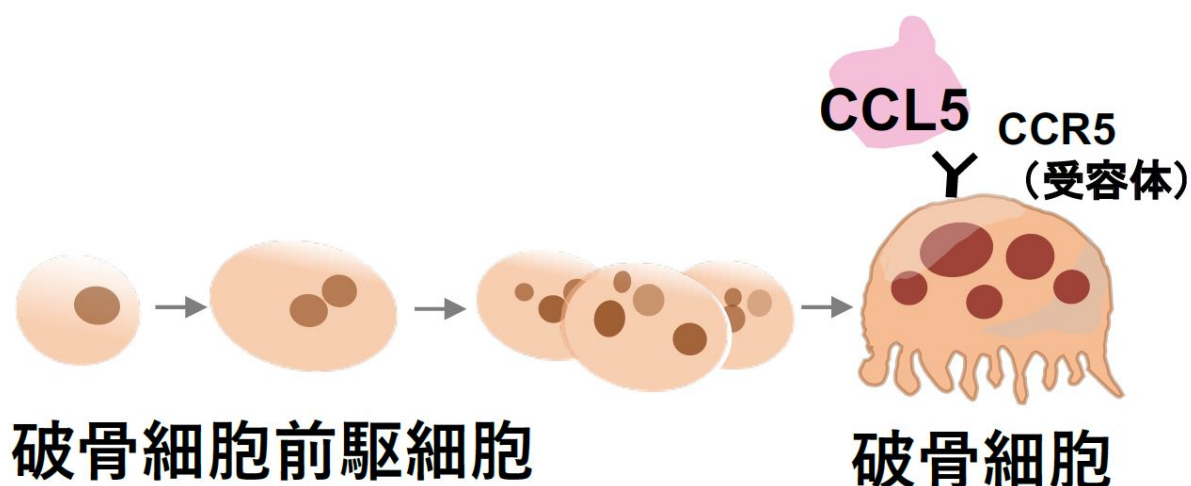


図 1. 破骨細胞の分化と CCL5 の役割

破骨細胞は、骨や軟骨を吸収する細胞で、古い骨や関節組織を置き換えるために重要な細胞。しかし、この細胞の数が増えたり機能が過剰に高まったりすると、骨や関節の病気を引き起こす。破骨細胞は、数個の細胞（破骨細胞前駆細胞）が融合して大きなアメーバ様の細胞（破骨細胞）になり、骨や軟骨を吸収できるようになる。CCL5 は、破骨細胞表面の CCR5 という分子（受容体）に結合して、破骨細胞の機能を高める。(Nature Commun. 2017 Dec 20;8(1):2226. doi: 10.1038/s41467-017-02368-5. を参考に作図)

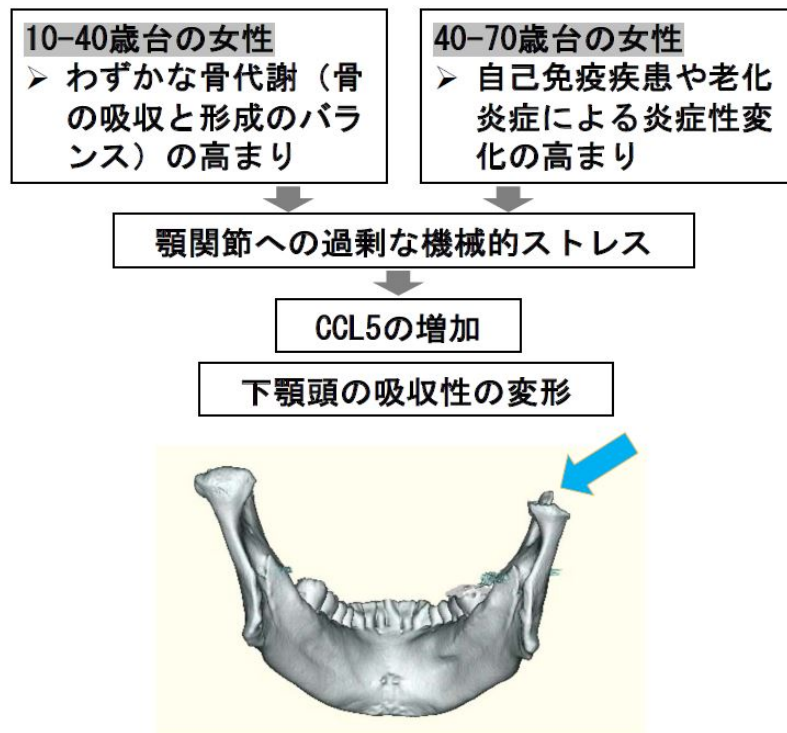


図 2. 今回の成果から明らかになった、顎関節の退行性病変の病態

顎関節の退行性病変は、多因子性の疾患であることが知られていた。今回の研究結果では、10～40 歳台の患者では、わずかな骨代謝（骨の置き換わりのターンオーバー）が高まっていた。また、40～70 歳台の患者では、全身の炎症性変化が高まっていることがわかった。また、この病態には顎関節への強い機械的負荷が関与することが知られている。これらの病態が関連しあって、体内での CCL5 が増加し、この病気に関与していると考えられた。CCL5 の量を測定することで、この病気の予測や進行、治療後の効果が測定できる可能性がある。また、CCL5 の産生や機能を阻害することが、新しい治療法の開発につながると期待される。

【用語解説】

- *1 顎関節 … 口の開閉をする際に動く関節。下顎骨の両側にある関節突起（下顎頭）と、側頭骨の窪みである関節窩（側頭骨下顎窩）からなる。耳の穴のすぐ前にあるので、触れるとその動きがわかる。
- *2 CCL5 … C-C ケモカインリガンド-5 のこと。ケモカインは、炎症が生じた組織で産生が高まり、その場所にリンパ球を呼び寄せる活性がある。CCL5 はその一つ。また、本研究グループにより骨の健康維持や病気にも関与することが明らかになっている。
- *3 骨代謝 … 骨の吸収と形成による恒常性の維持のこと。骨は硬い組織であるが、絶えず古い骨を壊し（吸収）、さらに新しい骨を作り（形成）、バランスを取りながら形や強度を保っている。骨の吸収と形成は、生体内の調節により速くなったり遅くなったりする。このバランスが崩れると様々な病気を引き起こす。
- *4 バイオマーカー … 診断や治療成績の評価に有用な生体由来の分子のこと。特に、血液や尿、唾液などに含まれる分子を指す場合が多い。
- *5 抗体免疫学的測定法…抗原-抗体反応の原理を用いて特定の生体分子の量を測る方法。血液や尿などからの臨床検査でも用いられている。