

氏名	佐藤 桃子
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	医工農博4甲 第30号
学位授与年月日	令和3年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
専攻名	先進医療科学専攻
学位論文題名	Adaptive change in temporomandibular joint tissue and mandibular morphology following surgically induced anterior disc displacement by bFGF injection in a rabbit model (外科的に円板前方転位を生じさせた家兔顎関節における bFGF 投与後の顎関節組織と下顎骨形態の適応変化)
論文審査委員	委員長 教授 平田 修司 委員 教授 齋藤 正夫 委員 講師 市川 二郎

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

顎変形症とは先天的あるいは後天的原因により生じる顎の形態異常であり、咀嚼、言語、審美障害を主訴とする疾患である。顎顔面形態異常と顎関節構造の関連性は非常に重要であり、上顎前突症あるいは下顎後退症を示す患者や顔面非対称患者の偏位側では、関節円板前方転位を示すことが多い。このような患者は外科矯正手術で咬合、骨格を改善しうるが、顎関節における円板位置は変化せず、前歯部の開咬につながる術後の下顎頭吸収を含めた顎関節機能不全を生じることが問題となる。また成長過程に関節円板前方転位を有する者が、下顎後退症や顔面非対称を発症することが報告されている。

現在では、関節円板前方転位に対して関節円板整位術が行われることもあるが外科的侵襲が大きい。そこで比較的低侵襲にするため塩基性線維芽細胞成長因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)の後部結合組織への注入を考えた。今回、顎関節後部結合組織に bFGF を注入することで、機械的な強さを増加し関節円板と同等の役割を担い、下顎頭吸収を含めた下顎骨の低形成を抑制できると仮説を立てた。この研究の目的は外科的に円板前方転位を生じさせた家兔顎関節における bFGF 投与後の顎関節組織と下顎骨形態の適応変化を評価することである。

### 【方法】

16羽(32関節)の日本白色種家兔(2.0-2.5kg, 10週齢, 雌)を実験群と対照群に以下のように分けた。  
ADR: 外科的円板前方転位+後部結合組織内に生理食塩水を注入  
ADL: 外科的円板前方転位+後部結合組織内にヒト組換え体塩基性線維芽細胞成長因子(recombinant human basic fibroblast growth factor, rh bFGF)を 0.1μg/1μL 注入

CR, CL: 外科的円板前方転位作成なし+後部結合組織内に生理食塩水を注入

術後 1 週及び 12 週で屠殺し、三次元コンピューター断層撮影法(Computed Tomography, CT)にて評価した。下顎頭表面の CT 値は、下顎下縁平面に平行な下顎頭の最前方点の線と下顎下縁平面に垂直な下顎頭の最上方点の線の交点と定め、0°, 30°, 60°, 90°の 4 点で計測し、下顎骨全体に対して下顎枝高径、下顎長径、下顎頭幅径、下顎頭長径を計測した。

その後顎関節の組織標本を作成し、ヘマトキシリンエオジン(Hematoxylin-Eosin, HE)染色にて組織形態学的解析を行った。下顎骨下縁平面に平行な下顎頭の最前方点の線と下顎下縁平面に垂直な下顎頭の最上方点の線の交点を基準に 0°, 30°, 60°, 90°の 4 点で関節円板の厚さ、下顎頭軟骨の線維層、増殖層および肥大層の厚さを測定した。

### 【結果】

CT 値は、術後 1 週の 0°の部位で群間に有意差があった(P=0.0325)。

距離計測の項目では、術後 12 週の下顎長径で群間に有意差があった(P=0.0079)。これは CL で最大値を示し、次いで CR、ADL、最小の値を示したのは ADR であった。また術後 1 週の下顎頭幅径で群間に有意差があった(P=0.0097)。これは CL で最大値を示し次いで CR、ADL、最小の値を示したのは ADR であった。

組織学的計測では、術後 1 週の 0°の部位の群間で増殖層および肥大層の厚さに有意差があった(P=0.0323)。

### 【考察】

CT 値の結果から術後 1 週の 0°の部位で外科的円板前方転位関節は、円板前方転位を行わなかった関節よりも下顎頭表層の骨密度の低下傾向を示した。また、bFGF 投与群で非投与群よりも高い傾向を示したことから、骨密度の低下を抑制したと考えられた。

距離計測では、外科的円板前方転位関節において早期に下顎頭幅径が減少し、後期に下顎長径が減少した。これは顎関節に円板前方転位が存在することで下顎頭の低形成が生じ、その後下顎長径が減少することを証明した。また bFGF を投与すると下顎頭幅径、下顎長径ともに減少を妨げることができた。

組織学的計測では、外科的円板前方転位関節は術後 1 週の増殖層および肥大層で厚さが大きい傾向を示したが、bFGF 投与群は円板前方転位を行わなかった関節と同等の厚さを示す傾向があった。これは生体力学的な変化に対する適応反応が下顎頭軟骨に生じたと考えられる。以上より顎関節後部結合組織に bFGF を注入することで後部結合組織が特徴を変え、関節円板としての応力緩衝としての役割を担い下顎骨の低形成を抑制することが示唆された。

### 【結論】

外科的円板前方転位関節への bFGF の注入は初期に下顎頭軟骨に限局的に作用し、後期において下顎骨全体の成長発育の抑制を阻止したと考えられた。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、家兔を実験動物として用い、顎関節の関節円板の前方転位を外科的に生じさせた後に、顎関節後部の結合組織内に basic FGF (以下、bFGF) を注入し、生理的食塩水を注入した 2 群、ならに、外家的処置をせずに bFGF または生理的食塩水の注入を行った 2 群 の計 4 群を用いた。この 4 群について、処置後 1 週間ならびに 12 週間後の顎関節組織ならびに下顎骨の CT 値の変化の解析、CT による距離の測定による形態変化の解析、ならびに、組織学的な変化の解析を行った。検討の結果、CT 値は、処置後 1 週間の 0 度の測定点でのみ群間で有意差を認め、前方転位後に生食を注入した群が最小となったが、それ以外の測定点ならびに処置後 1 週間の各測定点では各群間の差を認めなかった。距離の測定では、処置後 12 週間の下顎長径ならびに処置後 1 週間の下顎頭径については、前方転位後に生食を注入した群が最小となった。組織学的解析では、処置後 1 週間の 0 度の部位について増殖層ならびに肥大層の厚さに有意差があり、前方転位後に生食を注入した群が最小となった。

以上の成績より、CT 値による解析から、bFGF が骨吸収を抑制したこと、距離の測定による解析から bFGF により下顎長径ならびに下顎頭径の減少を抑制すること、組織学的解析から、顎関節の関節円板の前方転位による増殖層ならびに肥大層の厚さの増加を bFGF が抑制することが示された。

これらの結果から、bFGF は外科的に顎関節の関節円板の前方転位を生じさせた後の顎関節の変化に対して、早期には下顎頭の軟骨に作用し、長期には下顎骨全体の成長ならびに発育の抑制に対して抑制的に作用したことが明らかになった。

この論文の成績は、顎関節の関節円板の前方転位が原因で生じる顎関節症の管理ならびに治療に有益な情報となるものと考えられた。顎関節症は、咀嚼障害や発語障害等を惹起するが、現在のところ、それに対する治療は外科的な矯正手術があるのみである。しかしながら、この矯正手術の効果には限界があり、仮に、顎関節の関節円板の整位術を行う場合は、侵襲が少なくないことが問題となっている。そうした中で、bFGF を顎関節症に対する新たな管理ならびに治療法を提起した、との観点から、本論文は学術的意義が高いもの判断される。