

解禁日時:2021年1月13日(水)午後7時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2021年1月12日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「新生児期の間欠的低酸素曝露が、下顎の軟骨性成長を阻害するメカニズムを発見」 — 小児の閉塞性睡眠時無呼吸症における小顎症の新規病態解明への期待 —

【ポイント】

- 小児の閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)^{*1}患者において小下顎症は頻発しますが、そのメカニズムは不明でした。
- 小児 OSA の主徴である間欠的低酸素(IH)曝露の実験系を確立し、軟骨増殖を促す成長因子トランスフォーミング増殖因子(Transforming Growth Factor- β :TGF- β)および転写因子(SRY-box9:SOX9)の発現減少に伴う下顎の軟骨性成長障害を初めて明らかにしました。
- 本研究成果は、IH曝露に伴う顎顔面成長障害の新たな病態機構を示すとともに、小児 OSA 患者における顎の形や大きさの不調和に対する治療法開発の糸口となることが期待されます。
- なお、本論文は本学とタイ・チュラロンコーン大学とのジョイント・ディグリー・プログラムの第1期生による最初のアクセプト論文であり、同プログラムの今後の発展や在籍学生の motivation 向上などの好影響が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・咬合機能矯正学分野の小野卓史教授、細道純講師および Lekvijittada Kochakorn 大学院生(ジョイント・ディグリー・プログラム学生としてタイ・チュラロンコーン大学にも所属)らの研究グループは、東京医科大学基礎社会医学系社会医学法医学分野の吉田謙一教授、前田秀将准教授、東京大学医学部・先端臨床医学開発講座の故鈴木淳一特任准教授のグループとの共同研究で、小児の OSA における小下顎症の発症・進展の病態として、その特徴である、就寝中における無呼吸と呼吸再開の繰り返しによって生まれる低酸素状態が、下顎骨の軟骨性成長を障害することをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびにチュラロンコーン大学創立 100 年記念事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は国際科学誌 Scientific Reports に、2021 年 1 月 13 日午前 10 時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)は、寝ている間に空気の通り道である上部気道が閉塞し、いびきとともに何

回も呼吸が止まることを繰り返す疾患です。小児においては、全身成長の遅延、学習発達障害、情緒不安定、さらに糖尿病や高血圧症などの生活習慣病を誘発することから、小児医療における大きな問題となっています。小児OSA患者は下顎の後退(小下顎症)や歯並びの狭窄を呈することから、小児OSAと顎骨の成長障害の両者を結ぶメカニズムの存在が考えられています。しかし、成人の睡眠呼吸障害と比べて小児の睡眠呼吸障害に関する調査や病態を解明した研究は少なく、小児OSA患者における成長障害の発症・進展のメカニズムについては、未だ不明な点が多く残されているのが現状です。

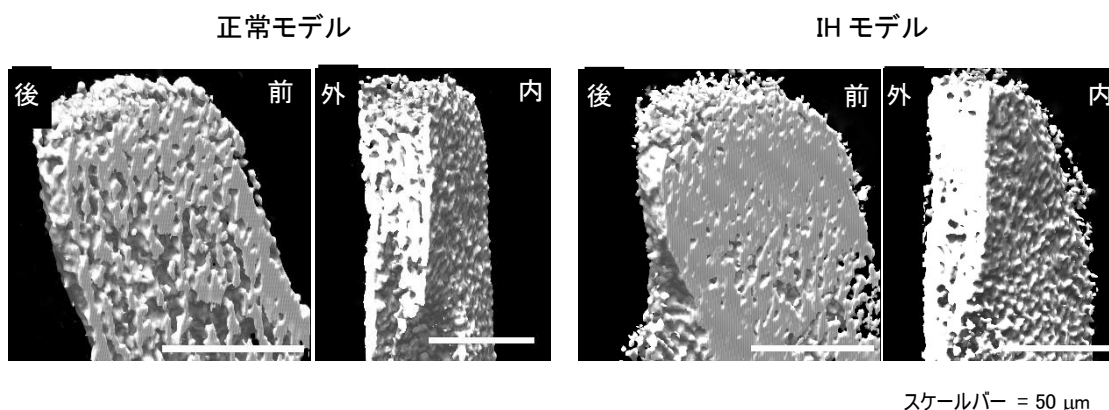
小児OSAにおいて睡眠中に反復される呼吸の停止と再開は、夜間の間欠的低酸素(IH)血症^{*2}を生み出し、睡眠の分断化や質の低下のみならず、酸化ストレスや交感神経系の興奮を介してさまざまな生活習慣病の病態を生み出します。また、IHへの曝露は、成長ホルモンの分泌低下を招き成長障害をもたらす可能性が考えられます。

そこで本研究は、小児OSAの睡眠呼吸障害が成長期における顎骨の成長障害の原因となるのか、小児OSAの呼吸病態を再現したIH曝露モデル動物を開発し、睡眠呼吸障害による軟骨性成長への影響を詳しく解析しました。

【研究成果の概要】

研究グループは、小児OSAの疾患モデル動物として小児OSAの呼吸病態を再現したIH曝露ラット(IHモデル)を作製し、顎関節軟骨の成長が活発である新生児期を対象に解析を行いました。その結果、IH曝露は下顎の成長中心である下顎頭の骨密度の増大(図1)とともに、下顎骨の成長抑制を有意にもたらしことが判明しました。一方、対照ラット(正常モデル)の四肢の骨(脛骨)においては、そのような成長変化は認められませんでした。

図1 下顎頭のマイクロCT画像



IH曝露による下顎骨の成長障害の詳細な背景を探るため、成長中心である下顎頭の組織学解析を行ったところ、関節軟骨の減少(図2)が認められました。また、軟骨組織の遺伝子発現解析の結果、IHモデルにおいて、軟骨増殖を促す成長因子トランスフォーミング増殖因子(Transforming Growth Factor- β : TGF- β)と転写因子(SRY-box9: SOX9)の両因子の発現が有意に減少し、肥大軟骨細胞に主に認められるX型コラーゲン

(Col10a1)の発現が増大していること(図 3)が判明しました。

図2 下顎頭組織像(黄色矢印は軟骨層を示す)

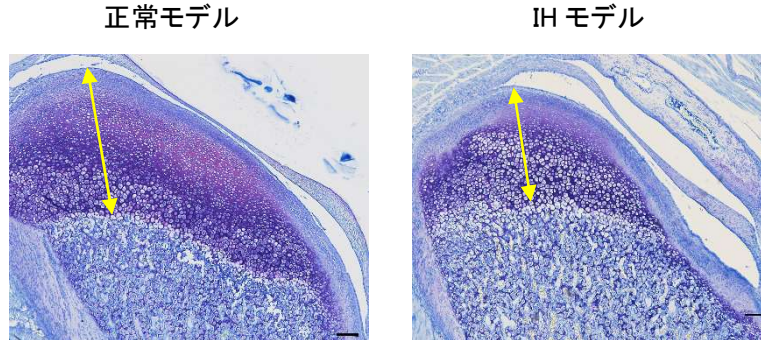
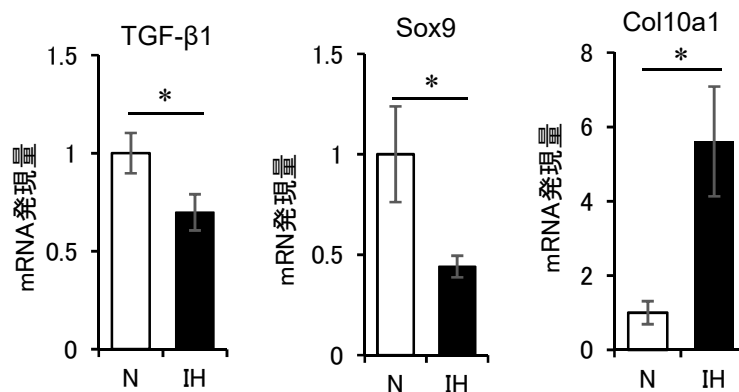


図3 軟骨組織の遺伝子発現解析(定量 PCR 解析)



これらの結果から新生児期の IH 曝露は、TGF- β および SOX9 の発現減少を介して下顎の軟骨性成長を障害することが初めて明らかになりました。

【研究成果の意義】

睡眠障害に関する疫学調査により、極東アジア人における睡眠障害の有病率は白人に比べて高く、モンゴロイドのもつ短頭型、すなわち「奥行きが浅い」顎顔面骨格が極東アジア人の OSA の発症や進行の主因であることから、OSA と顎顔面の成長障害との間には強い関連があります。また、小児肥満が増加の一途をたどる我が国においては、咽頭側壁や舌への脂肪沈着による上部気道の狭小化と形態学的に不利な特徴の重畳により、小児 OSA の患者数が増加することが予測されます。とりわけ、未熟である乳幼児期においては、睡眠中の呼吸障害が、全身の調和のとれた成長を妨げるとともに、全身のさまざまな臓器に波及し、生涯にわたり重篤な後遺症をもたらすリスクを増大する可能性があります。

しかし小児 OSA は、成人と比較して疾患研究の歴史が浅いことから、本疾患における成長障害の詳しいメカニズムの解明を行った臨床研究や疾患動物モデルによる基礎研究は、国内外を問わず非常に少ない状況でした。本研究で得られた成果は、世界で初めて小児 OSA における成長障害の新たな診断・予防の分子標的の

可能性を示すとともに、睡眠呼吸障害による成長障害の発症リスクの根拠を明示することにより、小児期における睡眠呼吸障害のスクリーニングの重要性を啓発することが期待されます。

【用語解説】

※¹ 閉塞性睡眠時無呼吸症 (OSA) ……就寝中に呼吸が止まったり、空気の通り道である上部気道が狭くなったりして、十分な呼吸ができずに、体内の酸素濃度が下がる呼吸障害であり、いびき、不眠とともに、心臓、血管、脳に負担がかかることから、生活習慣病や認知機能の低下などをもたらすリスクとなります。

※² 間欠的低酸素 (IH) 血症 ……就寝中に呼吸の停止あるいは換気障害 (10 秒以上の無呼吸または低呼吸) と再開を繰り返すことにより、血中の酸素濃度が低酸素と正常な状態の間を一定の周期で変化する病態です。

【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: Intermittent hypoxia inhibits mandibular cartilage growth with reduced TGF- β and SOX9 expressions in neonatal rats

【研究者プロフィール】

Lekvijittada Kochakorn (レックウィチタッター コチャゴーン)

チュラロンコーン大学 歯学部 歯科矯正学講座

東京医科歯科大学・チュラロンコーン大学国際連携歯学系専攻
大学院生

・研究領域

歯科矯正学



細道 純 (ホソミチ ジュン) Hosomichi Jun

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

咬合機能矯正学分野 講師

・研究領域

歯科矯正学、低酸素生物学、骨・軟骨代謝



小野 卓史(オノ タカシ) Ono Takashi
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
咬合機能矯正学分野 教授

・研究領域

歯科矯正学、口腔生理学、睡眠医学



吉田 謙一(ヨシダ ケンイチ)Yoshida Ken-ichi
大阪府監察医事務所 監察医務監
東京大学大学院医学系研究科法医学講座 名誉教授
東京医科大学 基礎社会医学系社会医学
法医学分野 兼任教授

・研究領域

法医学

前田 秀将(マエダ ヒデユキ)Maeda Hideyuki
東京医科大学 基礎社会医学系社会医学
法医学分野 准教授

・研究領域

法医学

洪 海鑫(コウ カイシン)Hong Haixin
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
咬合機能矯正学分野 大学院生

・研究領域

歯科矯正学

Changsiripun Chidsanu (チャンシリパン チッサヌ)

チュラロンコーン大学 歯学部

歯科矯正学部講座 助教

・研究領域

歯科矯正学

大石 修二(オオイシ シュウジ)Oishi Shujii
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
咬合機能矯正学分野 非常勤講師

・研究領域

歯科矯正学

隈 陽一郎 (クマ ヨウイチロウ)Kuma Yo-ichiron
東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科
咬合機能矯正学分野 研究員

・研究領域

歯科矯正学

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
咬合機能矯正学分野 氏名 小野 卓史(オノ タカシ)
TEL:03-5803-5526 FAX:03-5803- 5526
E-mail: t.ono.orts@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp