

報道関係各位

2021年7月26日

国立大学法人東京医科歯科大学

「小児期の間欠的低酸素曝露による下顎成長障害が β 受容体遮断薬により改善」 — 小児の閉塞性睡眠時無呼吸症における小下顎症の新規治療法の糸口 —

【ポイント】

- 交感神経活動の亢進をもたらす小児の閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)患者において頻発する小下顎症を惹起するメカニズムは不明でした。
- 小児 OSA にみられる間欠的低酸素(IH)状態を再現した成長期ラットモデルを用い、全身病態の鍵の一つである β 受容体の活性化に対して、 β 受容体遮断薬の投与を行い、レプチンの分泌増加、セロトニンおよび成長ホルモンの分泌減少を伴う下顎の成長障害からの回復を初めて証明しました。
- 本研究成果は、IH曝露が交感神経系の機能変化を介して骨成長を阻害するという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。

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 Hong Haixin 大学院生(2021年4月より、深圳大学附属総合病院に所属)らの研究グループは、東京医科大学医学部法医学講座の吉田謙一兼任教授、前田秀将准教授のグループとの共同研究で、小児の閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)における小下顎症の発症・進展の病態として、OSA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による交感神経 β 受容体の活性化に着目し、小児 OSA の病態モデルラットへの β 受容体の遮断薬の投与が、脂肪細胞産生ホルモンであるレプチンの分泌増加、睡眠ホルモンであるセロトニンおよび成長ホルモンの分泌減少とともに生じる下顎骨の成長障害を改善することを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金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 *Frontiers in Physiology* に、2021年6月17日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

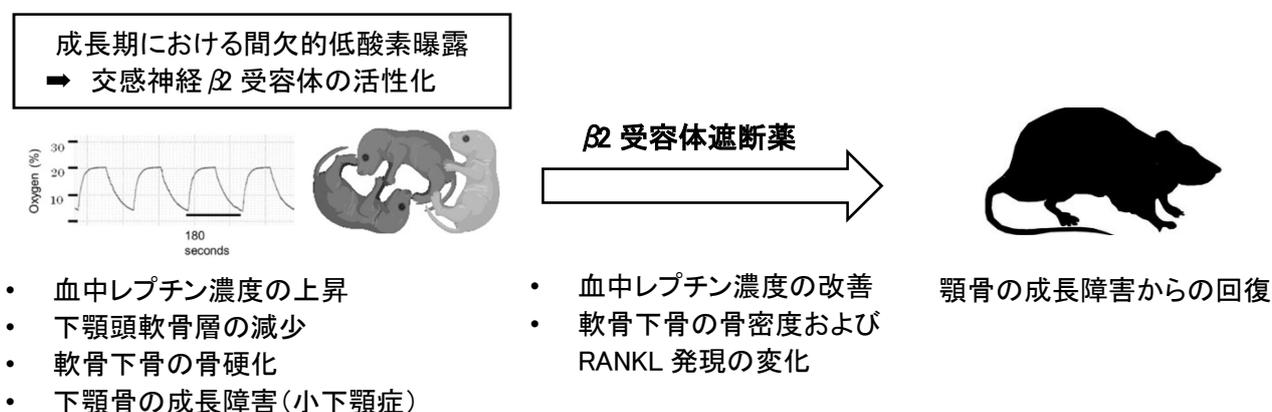
閉塞性睡眠時無呼吸症(以下、OSA)^{*1}は、寝ている間に空気の通り道である上気道が閉塞し、いびきとともに何回も呼吸が止まることを繰り返す疾患です。小児においては、成長遅延、中枢発達障害、さらに糖尿病や高血圧症などの生活習慣病を誘発することから、小児医療における大きな問題となっています。小児OSA患

者は、全身の成長遅延とともに、下顎骨の低成長(小下顎症)や歯列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予測されていますが、小児OSAにおける骨成長障害の発症・進展の詳細な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、間欠的低酸素への曝露は、成長に関わるホルモンの分泌減少を招き、成長低下をもたらす可能性が考えられます。

本研究は、小児OSAの呼吸病態を再現した間欠的低酸素曝露の成長期ラットに対して、骨組織に多く存在する交感神経 β 受容体に対する選択的遮断薬の投与実験を行い、小児睡眠呼吸障害における交感神経系の変調と下顎骨成長との関与を詳しく解析しました。

図1. 本研究の全体像



【研究成果の概要】

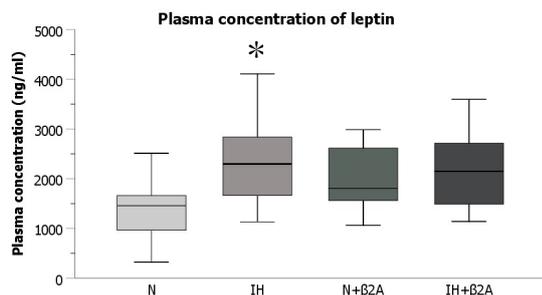
研究グループは、小児OSAの疾患モデル動物として、小児OSAの呼吸病態を再現した成長期ラットの間欠的低酸素曝露モデル(IHモデル)を作製し、疾患モデル動物(IH群)において、血中レプチン濃度の上昇、セロトニンおよび成長ホルモンの血中濃度の低下とともに、下顎骨の低成長が生じることを明らかにしました。

そこで、間欠的低酸素曝露による交感神経 β 受容体の活性化が全身病態の発症・進展の鍵となることに着目し、骨組織に多く存在する交感神経 β 受容体を標的とする選択的遮断薬(β A)であるブトキサミンの投与実験を行ったところ、ブトキサミンを投与した疾患モデル動物(IH+ β A群)において、レプチンの血中濃度の改善とともに、下顎骨の成長が改善されることが明らかになりました。

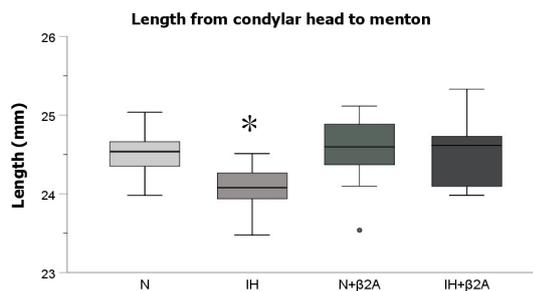
さらに、研究グループは、下顎骨の成長の中心を担う下顎頭を対象に、組織生化学的解析を行いました。その結果、成長期の間欠的低酸素曝露は、下顎頭における軟骨層の減少、破骨細胞分化誘導因子 RANKL の発現低下、軟骨下骨の骨密度の増大(骨硬化)を誘発するものの、ブトキサミン投与により、これらの病態が改善されることが判明しました。

図2. IHモデルにおけるβ2受容体遮断薬の効果

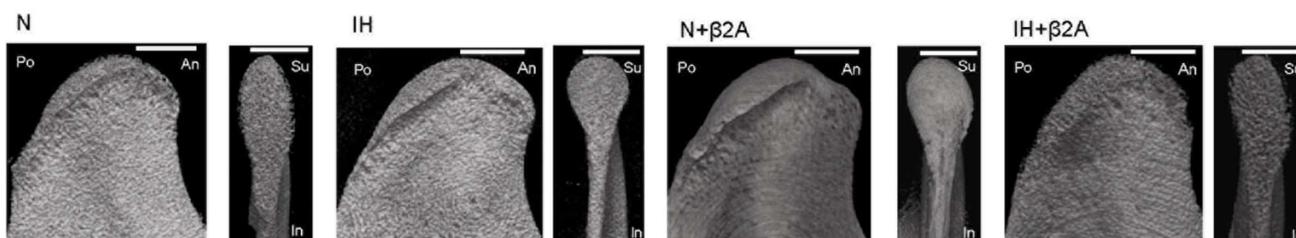
A. 血中レプチン濃度



B. 下顎骨の全長



C. 下顎頭 CT 画像



【研究成果の意義】

全世界で、5人に1人の子供(5~19歳)が肥満や過体重(ユニセフ「世界子供白書2019」による)であり、小児肥満が増加している我が国においても、気道側壁や舌への脂肪沈着による上部気道の狭小化と、モンゴロイドのもつ短頭型、すなわち「奥行きが浅い」顎顔面骨格という形態学的に不利な特徴の重畳により、睡眠中のいびきや無呼吸に苦しむ子供の増加が予測されます。また、機能的に未熟である幼児期においては、睡眠中の呼吸障害が、調和のとれた全身成長を妨げるとともに、さまざまな臓器に影響を与え、生涯にわたり重篤な後遺症をもたらすリスクをもたらす可能性があります。

本研究で得られた成果は、小児OSAにおける顎骨の成長阻害の新たな診断・予防の分子標的の可能性を示すとともに、交感神経系の亢進を呈する小児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。

【用語解説】

※1 閉塞性睡眠時無呼吸症(OSA)……夜間就寝中に、空気の通り道である気道が狭くなったり閉塞したりして、十分な呼吸ができずに、体内の酸素濃度が下がる睡眠呼吸障害のひとつであり、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 間欠的低酸素血症……夜間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の状態と正常な酸素状態の間を一定の周期で変化する状態です。

【論文情報】

掲載誌:Frontiers in Physiology

論文タイトル:Selective β 2-adrenoceptor blockade rescues mandibular growth retardation in adolescent rats exposed to chronic intermittent hypoxia

【研究者プロフィール】

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



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



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

深圳大学附属総合病院 歯科医師

・研究領域

歯科矯正学



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

石田 雄之(イシダ ユウジ)Ishida Yuji
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 助教

・研究領域

歯科矯正学

臼見 莉沙(ウスミ リサ)Usumi-Fujita Risa
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 助教

・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 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