



Title	FT0遺伝子の一塩基多型 (rs8044769) の変形性顎関節症への関与
Author(s)	久山, 晃太郎
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/91845
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

FTO 遺伝子の一塩基多型 (rs8044769) の
変形性顎関節症への関与

大阪大学大学院歯学研究科 口腔科学専攻
顎口腔機能再建学講座 クラウンブリッジ補綴学分野
久山 晃太郎

緒言

変形性関節症（Osteoarthritis, 以下 OA）は、関節軟骨の変性病変を主体とする関節全体の複雑な変性疾患であり、痛みなどのために患者の健康寿命、生命予後、および生活の質（QOL）に大きな影響を与えている【1】。さらに、OA は骨・関節疾患の中で最も頻度が高く、現在世界で3億人以上、日本でも1000万人以上が罹患していることが報告されている【2】。要介護となる原因でもあり、社会的・経済的負担は甚大である【3】。OA は膝関節や股関節を始め全身の関節に発症し、顎関節においても認められるが、顎関節に発症するものの割合を詳細に検討した研究は殆どなく、その発症頻度は不明である。

顎関節に発症する OA は変形性顎関節症（以下、TMJOA）と呼ばれ、下顎頭と下顎窩・関節隆起の軟骨や骨の変化を伴う顎関節組織の破壊を特徴とする退行性関節障害であり、顎関節症の終末期と考えられている【4, 5】。その臨床症状は、関節雑音（主に捻髪音）、顎関節部疼痛、および顎運動障害であり、症状が強い場合には患者の QOL を著しく低下させ、治療を受けても望ましい効果が得られない難治性の TMJOA も少なくない【6】。

顎関節が正常な場合、関節円板の中央狭窄部が下顎頭の前上方に存在し、下顎頭の保護や、円滑な口腔機能運動を補助する役割を担っている。しかし、外

傷やブラキシズムのようなパラファンクシオンにより、関節円板が転位する可能性が報告されている【7】。病態の初期には開口に伴い転位した関節円板は正常な位置に復位する（復位性関節円板障害）が、末期になると開口時においても転位したままの状態となり（非復位性顎関節円板障害）、この状態が下顎頭の退行性骨変化の大きなリスクファクターであることが報告されている【8-14】。しかし、非復位性関節円板障害を発症した顎関節が必ずしも TMJOA に移行するとは限らず、その発症機序に明確なエビデンスは存在しないため、TMJOA の発症は予知できないのが現状である。

四肢の OA においては、これまで全ゲノム関連解析研究により、肥満関連遺伝子として知られている FTO 遺伝子の一塩基多型（rs8044769）がリスクとなることが報告されている【15】。一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphism, 以下 SNP）とは点突然変異による一塩基置換によって生じる多型であり、現在多くのゲノム研究において多型マーカーとして用いられている。SNP を探索し、疾患のリスク遺伝子を発見することが、術前のリスク診断に繋がるため、ゲノム研究は患者の遺伝的素因に合ったテーラーメイド医療を実現する可能性を広げるものとして期待されている【16】。

OA に関与する遺伝的要素の報告は膝関節や股関節に着目したものが多く【17, 18】、顎関節に関してはこれまでに詳細な検討はなされていない。TMJOA を含

む顎関節症に関しては、組織工学的アプローチにより様々な治療法が模索されているが、SNP等の遺伝的素因に着目した研究はごく僅かしか存在していないのが現状である【19】。その理由の一つとして、海外ではMRI検査費用が高額なことが挙げられる。顎関節内障診断のゴールドスタンダードと考えられているMRI検査によりTMJOAを診断した上で行われている臨床研究は少なく、さらには、正常顎関節MRIのデータコレクションが非常に困難である。一方、我が国ではMRI検査にかかる費用が社会保険で大部分が負担されるため【20, 21】、費用が全て自己負担となる海外諸国と比較し、MRIによる画像診断を行う機会が多い。四肢のOAへの関与が報告されているFTO遺伝子の一塩基多型(rs8044769)について、遺伝性の肥満を介して関節に影響が及んでいるのか、遺伝子における特定のSNPが直接的に関節に影響を与えているのかは明らかにされていない。そこで、本研究は顎関節に注目した。顎関節は下顎頭が頭蓋から懸垂された構造を呈することから、股関節や膝関節と異なり体重の影響を受けにくい関節である。したがって、顎関節を対象とすることで、体重の影響を小さくした上で、OAに対する遺伝的要素の影響を評価することが可能になると考えた。

以上を背景として、本研究ではTMJOAに遺伝的要素が関与するという仮説を立て、FTO遺伝子のSNP(rs8044769)とTMJOAの関連を調査することを目的

とした。具体的には、過去に顎関節症症状を主訴に来院した患者の大規模 MRI データより抽出した TMJOA 群および正常顎関節群、ならびに現在顎関節症症状を主訴として来院している患者より遺伝子を採取し、これまで TMJOA との関連が報告されているリスク因子を多変量解析により調整した上で、FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) が TMJOA に及ぼす影響を調査した。

被験者および方法

1. 被験者

被験者は大阪大学歯学部附属病院口腔補綴科に顎関節症症状（開口制限，関節雑音，疼痛のうち少なくとも一つ）を主訴として来院した患者を対象とした。まず，2019 年 1 月から 2020 年 3 月までに口腔補綴科に来院した全ての患者 135 名から，30 歳未満の患者 31 名を除外した。次に，2015 年から 2018 年までに来院し，顎関節 MRI 検査を受けた 678 名の患者のデータベースから，下顎頭に重度の退行性骨変化を認めた 38 名ならびに両側とも関節円板転位や骨変化を認めなかった正常な顎関節を有する 42 名を選択し，各患者に研究協力依頼の手紙を郵送した。研究参加に対する同意が得られた被験者は，下顎頭に重度の退行性骨変

化を認めた患者 38 名中 31 名（平均年齢 65.2 ± 9.1 歳，男性 3 名，女性 28 名，リコール率 81%），両側とも関節円板転位や骨変化を認めなかった正常な顎関節を有する 42 名中 27 名（平均年齢 58.2 ± 12.3 歳，男性 10 名，女性 17 名，リコール率 64%）であった．最終的に対象とした関節数は，TMJ-OA 群では 113 関節，non-TMJOA 群では 211 関節であった（図 1）．本研究は，大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施した（委員会番号 11000078，承認番号：H30-E11）．また，本研究に関わるすべての被験者から文書により研究参加に関するインフォームドコンセントを得た．

2. MR 画像撮像条件

MRI 装置には Signa HDxt 1.5T（GE Healthcare, Wisconsin, U.S.A.）を用い，撮像は本院歯科放射線科に依頼した．ファストスピネコーシーケンスにより矢状面と冠状面の撮像を行った．矢状面は下顎頭の長軸に垂直な平面を設定した．閉口時の両側の矢状面および冠状面のプロトン強調画像は，time of repetition (TR) = 2,500 ms, time of echo (TE) = 20 ms, number of excitations (NEX) = 2, echo train length (ETL) = 8 のシーケンスで撮像した．閉口時の両側の矢状面および冠状面の脂肪抑制 T2 強調画像は，TR = 2,000 ms, TE = 85 ms, NEX = 3, ETL = 16 のシーケンスで撮像した．T1 強調画像 (TR = 150 ms, TE = 4.2 ms)

はローカライザーとして撮像された。また、関節円板の復位性を評価するためにプロトン強調像 (TR = 800 ms, TE = 24 ms, NEX = 1, ETL = 4) で開閉口時の撮像を行った。その他の条件は, field of view (FOV): 22.2 × 10 cm, 256 × 160 matrix, スライス幅は 3 mm とした。厚さ 5mm 刻みのブロックを用意し, 撮影時には患者が開口を維持できる厚さのブロックを選択した。

3. 顎関節内障の評価

MRI 画像の評価は各患者の臨床症状をブラインドとして大阪大学歯学部附属病院の歯科医師 2 名 (卒後 14 年目, および卒後 5 年目の歯科医師) が別々に行った。関節円板の状態と下顎頭の骨変化を診断するため, MRI 画像の矢状面および冠状面におけるすべてのスライス进行评估した。検者間で診断が異なった場合は, 歯科医師 2 名が対等な立場で合議のうえ診断を一致させた。顎関節内障の評価は過去の報告を参考に行った【22, 23】。評価項目は, 関節円板の位置異常, 動態異常, および下顎頭の骨変形の 3 項目とした。

(1) 関節円板の位置異常

正常, 側方転位, 部分前方転位, 部分前方転位かつ側方転位, 完全前方転位, および後方転位の 5 つに分類した。

- ① 正常：閉口時矢状面の全載面において，下顎頭先端が関節円板中央部の最も狭窄した部分に位置し，関節円板の形態が **biconcave** であるもの（図 2-a）
- ② 側方転位：冠状面では内側極（外側極）を超えて側方に転位しており，かつ矢状面の下顎頭を含む載面において少なくとも 1 つの載面以上で円板が消失していることが確認できるもの（図 2-b）
- ③ 部分前方転位：矢状面において，円板が正常な位置に存在する載面と円板後方肥厚部が下顎頭の 11 時半方向より前方に位置する載面の両方が確認できるもの（図 2-c）
- ④ 部分前方転位かつ側方転位：部分前方転位に側方転位が随伴しているもの（図 2-d）
- ⑤ 完全前方転位：全ての矢状載面において，円板後方肥厚部が下顎頭の前方に位置するもの（図 2-e）
- ⑥ 後方転位：矢状面において，円板前方肥厚部が下顎頭の後方に位置するもの（図 2-f）

(2) 関節円板の動態異常

正常，復位性顎関節円板障害，および非復位性顎関節円板障害の 3 つに分類した。

- ① 正常 (no abnormality, NA) : 開口時および閉口時の矢状面の全載面において、
下顎頭前方関節面が関節円板中央狭窄部に位置し、関節円板の形態が
biconcave であるもの (図 3-a)
- ② 復位性顎関節円板障害 (Disc Displacement with Reduction, DDwR) : 閉口時に
関節円板は転位しているが、開口時には矢状面において下顎頭および下顎窩
と関節円板の位置関係が正常であるもの (図 3-b)、あるいは閉口時の冠状面
において関節円板の側方転位が確認されるが、開口時の冠状面において関節
円板の転位を認めないもの (図 3-c)
- ③ 非復位性顎関節円板障害 (Disc Displacement without Reduction, DDwoR) : 閉
口時に関節円板は前方に転位しており、開口時においても転位したままの状
態であるもの (図 3-d)、あるいは開口時の冠状面において側方転位の残留が
確認できるもの (図 3-e)

(3) 下顎頭の骨変形

MRI より下顎頭の osteophyte (図 4-a), erosion (図 4-b), atrophy (図 4-c),
および subchondral cyst (図 4-d) を診断した。osteophyte, erosion, atrophy,
subchondral cyst のうち少なくとも一つを有するものを TMJOA 群, それ以外を
non-TMJOA 群に分類した。flattening および concavity は TMJOA の診断基準に

含めなかった【22, 23】. また, TMJOA の複数診断 (例えば osteophyte かつ erosion 等) を許容した. それぞれの骨変形の定義を以下に示す.

osteophyte : 硬化性の境界線を伴う辺縁肥大ならびに骨表面から生じる外方への骨組織の増生を認める異常像

erosion : 下顎頭関節面皮質の連続性の喪失または断裂を認める異常像

atrophy : 矢状面においては細い棒状の様相を呈し, かつ冠状面において下顎頭が下顎窩から推察される正常下顎頭の半分以下の大きさであり, 下顎頭の縮小化を認める異常像

subchondral cyst : 関節表面下に MRI の T2 強調像において高信号を呈する嚢胞様の領域を認める異常像

flattening : 下顎頭上面の輪郭が平坦化した像を呈するもの. 皮質の連続性は保たれている.

concavity : 皮質の輪郭に軽微な凹形を呈するもの. 皮質の連続性は保たれている.

4. SNP 解析

DNA 試料は被験者の頬粘膜から FLOQSwabs (COPAN 社) を用いて非侵襲的に採取した. 得られた DNA 試料を-20℃で冷凍保管した. 次に SNP 解析 (タカ

ラバイオ受託)を実施し、各被験者の FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) のアレルを CC or CT or TT と診断した。

5. Body Mass Index

肥満度を表す指標として Body Mass Index (以下, BMI) を採用した。MRI 撮像時に患者が自己申告した身長と体重を記録し、その数値から BMI [kg/m²] を算出した。

6. データ解析および統計手段

統計解析には、統計解析ソフト (IBM SPSS Statistics ver. 23.0, 日本 IBM) を使用した。検者間の画像診断の一致度は kappa 係数を用いて検討した。TMJOA 群と non-TMJOA 群間における性別および SNP のアレルの分布の相違の統計解析には χ^2 検定を用いた。年齢および BMI の分布の相違の統計解析には Mann-Whitney の U 検定を用いた。SNP の各アレルと各臨床パラメーターの関連の調査には χ^2 検定および Kruskal-Wallis 検定を用いた。また、従属変数を TMJOA の有無、説明変数を年齢、性別、FTO 遺伝子の SNP の各アレル、BMI、および非復位性関節円板転位の存在とした二項ロジスティック回帰分析を行った。二項ロジスティック回帰分析のモデル適合度について、Hosmer-Lemeshow 検定、Nagelkerke

の疑似決定係数, および C 統計量(AUC)を用いて評価した. また関節円板の位置異常と関節円板の動態異常の共変量間の多重共線性について, Pearson の相関係数, Spearman の相関係数, および VIF を用いて評価した. 下顎頭の左右差の影響を考慮するため, 下顎頭単位で統計解析を行った. 有意水準は 5%とした.

結果

本研究の記述統計を表 1 に示す. 検者間の画像診断の一致度について, 関節円板の位置異常, 関節円板の動態異常, および TMJOA の診断に関する kappa 係数は, それぞれ 0.89, 0.92, 0.82 であった ($P < 0.05$). TMJOA 群は 113 関節, non-TMJOA 群は 211 関節であった.

下顎頭の骨変化である osteophyte, erosion, atrophy, および subchondral cyst は, それぞれ 62 関節, 22 関節, 38 関節, 47 関節に認められた.

TMJOA 群における関節円板の位置異常について, 正常が 1 関節 (0.9%), 側方転位が 10 関節 (8.8%), 部分前方転位が 2 関節 (1.8%), 部分前方転位かつ側方転位が 3 関節 (2.7%), 完全前方転位が 93 関節 (82.3%), 後方転位が 4 関節 (3.5%) であった. TMJOA 群における関節円板の動態異常については, 正常が

1 関節 (0.9%), 復位性顎関節円板障害は 4 関節 (3.5%), 非復位性顎関節円板障害は 108 関節 (95.6%) であった. non-TMJOA 群における関節円板の位置異常について, 正常が 74 関節 (35.1%), 側方転位が 48 関節 (22.7%), 部分前方転位が 15 関節 (7.1%), 部分前方転位ならびに側方転位が 31 関節 (14.7%), 完全前方転位が 35 関節 (16.6%), 後方転位が 8 関節 (3.8%) であった. non-TMJOA 群における関節円板の動態異常については, 正常が 74 関節 (35.1%), 復位性顎関節円板障害は 81 関節 (38.4%), 非復位性顎関節円板障害は 56 関節 (26.5%) であった.

TMJOA 群と non-TMJOA 群間において, 有意な年齢差, 性差, および BMI の差は認めなかったが, FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) の各アレルの分布, 関節円板の位置異常, および関節円板の動態異常に有意差を認めた ($P < 0.05$) (図 5 : a-d).

FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) の各アレル群間に, 年齢, 性別, BMI, および関節円板の動態異常の統計学的な有意差は認められなかった ($P > 0.05$) (図 6 : a-d). ロジスティック回帰分析のモデル適合度および関節円板の位置異常と動態異常の多重共線性を評価した結果を表 2, 3 に示す. 適合度の高いモデルは ③④⑤であるが, 円板位置異常と円板動態異常の間に多重共線性が疑われるため⑤は除外した. ③④を比較した結果, より適合度の高い④を採用した. ④を用

いて TMJOA の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析を行った結果、FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) の CC vs TT の各アレル間の分布および非復位性関節円板転位の存在に統計学的な有意差を認めた ($P < 0.05$) (表 4)。

考察

FTO 遺伝子 (fat mass and obesity associated gene) はその名の通り、肥満との強い関連が多くの研究で示唆されている肥満関連遺伝子である【24, 25】。従来の研究では、肥満を介して関節に影響を与えることにより OA を引き起こすと考えられている【26】。力学的負荷による関節軟骨の変性メカニズムは報告されており【27】、肥満と OA の関連には妥当性があると推察される。しかし、肥満と OA の因果関係、すなわち肥満により力学的負荷が増加し OA を発症するのか、あるいは OA の発症により活動性が低下し肥満となるのかを証明することは困難であり、単純に力学的負荷のみの問題ではない可能性も示唆されている【28】。

一方、肥満と顎関節症との関連に関する研究は数少ないものの、肥満と TMJOA の発症に関連は認められないことが Winburn らにより報告されている【29】。さらに、Isabel らにより肥満と咬合力の関連が低いことも報告されてお

り【30】、顎関節はその構造上、膝関節や股関節と異なり体重の影響を受けにくい関節であることが推察される。したがって、顎関節を対象とすることにより、体重の影響を小さくした上で OA に対する遺伝的影響を評価することが可能となると考えられる。χ² 乗検定の結果、Winburn らによる報告と同様に BMI と TMJOA の有無には関連を認めなかった。しかし、過度の力学的負荷や高脂肪食による肥満が顎関節の病理学的変化を引き起こす可能性や【31】、咀嚼の速度や回数が若年者の顎関節の発達に影響を与える可能性が報告されており【32】、肥満と TMJOA の関連については、咀嚼の速度、時間、および周期等の咀嚼関連パラメータならびに、歯列の欠損状態や義歯の使用の有無等を含めたさらなる調査が必要であると考えられる。本研究において、多変量解析により BMI の影響を調整した上でも、FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) は TMJOA に有意に関連しており、C アレルが T アレルよりも TMJOA の高いリスクとなることが示唆された。この結果は、全ゲノム関連解析研究による SNP (rs8044769) の C アレルが四肢の関節の OA に強く関連したという報告と類似しており【15】、TMJOA にも遺伝的要素が影響するという仮説を裏付けるものと考えられる。

また、四肢の関節と顎関節の大きく異なる点として、関節円板の存在があげられる。非復位性関節円板転位の存在が TMJOA と関連する可能性が報告されており【8-14】、本研究においても TMJOA との関連が示唆された (odds ratio = 62.5)。

多変量解析により、TMJOA との強い関連が報告されている非復位性関節円板転位の影響を調整した上でも FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) と TMJOA との関連を認めたことから、これまでリスクと考えられてきた非復位性関節円板転位の存在に加え、特定の遺伝子が TMJOA の発症を促進する可能性が示唆された。

FTO 遺伝子は視床下部、大脳皮質、および下垂体を始めとする多くの組織で発現しており【33】、2-オキシグルタル酸依存性核酸デメチラーゼをコードすると考えられている【34】。その構造は解明されているものの、正確な機能に関しては不明な点が多い【35】。変遷をたどると、発見当初は骨の異常発達との関連が報告されており【36-38】、その後、エネルギー恒常性、代謝、および肥満との関連が報告され【39】、2010 年以降に OA との関連が報告されるようになった【15】。骨の異常発達、代謝、および肥満との関連が報告されていることから、特定の SNP が骨細胞や脂肪細胞を修飾し、代謝機能障害を介して TMJOA の発症を促進する可能性が考えられるが、証明するには今後さらなる調査が必要である。

顎関節症と遺伝子多型に関する研究はほとんど報告されておらず【40】、本研究は MRI 検査により TMJOA の確定診断を行った上で遺伝子の影響を調査した数少ない臨床研究であると考えられる。特に、顎関節症患者群ではあるものの正常な顎関節 MRI のデータはコントロール群として貴重であり、本研究では大規

模 MRI データベースから十分な数の正常顎関節 MRI を有する被験者を抽出することができた。

また、多変量解析において、Hosmer-Lemeshow 検定、Nagelkerke の疑似決定係数、および C 統計量(AUC)を用いてロジスティック回帰分析のモデル適合度を評価し、Pearson の相関係数、Spearman の相関係数、および VIF を用いて円板位置異常と円板動態異常の二つの共変量間における多重共線性について評価した結果、説明変数を年齢、性別、BMI、および円板動態異常とした最も適合度の高いモデルを採用し、より信頼性のある結果が得られたと考えている。

本研究結果は、全ゲノム関連解析研究による OA のリスク遺伝子の調査結果と類似しており、TMJOA にも遺伝的要素が影響するという仮説を支持するものと考えられる。

本研究のリミテーションとしていくつかの点があげられる。まず、下顎頭単位で統計解析を行った点である。同一患者の 2 つの下顎頭のデータが含まれた状態で統計解析が実施されているため、TMJOA に対する遺伝子の影響がより大きく表れている可能性が懸念される。しかし、例えば右側顎関節が TMJOA を伴う非復位性関節円板障害、左側顎関節が TMJOA を伴わない復位性関節円板障害と、のように顎関節が非対称である被験者が多く、統計解析を被験者単位で行うと、TMJOA と関節円板障害の関連性を評価することが困難となる。過去の研究

においても関節円板の状態を説明変数に含める場合は下顎頭単位での統計解析が行われている【41, 42】。これは被験者単位での統計解析，すなわち関節円板障害の両側性または片側性に関わらず被験者を関節円板障害の有無で分類して解析を行うと，下顎頭単位で統計解析を行う場合と比較し，従属変数に対する関節円板障害の影響が不正確に反映されることへの懸念が理由であると推察される。TMJOA と関節円板障害との関連は数多く報告されており【8-14】，関節円板障害による影響を軽視することはできず，また，TMJOA 群と non-TMJOA 群間に下顎頭の左右差を認めないことを考慮し，本研究においては被験者単位ではなく下顎頭単位での統計解析が望ましいと判断した。

次に，FTO 遺伝子以外の遺伝子による影響を否定できないという点があげられる。早期発症型の TMJOA は遺伝的影響を強く受けるとされる。一方で，成人以降に発症するいわゆる遅発性の TMJOA は遺伝的影響と環境因子による影響を相乗的に受けるとされており【43】，FTO 遺伝子は遅発性の OA への関与が報告されている。早期発症型の TMJOA は 10 代あるいは 20 代前半までの女性に多く発現すると報告されており【44】，本研究では早期に TMJOA を発症した被験者を排除するために 30 歳未満の被験者を除外した。しかし，本横断研究では TMJOA の発症時期を正確に判断することが困難であり，TMJOA を早期に発症した被験者が TMJOA 群に含まれている可能性が否定できない。すなわち，統計

解析の結果において FTO 遺伝子以外の遺伝子による影響が表れている可能性が懸念される。

さらに、咀嚼の速度、時間、および周期等の咀嚼関連パラメータならびに、歯列の欠損状態や義歯の使用の有無が説明変数に含まれていない点がリミテーションの一つにあげられる。

加えて、コントロール群である non-TMJOA 群は、咀嚼筋痛障害や関節円板障害は認めるものの下顎頭の退行性骨変化が生じていない患者であり、無症状な健康成人ではないため、本研究結果から考察される点は、あくまでも顎関節症患者の中で遺伝的なリスクがあった場合、TMJOA を発症しやすいのではないかと推察の範囲にとどまり、一般化されたものではない。コントロール群を完全な無症状の健康成人とした場合はより顕著な差が出る可能性が考えられるが、本研究結果からは断言することはできない。

また、TMJOA の有病率や重症度には、人種、民族、地理的または環境的要因、および他の慢性疼痛疾患の罹患の有無が影響している【45】。本横断研究の結果は、日本人の TMJOA の発症に、BMI の影響を受けずに遺伝的要因が関連している可能性を支持するものであった。今後詳細な遺伝的影響を明らかにするためには、より多様で一般的な母集団における大規模な縦断研究が必要であると考えられる。

TMJOA のリスク遺伝子が明らかになれば、治療介入に適したシグナル伝達経路の同定や術前のリスク診断に繋がり、患者の遺伝的素因に合ったテーラーメイド医療の実現が期待できる。今後は、より多くの母集団を対象とした横断研究を行い、FTO 遺伝子や新たなリスク遺伝子、咀嚼関連パラメータ、および歯列の欠損状態や義歯の使用の有無等を含めた調査を行う予定である。さらに TMJOA を発症していないが遺伝的リスクが疑われる被験者を縦断的に追跡し、TMJOA に対する遺伝子の影響を明らかにしたいと考えている。

結論

FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) が変形性顎関節症に関与している可能性が示唆された。

謝辞

本研究の遂行および本論文を結ぶにあたり，終始一貫して温かいご指導，ご鞭撻を賜りました，大阪大学大学院歯学研究科口腔科学専攻顎口腔機能再建学講座（クラウンブリッジ補綴学分野）の石垣尚一准教授ならびに高岡亮太助教に甚大なる謝意を表します．また MRI 画像撮像を行うにあたり，全面的なご協力を賜りました，大阪大学大学院歯学研究科歯科放射線学教室の先生方ならびに被験者としてご協力頂きました方々に厚くお礼を申し上げます．

参考文献

1. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*, 2019;393:1745-1759.
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018;392:1789-1858.
3. Gianfredi V, Dinu M, Nucci D, Eussen SJPM, Amerio A, Schram MT, et al. Association between dietary patterns and depression: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and intervention trials. *Nutr Rev*, 2022;00:1-14.
4. de Leeuw R, Boering G, Stegenga B, de Bont LG. Radiographic signs of temporomandibular joint osteoarthrosis and internal derangement 30 years after nonsurgical treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1995;79:382-392.
5. Wilkes CH. Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1989;115:469-477.
6. Ruscitto A, Morel MM, Shawber CJ, Reeve G, Lechlopp MK, Bonthius D, et al. Evidence of vasculature and chondrocyte to osteoblast transdifferentiation in

- craniofacial synovial joints: Implications for osteoarthritis diagnosis and therapy. *FASEB J*, 2020;34:4445-4461.
7. Okeson TMD 原著第 5 版 Jeffrey P. Okeson 著, 矢谷博文・和嶋浩一 監訳, 医歯薬出版, 2006;148-154.
 8. Dias IM, Coelho PR, Picorelli Assis NM, Pereira Leite FP, Devito KL. Evaluation of the correlation between disc displacements and degenerative bone changes of the temporomandibular joint by means of magnetic resonance images. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2012;41:1051-1057.
 9. de Leeuw R, Boering G, van der Kuijl B, Stegenga B. Hard and soft tissue imaging of the temporomandibular joint 30 years after diagnosis of osteoarthrosis and internal derangement. *J Oral Maxillofac Surg*, 1996;54:1270-1281
 10. Cortés D, Exss E, Marholz C, Millas R, Moncada G. Association between disk position and degenerative bone changes of the temporomandibular joints: an imaging study in subjects with TMD. *Cranio*, 2011;29:117-126.
 11. Dias IM, Cordeiro PC, Devito KL, Tavares ML, Leite IC, Tesch Rde S. Evaluation of temporomandibular joint disc displacement as a risk factor for osteoarthrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2016;45:313-317.
 12. Roh HS, Kim W, Kim YK, Lee JY. Relationships between disk displacement, joint

- effusion, and degenerative changes of the TMJ in TMD patients based on MRI findings. *J Craniomaxillofac Surg*, 2012;40:283-286.
13. Hirata FH, Guimarães AS, Oliveira JX, Moreira CR, Ferreira ET, Cavalcanti MG. Evaluation of TMJ articular eminence morphology and disc patterns in patients with disc displacement in MRI. *Braz Oral Res*, 2007;21:265-271.
 14. Kurita H, Ohtsuka A, Kobayashi H, Kurashina K. Flattening of the articular eminence correlates with progressive internal derangement of the temporomandibular joint. *Dentomaxillofac Radiol*, 2000;29:277-279.
 15. Zeggini E, Panoutsopoulou K, Southam L, Rayner NW, Day-Williams AG, Lopes MC, et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *Lancet*, 2012;380:815-823.
 16. Tachmazidou I, Hatzikotoulas K, Southam L, Esparza-Gordillo J, Haberland V, Zheng J, et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. *Nat Genet*, 2019;51:230-236.
 17. Warner SC, Valdes AM. Genetic association studies in osteoarthritis: is it fairytale? *Curr Opin Rheumatol*, 2017;29:103-109.
 18. Peffers MJ, Balaskas P, Smagul A. Osteoarthritis year in review 2017: genetics and epigenetics. *Osteoarthr Cartil*, 2018;26:304-311.

19. Wu M, Cai J, Yu Y, Hu S, Wang Y, Wu M. Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective. *Front Pharmacol*, 2021;11:1-17.
20. Larheim TA. Role of magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of the temporomandibular joint. *Cells Tissues Organs*, 2005;180:6-21.
21. Tasaki MM, Westesson PL. Temporomandibular joint: diagnostic accuracy with sagittal and coronal MR imaging. *Radiology*, 1993;186:723-729.
22. Ahmad M, Hollender L, Anderson Q, Kartha K, Ohrbach R, Truelove EL, et al. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009;107:844-860.
23. Ahmad M, Schiffman EL. Temporomandibular Joint Disorders and Orofacial Pain. *Dent Clin North Am*, 2016;60:105-124.
24. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007;316:889-894.
25. Yang J, Loos RJ, Powell JE, Medland SE, Speliotes EK, Chasman DI, et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*,

- 2012;490:267-272.
26. Panoutsopoulou K, Metrustry S, Doherty SA, Laslett LL, Maciewicz RA, Hart DJ, et al. The effect of FTO variation on increased osteoarthritis risk is mediated through body mass index: a Mendelian randomisation study. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:2082-2086.
 27. Chang SH, Mori D, Kobayashi H, Mori Y, Nakamoto H, Okada K, et al. Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF- κ B pathway. *Nat Commun*, 2019;10:1442.
 28. Pang H, Luo F, Dai F, Wu XH, Xu JZ. Genome-wide association study for osteoarthritis. *Lancet*, 2013;381:372-373.
 29. Winburn AP, Stock MK. Reconsidering osteoarthritis as a skeletal indicator of age at death. *Am J Phys Anthropol*, 2019;170:459-473.
 30. Isabel CA, Moysés MR, van der Bilt A, Gameiro GH, Ribeiro JC, Pereira LJ. The relationship between masticatory and swallowing behaviors and body weight. *Physiol Behav*, 2015;151:314-319.
 31. Du J, Jiang Q, Mei L, Yang R, Wen J, Lin S, et al. Effect of high fat diet and excessive compressive mechanical force on pathologic changes of temporomandibular joint. *Sci Rep*, 2020;10:17457.

32. Idris G, Smith C, Galland B, Taylor R, Robertson CJ, Bennani H, et al. Relationship between chewing features and body mass index in young adolescents. *Pediatr Obes*, 2021;16:e12743.
33. Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, Watson E, Hattersley AT, McCarthy MI, et al. Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008;294:1185-1196.
34. Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, 2007;318:1469-72.
35. Han Z, Niu T, Chang J, Lei X, Zhao M, Wang Q, et al. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity. *Nature*, 2010;464:1205-1209.
36. Peters T, Ausmeier K, Dildrop R, Rütger U. The mouse Fused toes (Ft) mutation is the result of a 1.6-Mb deletion including the entire Iroquois B gene cluster. *Mamm Genome*, 2002;13:186-188.
37. van der Hoeven F, Schimmang T, Volkmann A, Mattei MG, Kyewski B, Rütger U. Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft). *Development*, 1994;120:2601-2607.
38. Stratakis CA, Lafferty A, Taymans SE, Gafni RI, Meck JM, Blancato J. Anisomastia

- associated with interstitial duplication of chromosome 16, mental retardation, obesity, dysmorphic facies, and digital anomalies: molecular mapping of a new syndrome by fluorescent in situ hybridization and microsatellites to 16q13 (D16S419-D16S503). *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:3396-3401.
39. Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Olszewska AM, et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *J Endocrinol*, 2008;149:2062-2071.
40. Liu J, Wang G, Peng Z. Association between the MMP-1-1607 1G/2G Polymorphism and Osteoarthritis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*, 2020:5190587.
41. Jerele C, Avsenik J, Šurlan Popović K. MRI characteristics of the asymptomatic temporomandibular joint in patients with unilateral temporomandibular joint disorder. *Oral Radiol*, 2021;37:469-475.
42. Maizlin ZV, Nutiu N, Dent PB, Vos PM, Fenton DM, Kirby JM, et al. Displacement of the temporomandibular joint disk: correlation between clinical findings and MRI characteristics. *J Can Dent Assoc*, 2010;76:1-5.
43. Dai J, Ying P, Shi D, Hou H, Sun Y, Xu Z, et al. FTO variant is not associated with

osteoarthritis in the Chinese Han population: replication study for a genome-wide association study identified risk loci. *J Orthop Surg Res*, 2018;13:65.

44. Eiji T. Etiology and diagnosis for condylar resorption in growing adolescents.

J. Jpn. Soc, TMJ 2017;29:156-161.

45. Fenton BT, Goulet JL, Bair MJ, Cowley T, Kerns RD. Relationships Between

Temporomandibular Disorders, MSD Conditions, and Mental Health Comorbidities:

Findings from the Veterans Musculoskeletal Disorders Cohort. *Pain Med*,

2018;19:61-68.

図表の一覧

表

表 1. 記述統計

表 2. ロジスティック回帰分析のモデル適合度の評価

表 3. 多重共線性の評価

表 4. TMJOA の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析

図

図 1. 被験者の選択

図 2. 関節円板の位置 (a. 正常 b. 側方転位 c. 部分前方転位
d. 側方転位+部分前方転位 e. 完全前方転位 f. 後方転位)

図 3. 関節円板の動態 (a. 正常 b. 復位性関節円板転位 [矢状面]
c. 復位性関節円板転位 [冠状面] d. 非復位性関節円板転位 [矢状面]
e. 非復位性関節円板転位 [冠状面])

図 4. 下顎頭の骨変形 (a. osteophyte b. erosion c. atrophy d. subchondral cyst)

図 5. TMJOA 群と non-TMJOA 群における説明変数の分布
(a. 年齢 b. 性別 c. BMI d. SNP (rs8044769) の各アレル)

図 6. SNP (rs8044769) の各アレル群における説明変数の分布
(a. 年齢 b. 性別 c. BMI d. 関節円板の動態異常)

	TMJOA群 (n = 113)	non-TMJOA群 (n = 211)	P
性別 n [%]	男性 17 [15.0], 女性 96 [85.0]	男性 47 [22.2], 女性 164 [77.8]	0.077
年齢 [IQR]	59 [51 – 66] 歳	57 [47 – 66] 歳	0.426
BMI [IQR]	21.4 [18.8 – 23.7] kg/m ²	21.4 [19.1 – 23.7] kg/m ²	0.702
FTO(rs8044769) の各アレル群 : n [AR]	CC : 74 [3.0] CT : 29 [-2.6] TT : 10 [-0.7]	CC : 102 [-3.0] CT : 85 [2.6] TT : 24 [0.7]	0.011
関節円板の位置 : n [AR]	位置異常なし : 1 [-7.0] 側方転位 : 10 [-3.1] 部分前方転位 : 2 [-2.1] 部分前方転位+側方転位 : 3 [-3.4] 完全前方転位 : 93 [11.5] 後方転位 : 4 [-0.1]	位置異常なし : 74 [7.0] 側方転位 : 48 [3.1] 部分前方転位 : 15 [2.1] 部分前方転位+側方転位 : 31 [3.4] 完全前方転位 : 35 [-11.5] 後方転位 : 8 [0.1]	<0.001
関節円板の動態 : n [AR]	NA : 1 [-7.0] DDwR : 4 [-6.8] DDwoR : 108 [11.8]	NA : 74 [7.0] DDwR : 81 [6.8] DDwoR : 56 [-11.8]	<0.001
下顎頭の左右 : n [AR]	右側 : 55 [-0.3] 左側 : 58 [0.3]	右側 : 107 [0.3] 左側 : 104 [-0.3]	0.727

IQR : 四分位範囲, AR : 調整済み残差

NA : 正常, DDwR : 復位性関節円板転位, DDwoR : 非復位性関節円板転位

表 1. 記述統計

説明変数	B	S.E	P値	OR	95%信頼区間	Hosmer-Lemeshow 検定	Nagelkerke R ²	AUC
①調整なし								
CC vs TT	0.555	0.412	0.172	1.741	0.785 - 3.860	$\chi^2 = 0.000$	0.038	0.589
CT vs TT	-0.200	0.433	0.645	0.819	0.350 - 1.915	P = 1.000		
②年齢・性別・BMI								
CC vs TT	0.614	0.414	0.138	1.847	0.821 - 4.157	$\chi^2 = 13.127$	0.052	0.606
CT vs TT	-0.146	0.438	0.739	0.864	0.367 - 2.038	P = 0.108		
③年齢・性別・BMI ・円板位置異常								
CC vs TT	0.785	0.430	0.068	2.192	0.094 - 5.094	$\chi^2 = 6.237$	0.263	0.729
CT vs TT	0.039	0.454	0.932	1.040	0.427 - 2.533	P = 0.621		
④年齢・性別・BMI ・円板動態異常								
CC vs TT	1.017	0.495	0.040	2.765	1.049 - 7.288	$\chi^2 = 6.266$	0.575	0.885
CT vs TT	0.474	0.525	0.367	1.606	0.574 - 4.499	P = 0.617		
⑤年齢・性別・BMI 円板位置異常・円板動態異常								
CC vs TT	1.031	0.495	0.037	2.804	1.064 - 7.393	$\chi^2 = 6.275$	0.587	0.886
CT vs TT	0.526	0.528	0.319	1.692	0.601 - 4.763	P = 0.617		

表 2. ロジスティック回帰分析のモデル適合度の評価

関節円板の状態を加えるとモデルの適合度が高くなるため、関節円板の状態が TMJOA の存在に影響すると考えられる。適合度の高いモデルは③④⑤であるが、円板位置異常と円板動態異常の間に多重共線性が疑われるため⑤は除外した。③④を比較した結果、より適合度の高い④を採用した。

	Pearsonの 相関係数	Spearmanの 相関係数	VIF
円板位置異常	-0.804	-0.745	2.857
円板動態異常			2.906

表 3. 多重共線性の評価

円板位置異常と円板動態異常の共変量間に多重共線性が疑われた。

	B	S.E	P値	OR	ORの95%信頼区間	
					下限	上限
年齢	0.020	0.013	0.103	1.021	0.996	1.046
性別	0.053	0.462	0.908	1.055	0.427	2.608
BMI	0.029	0.052	0.581	1.029	0.930	1.139
Normal vs DDwR	1.334	1.334	0.240	3.795	0.411	35.057
Normal vs DDwoR	5.121	1.032	<0.001	167.544	22.172	1266.075
CC vs TT (rs8044769)	1.017	0.495	0.040	2.765	1.049	7.288
CT vs TT (rs8044769)	0.474	0.525	0.367	1.606	0.574	4.499

S.E：標準誤差
OR：オッズ比

表 4. TMJOA の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析

FTO 遺伝子の SNP (rs8044769) の CC vs TT の各アレル間の分布および非復位性関節円板転位の存在に統計学的な有意差を認めた (P < 0.05).

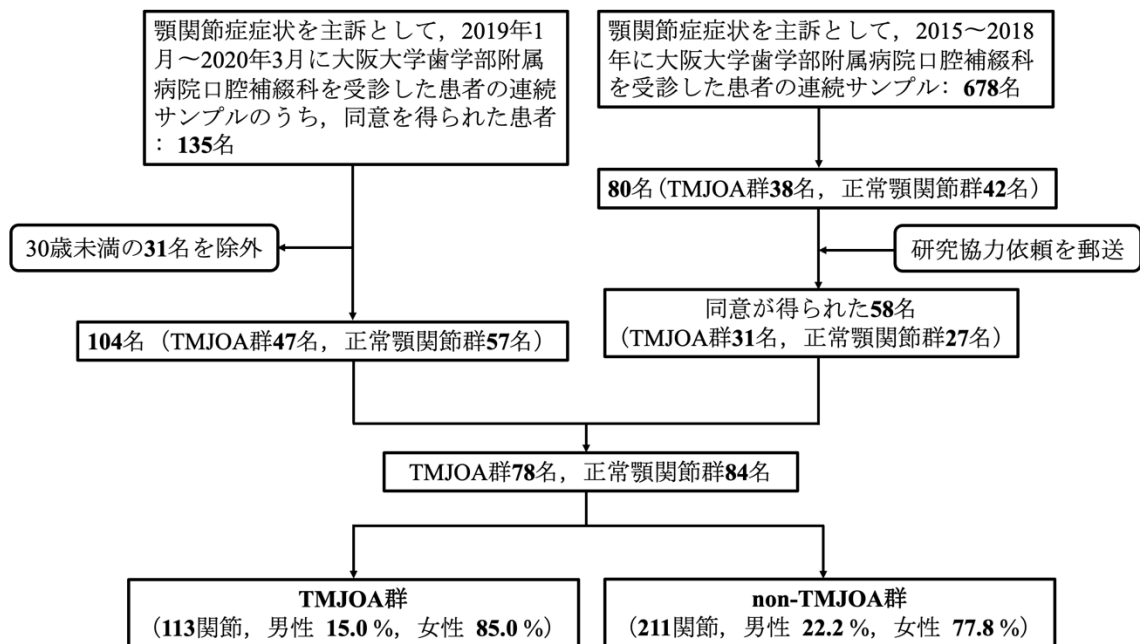


図 1. 被験者の選択

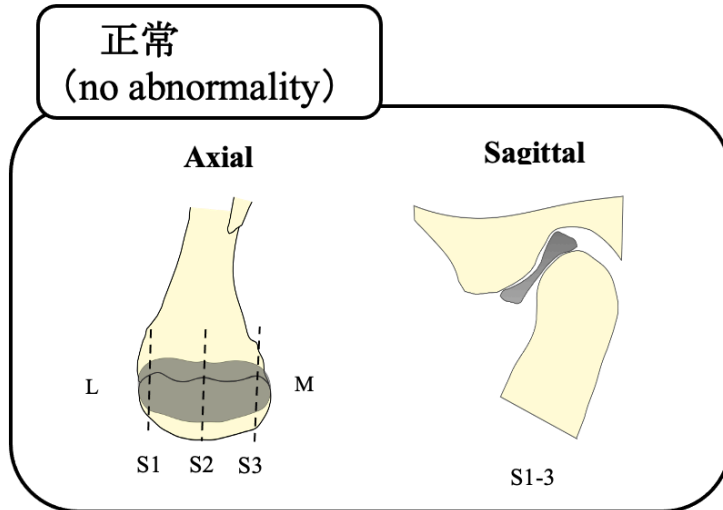


図 2-a. 関節円板の位置（正常）

S1, S2, S3 : 矢状面の載面を表す

閉口時矢状面の全載面において、下顎頭先端が関節円板中央部の最も狭窄した部分に位置し、関節円板の形態が **biconcave** であるもの

側方転位
(sideways disc displacement)

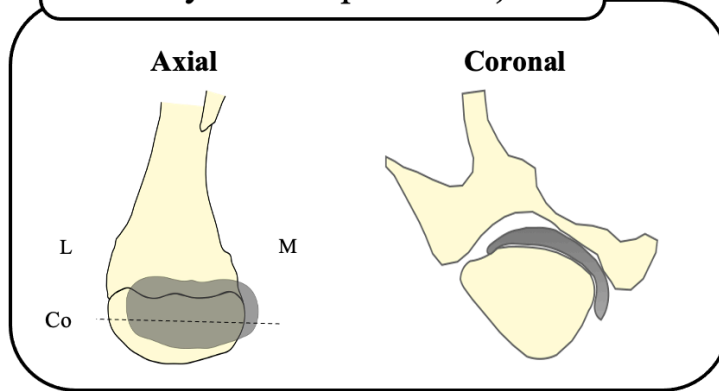


図 2-b. 関節円板の位置（側方転位）

Co：冠状面の載面を表す

冠状面において、内側極（外側極）を超えて側方に転位しており、かつ矢状面の
下顎頭を含む載面において少なくとも 1 つの載面以上で円板が消失しているこ
とが確認できるもの

部分前方転位
(partial anterior disc displacement)

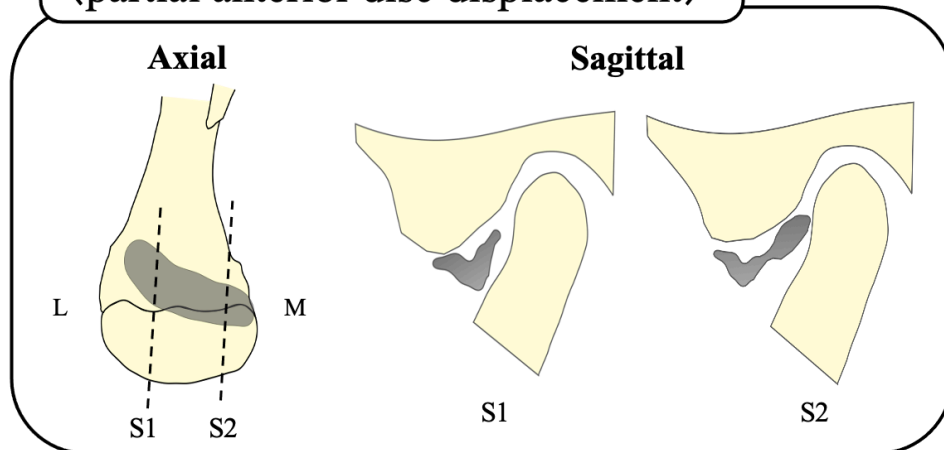


図 2-c. 関節円板の位置 (部分前方転位)

S1, S2 : 矢状面の載面を表す

矢状面において、円板が正常な位置に存在する載面と円板後方肥厚部が下顎頭の

の 11 時半方向より前方に位置する載面の両方が確認できるもの

側方転位＋部分前方転位
(sideways and partial anterior disc displacement)

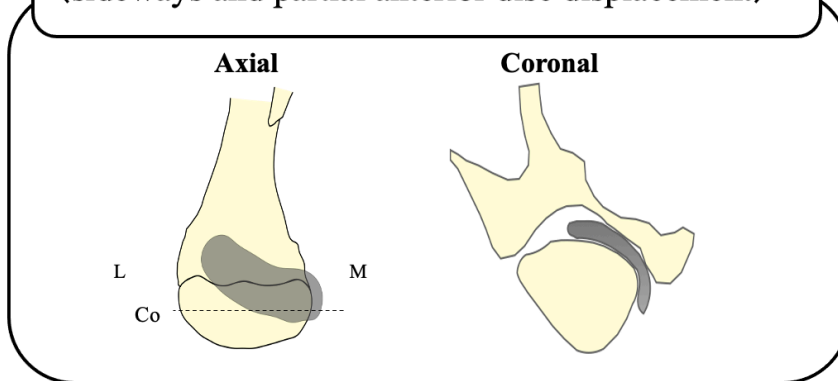


図 2-d. 関節円板の位置（側方転位＋部分前方転位）

Co：冠状面の載面を表す

部分前方転位に側方転位が随伴しているもの

完全前方転位
(completely anterior disc displacement)

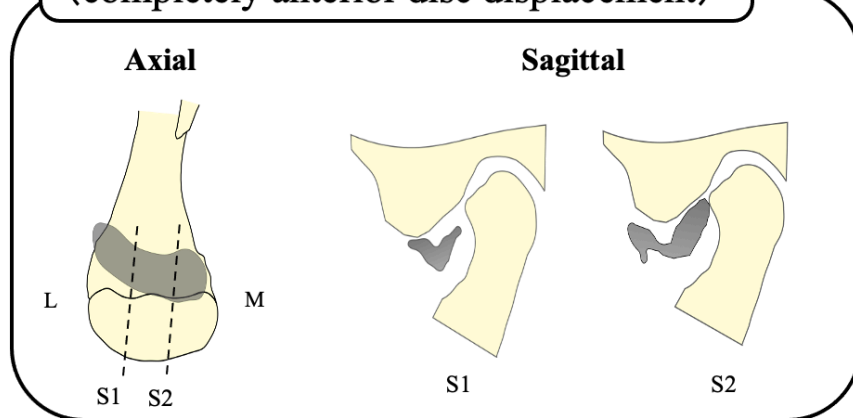


図 2-e. 関節円板の位置（完全前方転位）

S1, S2 : 矢状面の載面を表す

全ての矢状載面において、円板後方肥厚部が下顎頭の前方に位置するもの

後方転位
(posterior disc displacement)

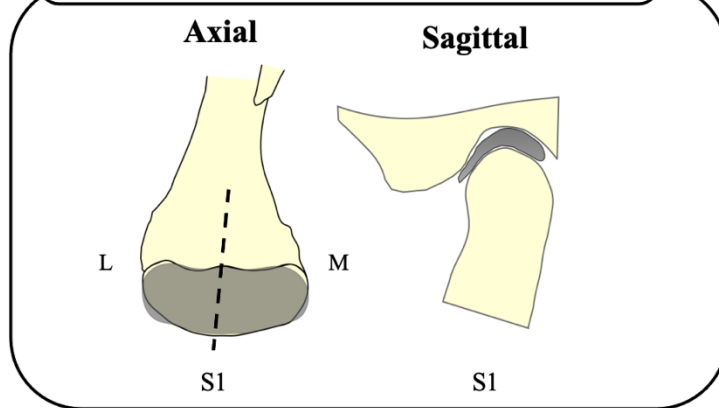
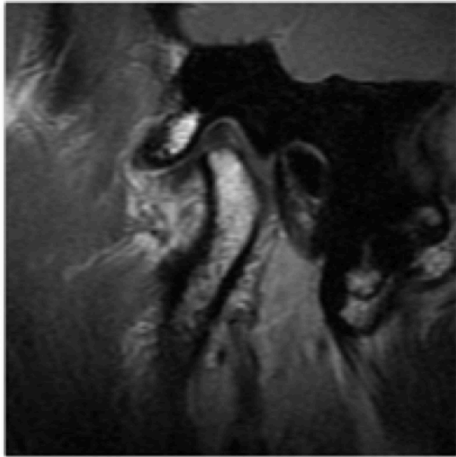


図 2-f. 関節円板の位置（後方転位）

S1：矢状面の載面を表す

矢状面において、円板前方肥厚部が下顎頭の後方に位置するもの

閉口時



開口時

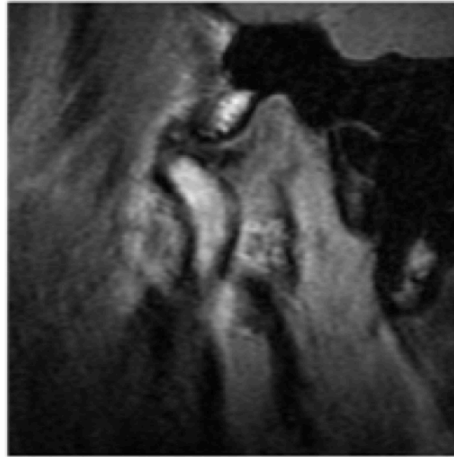
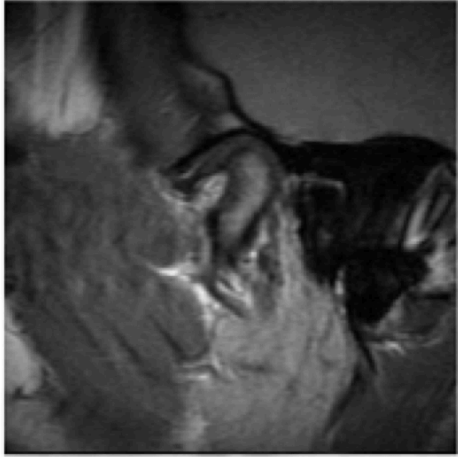


図 3-a. 関節円板の動態（正常）

開口時および閉口時の矢状面の全載面において，下顎頭前方関節面が関節円板中央狭窄部に位置し，関節円板の形態が **biconcave** であるもの

閉口時



開口時

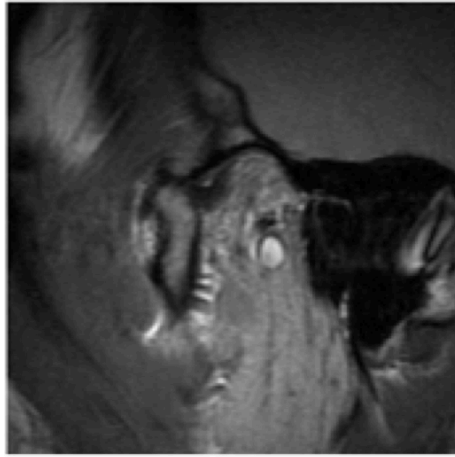
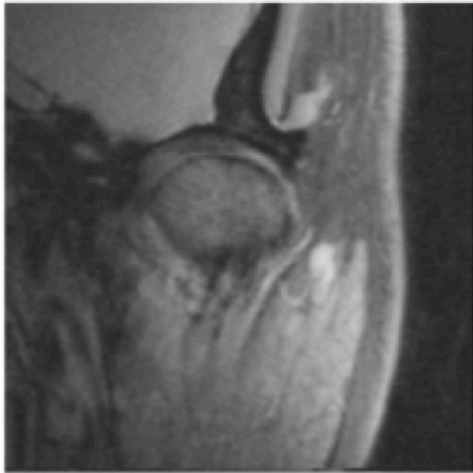


図 3-b. 関節円板の動態（復位性関節円板転位：矢状面）

閉口時に関節円板は転位しているが，開口時には矢状面において下顎頭および下顎窩と関節円板の位置関係が正常であるもの

閉口時



開口時

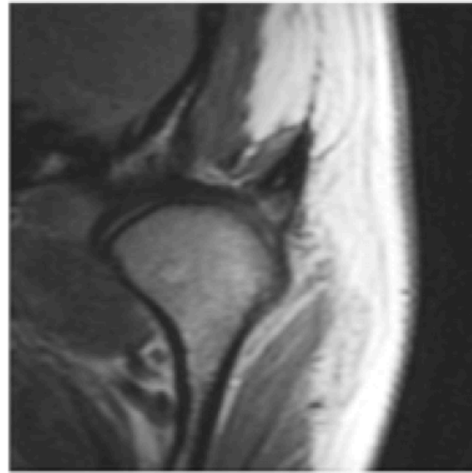
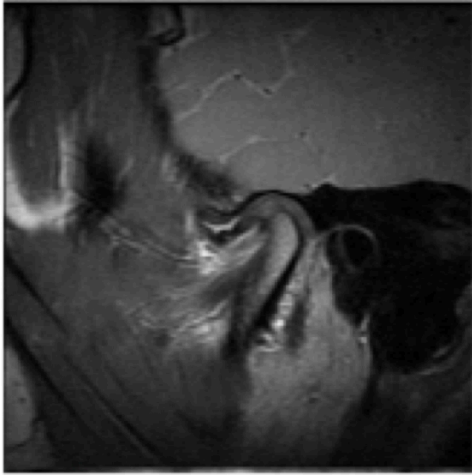


図 3-c. 関節円板の動態（復位性関節円板転位：冠状面）

閉口時の冠状面において関節円板の側方転位が確認されるが，開口時の冠状面において関節円板の転位を認めないもの

閉口時



開口時

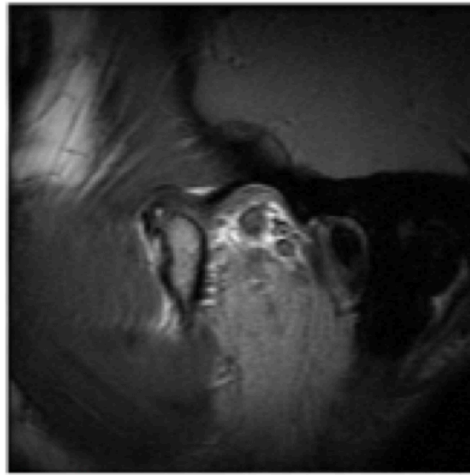
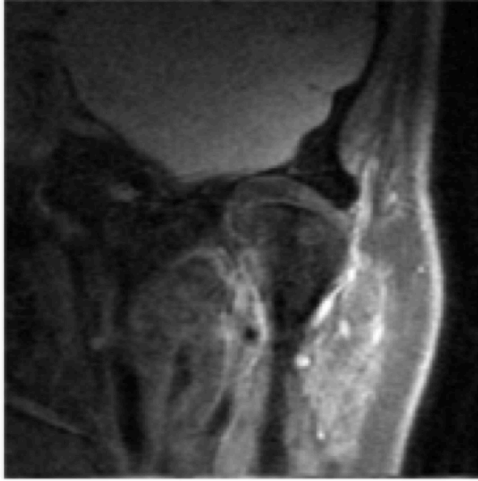


図 3-d. 関節円板の動態（非復位性関節円板転位：矢状面）

閉口時に関節円板は前方に転位しており，開口時においても転位したままの状態であるもの

閉口時



開口時

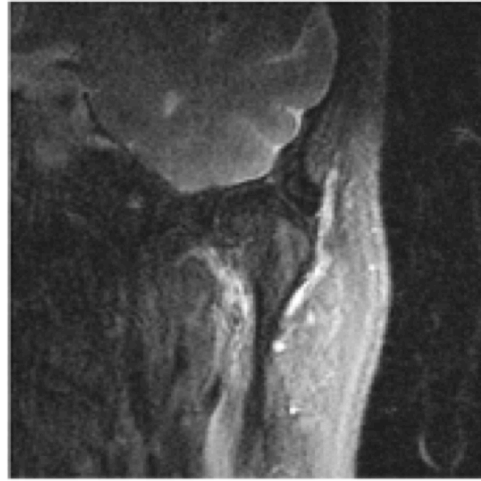


図 3-e. 関節円板の動態（非復位性関節円板転位：冠状面）

開口時の冠状面において側方転位の残留が確認できるもの

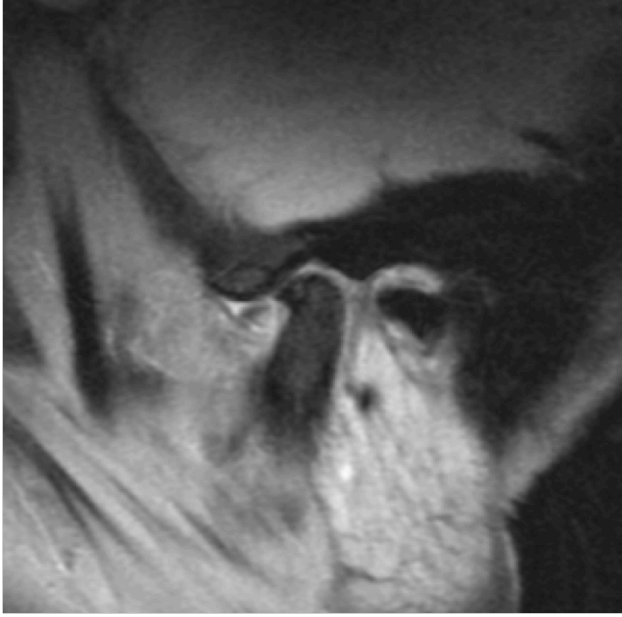


図 4-a. 下顎頭の骨変形 (osteophyte)

硬化性の境界線を伴う辺縁肥大ならびに骨表面から生じる外方への骨組織の増生を認める異常像

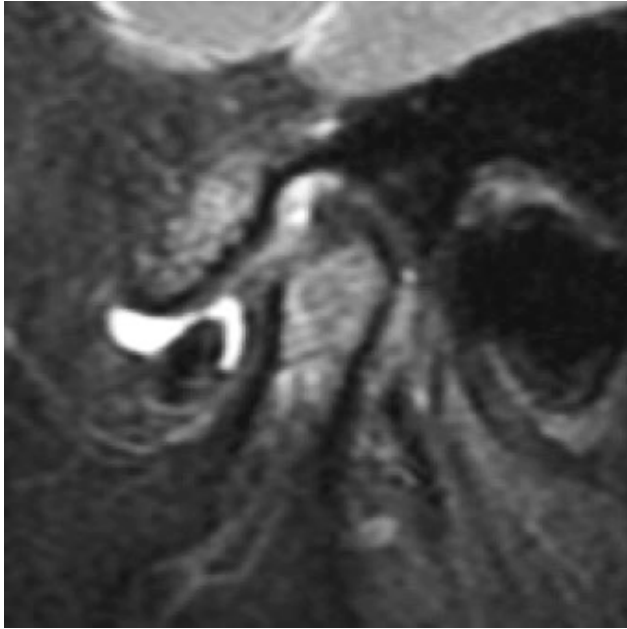


図 4-b. 下顎頭の骨変形 (erosion)

下顎頭関節面皮質の連続性の喪失または断裂を認める異常像

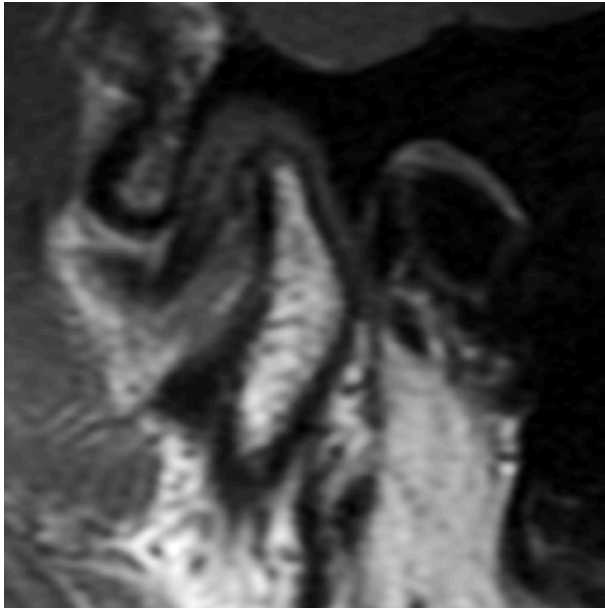


図 4-c. 下顎頭の骨変形 (atrophy)

矢状面においては細い棒状の様相を呈し、下顎頭の縮小化を認める異常像

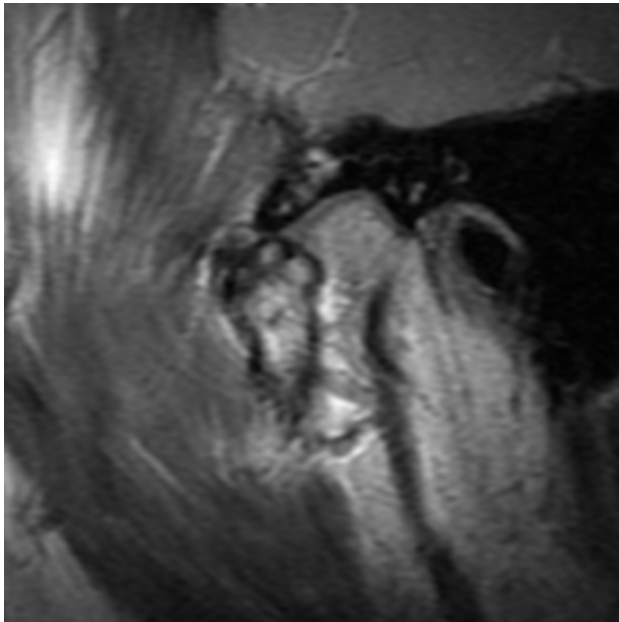


図 4-d. 下顎頭の骨変形 (subchondral cyst)

関節表面下に MRI の T2 強調像において高信号を呈する嚢胞様の領域を認める

異常像

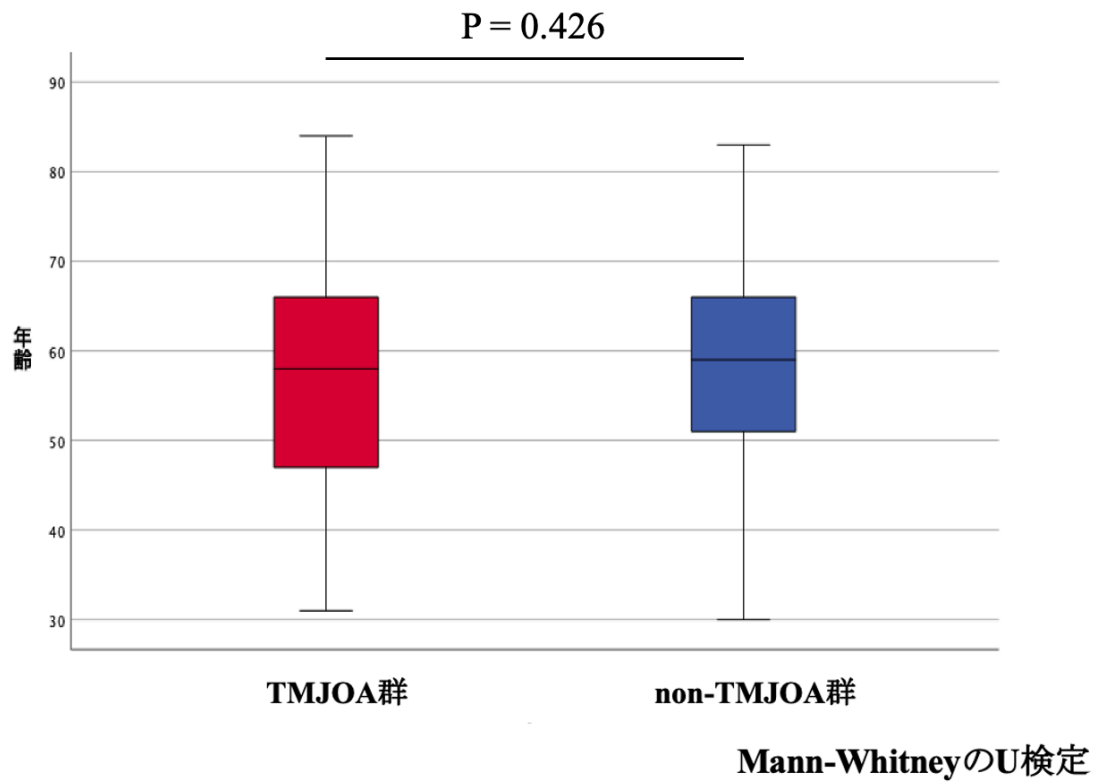


図 5-a. TMJOA 群と non-TMJOA 群における年齢の分布

2 群間に有意な年齢差を認めなかった ($P > 0.05$).

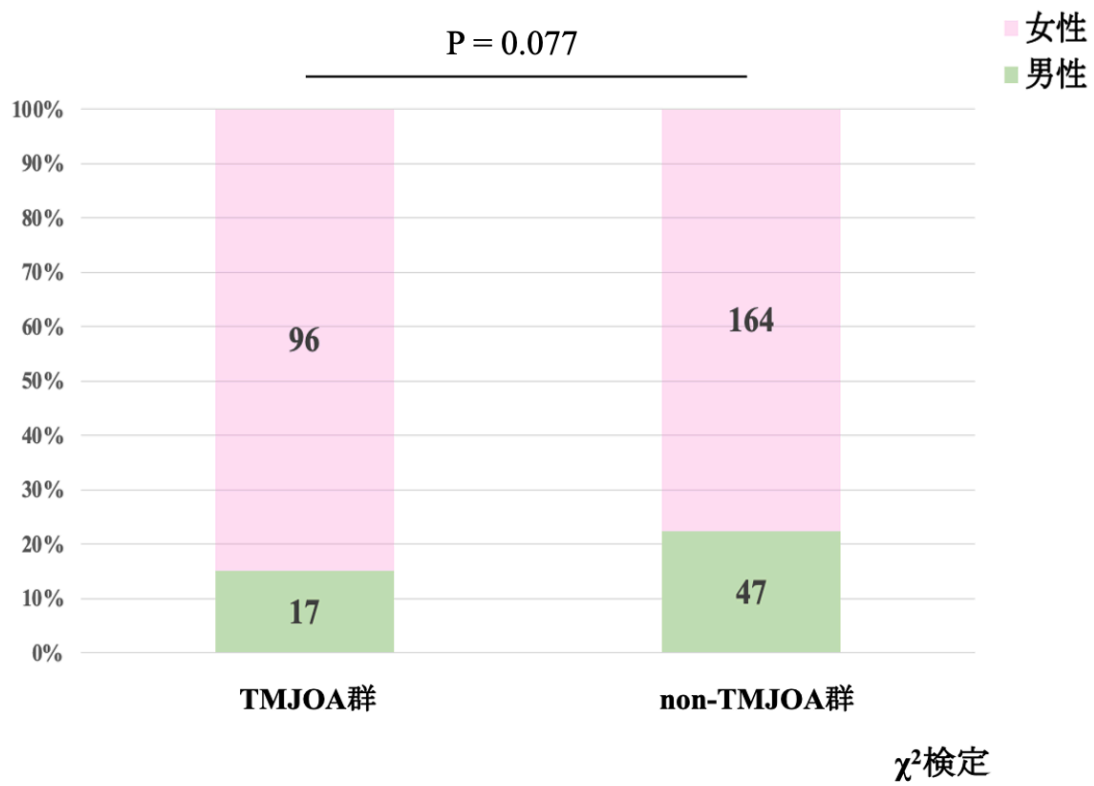
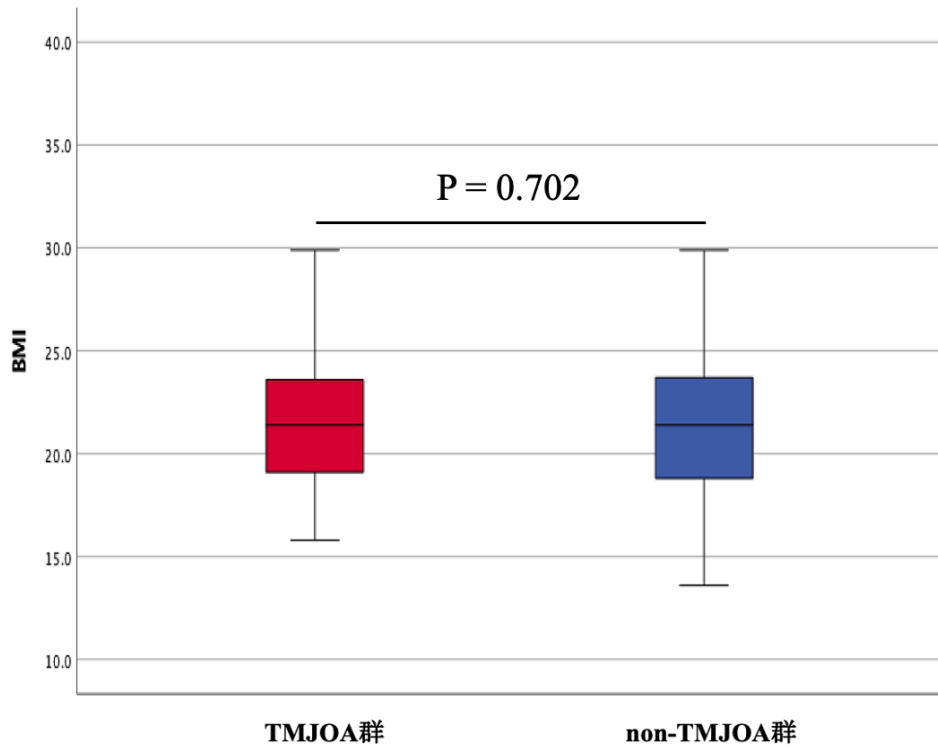


図 5-b. TMJOA 群と non-TMJOA 群における性別の分布

2 群間に有意な性差を認めなかった ($P > 0.05$).



Mann-WhitneyのU検定

図 5-c. TMJOA 群と non-TMJOA 群における BMI の分布

2 群間に有意な BMI の差を認めなかった ($P > 0.05$).

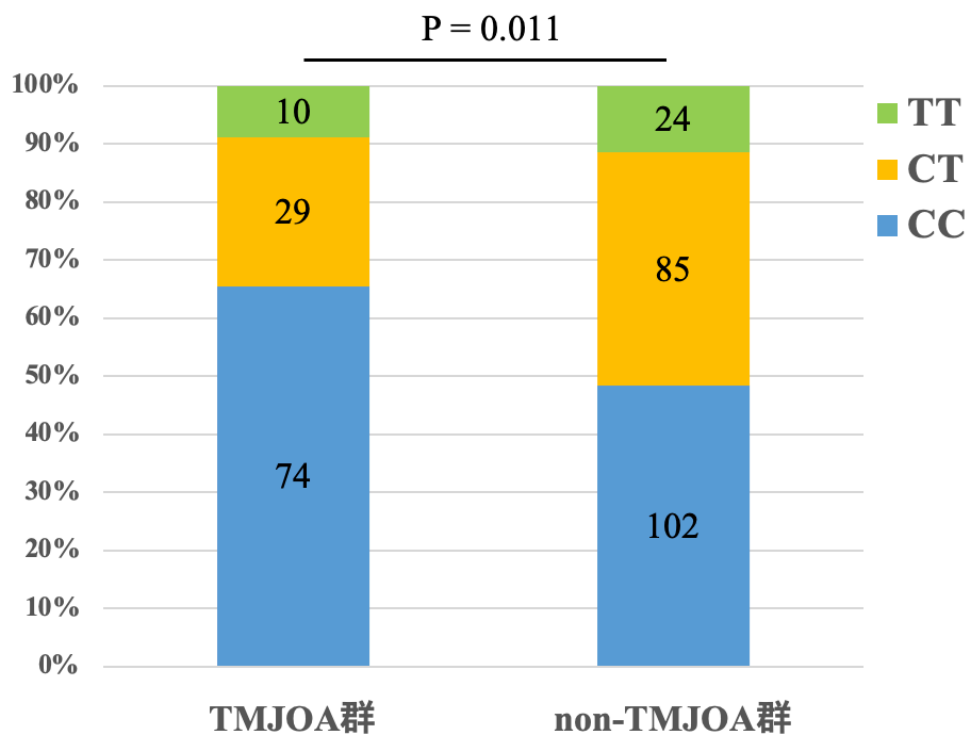


図 5-d. TMJOA 群と non-TMJOA 群における SNP (rs8044769) 各アレルの分布

2 群間に有意な各アレル分布の差を認めた ($P < 0.05$).

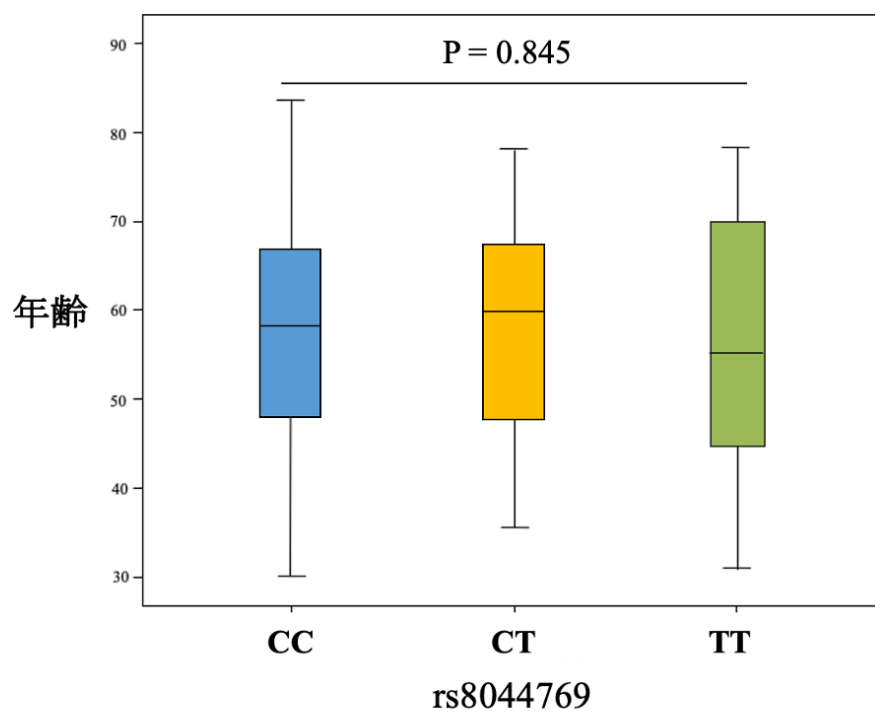


図 6-a. SNP (rs8044769) の各アレル群における年齢の分布

各アレル群間に有意な年齢差を認めなかった ($P > 0.05$).

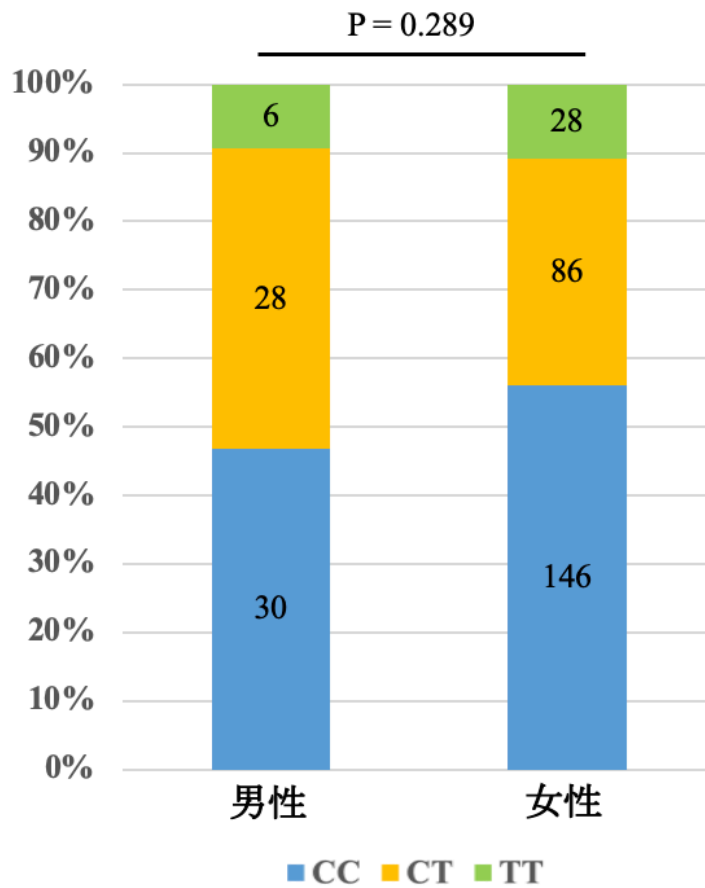


図 6-b. SNP (rs8044769) の各アレル群における性別の分布

各アレル群間に有意な性差を認めなかった ($P > 0.05$).

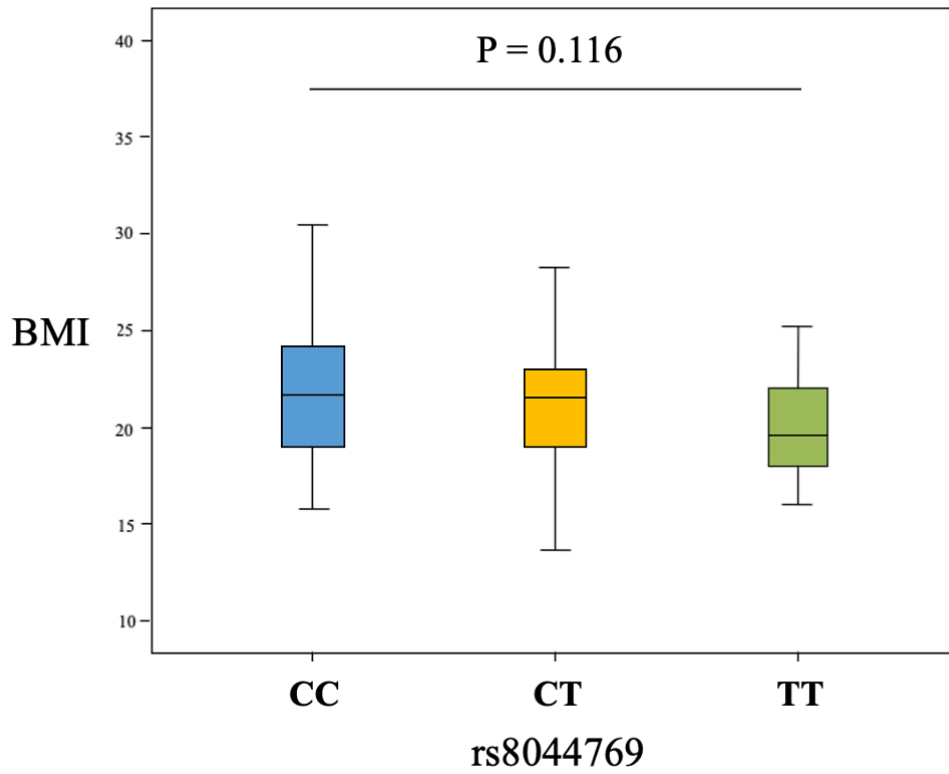


図 6-c. SNP (rs8044769) の各アレル群における BMI の分布

各アレル群間に有意な BMI の差を認めなかった ($P > 0.05$).

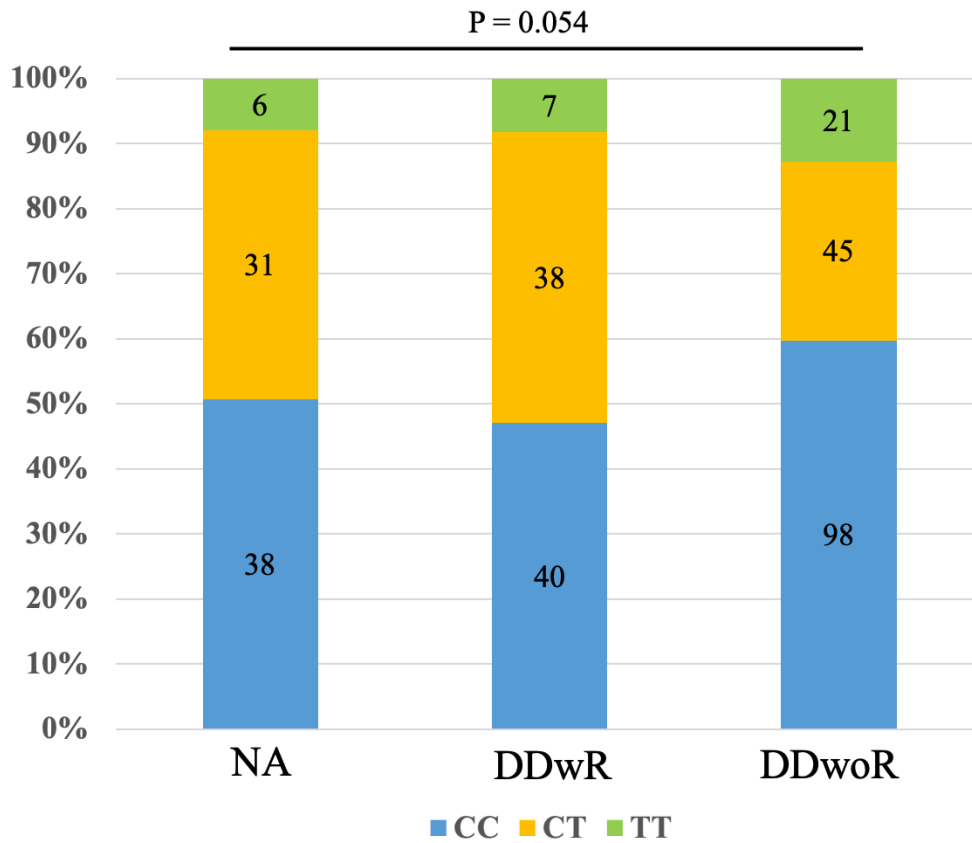


図 6-d. SNP (rs8044769) の各アレル群における関節円板の動態異常の分布

各アレル群間に有意な関節円板の動態異常の分布の差を認めなかった ($P > 0.05$).