

論 文 内 容 要 旨

題 目 : Hyaluronan metabolism in overloaded temporomandibular joint
(過剰負荷を受けた顎関節におけるヒアルロン酸代謝の検討)

著 者 : 篠原 丈裕

内容要旨

【目的】変形性関節症 (osteoarthritis, OA) は関節疾患の中でも発症率が高く、関節の痛みや可動域の制限をきたす慢性破壊性軟骨変性疾患である。OA は関節面の退行性変性を本態とし、その発症には加齢、過荷重などが関連しているとされている。変形性顎関節症 (temporomandibular joint osteoarthritis, TMJ-OA) もその一つに挙げられ、下顎頭吸収・変形が顔面変形に関連している可能性が指摘されている。したがって、OA の病態を解明することは歯科臨床の一助となり、その基礎的背景を明らかにすることはきわめて重要である。OA の病態研究においては、従来、軟骨破壊に視点をおいて研究が行われてきた。ヒアルロン酸 (HA) はグルコサミノグリカンの1つであり、分子量10万~100万を超える高分子多糖で、生体内のあらゆる組織・器官の細胞外基質に存在している。HA の合成酵素及び分解酵素のコンディショナルノックアウトマウスにて軟骨や関節の低形成が認められることより、HA が多様な生体活性を介して顎関節組織の構造及び機能の維持においても重要であると考えられる。そこで、本研究では、TMJ-OA の過剰機械的負荷に起因した発現や病態進行と HA 代謝との関わりを解明すること目的とした。

【方法】実験動物は2ヶ月齢および6ヶ月齢の C57BL/6NCr マウスを用いた。各週齢のマウスを無作為に、対照群と実験群の2群に分類し、実験群に対して10日間の持続的な開口を施した。実験終了後、下顎頭の連続組織切片を作製し、HE およびサフラニンO 染色下にて組織学的計測を行った。また、摘出した下顎頭から total RNA を抽出し、HA 合成酵素および HA 分解酵素の遺伝子発現について、Digital PCR 法を用い定量解析した。

【結果及び考察】マウス下顎頭の形態学的解析より、2ヶ月齢マウスと比較し、6ヶ月齢マウスにおいて軟骨層の配列の不規則さや軟骨細胞の空胞化、骨梁の粗造化の亢進が認められ、とりわけ実験群マウス下顎頭において顕著であった。また、サフラニン O 染色像より実験群マウス下顎頭では対照群マウスに比較して軟骨領域が減少しており、週齢による比較では6ヶ月齢マウスにおいて軟骨領域の減少がより顕著であった。Mankin スコアにおいても軟骨破壊の亢進が認められた。

マウス下顎頭より単離した初代培養軟骨細胞における合成酵素 (HAS1, HAS2, HAS3)

および分解酵素 (HYAL1, HYAL2, KIAA1199) の遺伝子発現を Digital PCR 法により解析した結果, 2ヶ月齢マウスでは HA 合成酵素, とりわけ HAS2, および HAS3 の遺伝子発現が, 対照群マウスに比較して実験群マウスにおいて有意に低かったのに対し, 6ヶ月齢マウスでは HA 分解酵素, とりわけ HYAL2 および KIAA1199 の遺伝子発現が, 対照群マウスに比較して実験群マウスが有意に高い値を示した. 以上の結果より, HA の代謝動態が健常な顎関節の恒常性維持ばかりでなく, 変形性顎関節症の病態形成においても重要な役割を果たしていることが示唆された.

【結論】 機械的負荷を加えることにより, 2ヶ月齢マウス, 6ヶ月齢マウス共に HA 代謝の変化を認めた. このことより, HA 代謝の変化が TMJ-OA の発現, 病態進行に影響を及ぼす可能性が示唆された.