

論 文 内 容 要 旨

題 目

PROTECTIVE EFFECTS OF LOW-INTENSITY PULSED ULTRASOUND ON MANDIBULAR CONDYLAR CARTILAGE EXPOSED TO MECHANICAL OVERLOADING

(過剰な機械的負荷に曝された下顎頭軟骨に対する低出力パルス超音波照射の保護効果)

著 者

藤多 睦

内容要旨

変形性顎関節症 (TMJ-OA) は下顎頭軟骨の破壊ならびに下顎頭変形を主徴とする慢性破壊性病変であり、その発症因子のひとつに顎関節に生じる異常あるいは過剰な負荷が挙げられる。従来報告により、下顎頭軟骨に対する過剰な機械的負荷が炎症性サイトカインである、IL-1 β の発現を上昇させることが明らかにされている。さらに、炎症により軟骨組織内部における酸素分圧が低下し、発現上昇した低酸素誘導因子 (HIF-1) の直接的な刺激により血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) が発現誘導され、結果、関節骨・軟骨破壊を悪化させる可能性が示唆されている。下顎頭を覆う下顎頭軟骨は線維軟骨であり、他の滑膜関節における硝子軟骨と同様、無血管組織であるため、自己修復能力が限られている。それゆえ、一度軟骨の破壊が生じると、TMJ-OAは不可逆的な形態のおよび、機能的障害を引き起こす可能性がある。

一方、低出力パルス超音波 (LIPUS) とは100 mW/cm²未満の低出力かつパルス状の音波であり、非温熱作用により骨折治癒を促進することから、四肢の骨折に対する非侵襲的な理学療法として整形外科領域では保険適用されている。これまで我々は、膝関節の滑膜炎、骨格筋損傷および唾液腺炎などに対するLIPUSの抗炎症効果について報告してきた。そこで、本研究ではLIPUSの抗炎症効果が、初期のTMJ-OAにおける軟骨破壊の抑制に有用であると仮説を立て、以下の検討を行った。

実験には15週齢 Wistar 系雄性ラットを用い、対照群、強制開口群 (OL 群)、強制開口+LIPUS 照射群 (OL+LIPUS 群) の3群に無作為に分けた。OL 群および OL+LIPUS 群には、全身麻酔下で強制開口を施した。強制開口には開口器を用い、切歯間距離 20 mm の開口を1日3時間、5日間連続で行った。さらに OL+LIPUS 群には強制開口後、LIPUS 照射を行った。LIPUS 照射には OSTEOTRON V (伊藤超短波株式会社、東京) を用いた。超音波特性は、発振周波数 1.5 MHz、パルスレート 20%、パルスレート周波数 100 Hz、出力 30 mW/cm²とし、両側顎関節に1日20分間照射した。5日間の実験終了後、顎関節部を摘出し、各種組織染色および免疫組織学的染色による、組織学的解析と、マイクロ CT

による骨組織形態解析を行った。(動物実験承認番号 T27-93)

結果として、マイクロ CT 解析より、対照群と比較して OL 群では骨密度の低下、骨梁幅・骨梁数の減少が生じるものの、その後の LIPUS 照射によって回復した。組織学的所見として、OL 群の下顎頭軟骨組織では、軟骨細胞層の菲薄化、破骨細胞数の増加、軟骨破壊関連因子 (MMPs) の発現亢進と、軟骨形成関連因子 (アグリカン、2 型コラーゲン) の発現低下が認められたが、OL+LIPUS 群では、OL 群でみられた骨破壊、軟骨基質破壊が抑制されていた。

軟骨は組織反応性が高く、増殖や代謝変化などの、一連の複雑な変化を受ける。それゆえ、LIPUS のような機械的刺激が IL-1 β の働きを阻害し、軟骨細胞の遊走能や増殖能、分化を促進すると考えられる。近年、MAPK 経路によって制御されている、軟骨細胞分化を伴う CCN2 ファミリーが、LIPUS 誘発 Ca イオンの流入によって調節されることが報告された。また、LIPUS 照射が様々な接着アダプタータンパク質の付着を促進するために、機械受容体として作用するインテグリンを細胞膜上で活性化することが示されてきた。さらに、ブタ下顎頭軟骨培養細胞を用いた実験により、LIPUS 照射が IL-1 β 刺激に伴う Cox-2 発現を、インテグリン β 1 受容体を介して抑制しうることが示されている。本研究では、TMJ-OA の病態の主座として重要な関節軟骨破壊に着目し、TMJ-OA モデルラットを用いて LIPUS 照射が TMJ-OA の初期段階の病態進行に及ぼす影響を検討した。その結果、過剰な機械的負荷によって生じる下顎頭軟骨の破壊の進行が LIPUS 照射によってある程度、抑制されることを明らかにした。以上のことから、LIPUS 照射は初期段階の TMJ-OA に対する非侵襲的な治療法となる可能性が示唆された。