

機関番号：13101

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20791500

研究課題名 (和文) 顎関節滑膜組織の退行性変化とその誘発・進行因子の解析

研究課題名 (英文) Analysis of the regressive change and its factor of synovial membrane in the temporomandibular joint

研究代表者

池田 順行 (IKEDA NOBUYUKI)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：70419282

研究成果の概要 (和文)：まず発生学的に正常なラット顎関節滑膜組織の組織観察を行った。続いて過大開口による異常顎関節モデルを作成してその滑膜組織の組織学的観察を行った。正常と今回の異常モデルの滑膜組織に大きな組織学的な差はみられなかったが、本研究を遂行したことで、顎関節滑膜組織の発生過程といわゆる正常滑膜組織の詳細があきらかとなった。今後は他の方法で異常顎関節モデルを作成し、滑膜組織の退行性変化を形態学的、生物学的に解析する予定である。

研究成果の概要 (英文)：We observed firstly synovial membrane of rat temporomandibular joint from of embryologic viewpoint. We observed secondly abnormal synovial membrane of rat temporomandibular joint which made from large open mouth. There were no histological differences between normal and abnormal synovial membrane, but we could get the process of development and the detailed structure of normal synovial membrane. We plan to make the abnormal model by another method, and execute morphological and biological study the regressive change and its factor of the synovial membrane of the temporomandibular joint.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：外科系歯学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：顎関節、滑膜組織、退行性変化

## 1. 研究開始当初の背景

顎関節には、関節円板の転位に伴う顎関節症や下顎頭の骨変化をともなう変形性顎関節症といった顎関節特有な疾患が存在し、さらには顎関節症患者の滑膜組織に線維化、石灰化などの退行性変化が生じていることが報告されている。しかし、この退行性変化がなぜ起こりどのような因子によって進行す

るかといった詳細な研究はみられず、それはいわゆる正常な顎関節滑膜組織そのものの解析が遅れており、正常と異常を比較すること事態が困難なためと考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、発生学的見地からまず正常な顎関節滑膜組織がいかなるものかを分

析し、その後異常顎関節モデルを作成して両者を比較検討することで、顎関節滑膜組織がたどる退行性組織変化とその誘発および進行因子を、形態学的、生物学的に明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

ヒトと比較的近い顎関節構造を有するラットを用いて研究を遂行する。

#### (1) 正常顎関節滑膜組織の観察

発生学的見地から、胎生後期および生後から成熟期までの顎関節滑膜組織を、光学顕微鏡ならびに透過型電子顕微鏡をもちいて経時的に詳細に観察する。滑膜細胞のマーカールとして抗 Hsp25 抗体を用い、免疫組織化学的手法でも観察を行う。これにより正常顎関節滑膜組織とはいかなるものかを確立させ、今後の研究の基盤とする。

#### (2) 異常顎関節モデルの作成と組織観察

(1)の結果より得られた成熟滑膜組織と考えられる週齢のラットを用いて、開口量 20mm の過大開口を 1日に 10回あたえることで異常顎関節モデルを作成する。作成後は過大開口後数日おきの滑膜組織を(1)の方法と同様に組織観察する。

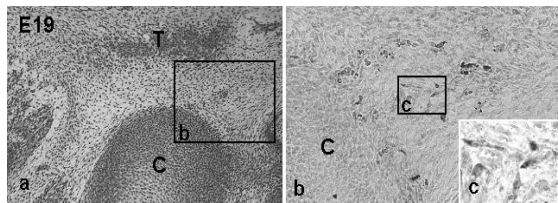
#### (3) 退行性変化誘発因子の検索

正常および異常モデルの滑膜組織をレーザーマイクロダイゼクション法にて採取し、顎関節症患者の滑液に多いとされる COX、MMP-3、IL-1、TGF- $\beta$ などのプローブを用い遺伝子発現を RT-PCR 法にて検索する。

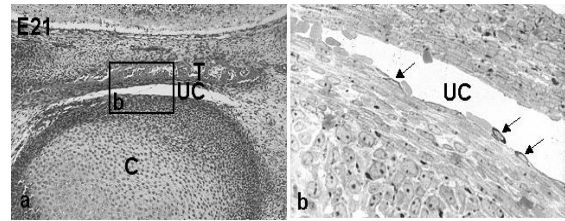
### 4. 研究成果

研究計画に基づき、まず正常顎関節滑膜組織を発生学的見地から解析した。

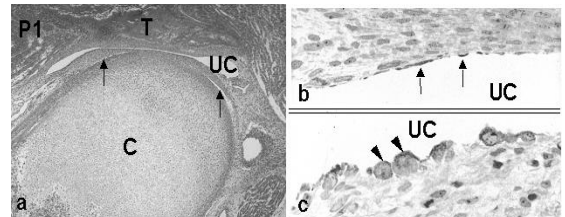
胎生 17 日目では、関節腔は形成されておらず、Hsp25 免疫陽性細胞は観察されなかったが、胎生 19 日目になると、下顎頭(C)上方の関節腔相当部位(b)で、間葉系細胞の拡大した細胞間隙に Hsp25 免疫陽性細胞が出現した(c)。



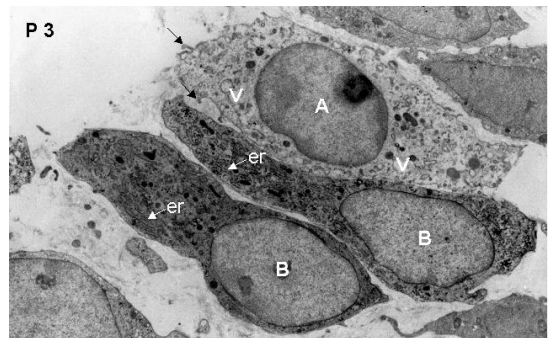
胎生 21 日目には、上関節腔(UC)が裂隙として認められるようになり、滑膜相当部位の表層(b)に粗面小胞体やゴルジ装置をわずかに有する扁平で未分化な Hsp25 免疫陽性細胞が散在するようになった(矢印)。



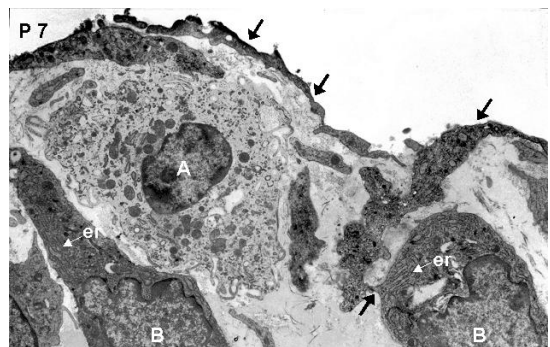
生後 1 日目になると、拡大した上関節腔(UC)の滑膜表層には、扁平な免疫陽性細胞(矢印)に加え、円形で細胞質に乏しい Hsp25 免疫陽性細胞(矢頭)が出現し、同時に下関節腔の形成が開始された。



生後 3 日目では、上関節腔後方で滑膜ヒダの形成が始まり、滑膜表層に配列する陽性細胞に加え、わずか深部に存在し、関節腔に細胞質突起を伸ばす免疫陽性細胞が認められるようになり、これらの細胞は粗面小胞体を豊富に有する細胞質を特徴としていた(B)。また、この時期には、空胞や偽足状突起を有するマクロファージ様の細胞が、滑膜表層に初めて観察された(A)。

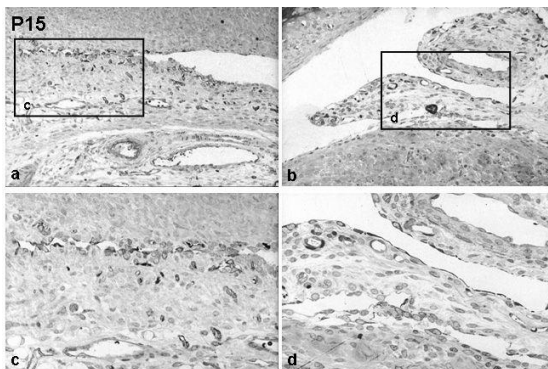
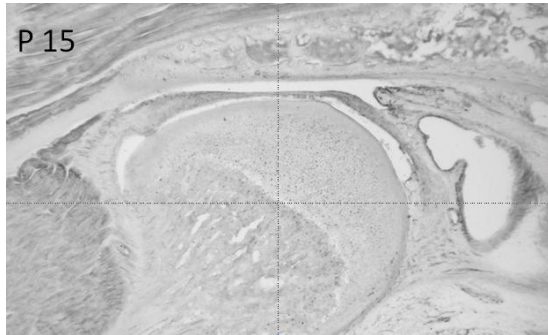


生後 7 日目になると、増加した免疫陽性細胞(B)はさらに細胞内小器官を充実させ、滑膜表層に連続して配列するようになり、滑膜表層は陽性細胞の細胞体やその細胞質突起によって覆われるようになった。

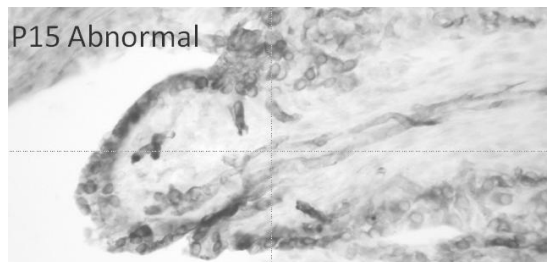
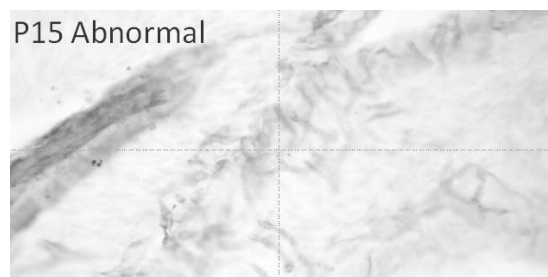


生後 15 日目になると、上下関節腔は前後に広がり、滑膜ヒダもさらに突出した。滑膜表

層の一部では免疫陽性細胞が重層化を示し、さらに上関節腔後方部では、突出した滑膜ヒダ側面を扁平な免疫陽性細胞がシート状に覆う像が観察された(b, d)。生後 15 日目以降も観察を続けたが、以後に顎関節構造自体の変化や、滑膜組織の形態、層数、構成細胞に変化はみられなかった。よって、いわゆる正常と考えられる滑膜組織は、生後 15 日齢を基準ととらえることとした。



生後 15 日目のラットに過大開口を与え、数日おきに組織学的に観察を行った。滑膜組織においては層数の増加、構成細胞の変化がおこると予想されたが、正常モデルとの間におおきな組織学的な差はみられなかった。



正常、異常モデルとの間に組織学的な差がみられなかったため、退行性変化誘発因子の

同定には至らなかったが、本研究により顎関節滑膜組織の発生過程といわゆる正常滑膜の詳細な組織学的構造があきらかとなった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

①Yamanaka M., Fukuda J., Kodama Y., Ajima H., Ikeda N., Takagi R.: A Case of limited mouth opening following bilateral transtemporal neurosurgical procedure. J. Jpn. Stomatol. Soc. 59(1):31-35, 2010 (査読あり) .

②Niwano M., Nozawa-Inoue K., Suzuki A., Ikeda N., Takagi R. and Maeda T.: Immunocytochemical localization of caveolin-3 in the synoviocytes of the rat temporomandibular joint during development. Anat Rec (Hoboken) 291(3): 233-241, 2008 (査読あり) .

〔学会発表〕(計 7 件)

①池田順行, 安島久雄, 嵐山貴徳, 藤田一, 齋藤太郎, 櫻井直樹, 西山秀昌, 荒井良明, 高木律男. 臼歯部開咬状態を呈した閉口末期における閉口障害の 3 例. 第 23 回日本学関節学会総会・学術大会, 東京都, 2010 年 7 月 24 日-25 日.

②齋藤太郎, 池田順行, 安島久雄, 嵐山貴徳, 庭野将広, 高木律男. 顎関節症に対する顎関節開放手術症例の検討. 第 36 回(社)日本口腔科学会北日本地方会, 仙台市, 2010 年 5 月 21 日-22 日.

③齋藤太郎, 池田順行, 安島久雄, 嵐山貴徳, 庭野将広, 高木律男: 顎関節に対する外科症例. 日本形成外科学会関東支部第 82 回新潟地方会, 新潟, 2010 年 2 月 8 日.

④安島久雄, 高木律男, 荒井良明, 池田順行, 嵐山貴徳, 庭野将広, 西山秀昌, 福井忠雄, 高田佳之, 桜井直樹, 川崎真依子. 新潟大学医歯学総合病院顎関節治療部における高齢者顎関節症患者に関する臨床統計的検討. 第 22 回日本顎関節学会総会, 東京, 2009 年 7 月 25 日-26 日.

⑤池田順行, 井上佳世子, 鈴木晶子, 庭野将広, 高木律男, 前田健康: マウス顎関節関節腔形成過程における血管内皮細胞とマクロファージの動態. 第 21 回日本顎関節学会総会・学術大会, 大阪, 2008 年 7 月 26 日-27 日.

⑥山田裕士，安島久雄，池田順行，嵐山貴徳，庭野将広，八木 稔，高木律男：成長期における身長増加と開口量の推移．第 21 回日本顎関節学会総会・学術大会，大阪，2008 年 7 月 26 日-27 日．

⑦安島久雄，西山秀昌，荒井良明，高木律男，山田裕士，池田順行，嵐山貴徳：両側性の下顎頭吸収により開口が認められた顎関節症の 1 例．第 21 回日本顎関節学会総会・学術大会，大阪，2008 年 7 月 26 日-27 日．

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池田 順行 (IKEDA NOBUYUKI)  
新潟大学・医歯学系・助教  
研究者番号：70419282