

令和 6 年 4 月 22 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17160

研究課題名（和文）フラボノイド配糖体生薬を応用した変形性顎関節症治療法の探索と下顎頭吸収機序の解明

研究課題名（英文）Exploring treatment for temporomandibular osteoarthritis using flavonoid glycoside herbal medicines and investigating the absorption mechanism of mandibular condyle.

研究代表者

木村 綾（Kimura, Aya）

広島大学・医系科学研究科（歯）・研究員

研究者番号：00823197

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、フラボノイド類化合物バイカリンが軟骨細胞の基質代謝に対する影響について検討を行った。ヒト軟骨細胞（NHAC-Kn）において、バイカリン添加群では、非添加群と比較して、軟骨関連代謝マーカーであるアグリカン、Ⅱ型コラーゲンの遺伝子発現が有意に亢進することが明らかとなった。軟骨細胞の代謝を調節しうる一つ的手段として、フラボノイド類化合物バイカリンの有効性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節軟骨の変形と破壊を特徴とするTMJ-OAIは、世界人口の約2-3%で発症しており、我が国においても、増加傾向にあるにも関わらず、根本的な治療法は未だ確立されていない。本研究は、関節軟骨破壊機序に対するバイカリンの影響を検討するとともに、軟骨細胞の代謝に及ぼす影響と作用機序を解明し、TMJ-OA発症機序と新規治療法の確立を目的として行った。本研究結果より、フラボノイド化合物バイカリンはヒト軟骨細胞の軟骨代謝調節機構に影響を与える可能性が示唆された。軟骨細胞の代謝を調節しうる一つ的手段として、バイカリン添加の有効性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the effect of the flavonoid compound baicalin on chondrocyte substrate metabolism. It has been revealed that the gene expression levels of cartilage-related metabolic markers aggrecan, type II collagen, was significantly enhanced in the baicalin-supplemented group compared with the non-supplemented group in NHAC-Kn cells. Baicalin enhanced cartilage-related metabolic markers expression in NHAC-Kn cells, which may contribute to cartilage metabolism.

研究分野：歯科

キーワード：変形性顎関節症 フラボノイド 代謝活性 生薬

1. 研究開始当初の背景

歯科臨床において、変形性顎関節症 (TMJ-OA) を伴う患者にしばしば遭遇する。TMJ-OA は関節軟骨の破壊を初期病変とする退行性疾患で、治療が困難な疾患である。下顎頭の進行性吸収による関節機能障害に加えて、重篤な開咬や顎偏位および顔面変形が引き起こされ、矯正歯科治療をより複雑にすることになる。

下顎頭軟骨は、表層から線維層、軟骨層、骨層に分けられ、各層が異なる機能を発揮しながら、下顎運動により生じる機械的刺激に応答している。また、線維軟骨である下顎頭軟骨は、他の関節における硝子軟骨とは異なり、表層の線維層が層板状構造を呈し、関節軟骨全層に対する線維層の割合が大きいという特徴を有している。これによって、下顎頭軟骨の線維層は、サイトカインや機械的負荷などに抵抗し、下層の骨領域を保護する重要な役割を果たしている。TMJ-OA の初期変化として、下顎頭軟骨線維層の断裂や剥離などの器質的变化が起こり、その結果として関節潤滑機能の低下が生じることが報告されている。

現在の TMJ-OA の治療法としては、関節負荷の均一化を目的としたスプリント療法、理学療法、ヒアルロン酸ナトリウム (NaHA) の関節注入療法などが推奨されている。しかしながら、進行した OA 関節では軟骨組織そのものの修復能力が乏しいため、関節腔への NaHA 注入療法だけでは、損傷した顎関節軟骨の再生には至らない。患者の侵襲性が少なく、安全性の高い有効な治療法の確立が望まれる。

一方、フラボノイド類化合物の一種であるバイカリンは、生薬の黄芩 (オウゴン) の主成分であり、抗炎症作用および骨添加活性などの作用を有することが知られている。また、近年、フラボノイドは、エストロゲン様作用を有することから、骨粗鬆症などの骨代謝疾患において、副作用の少ない安全な補助治療法として注目されている。

申請者は、バイカリンの優れた生理活性作用に着目し、検証を重ねてきた。これまでの検討により、バイカリン添加が、歯周組織を構成する細胞であるヒトセメント芽細胞の骨代謝に関連するタンパク質の発現を亢進して骨形成を促進させることを明らかにした (Kimura A., *et al.*, Current Pharmaceutical Design, 2018)。また、骨吸収マーカーである Osteoprotegrin (OPG) と Receptor activator of nuclear factor κ -B ligand (RANKL) のタンパク質の発現にも影響を及ぼし、骨吸収を抑制する働きがあることを明らかにした (Kunimatsu R *et al.*, Journal of Dental Sciences, 2022)。さらに、生体内の検討では、矯正学的歯の移動モデルラットに対して、バイカリンを摂取したところ、破骨細胞の発現を抑制するとともに、骨吸収マーカーである OPG 発現を亢進し、RANKL 発現を抑制させ、歯根吸収を抑制することを解明した (Kunimatsu R *et al.*, Arch Oral Biol, 2020)。しかしながら、バイカリンの関節軟骨における代謝調節機構に関する作用機序や軟骨炎症性骨破壊抑制伝達経路は確定していない。

以上の背景より、フラボノイド配糖体生薬バイカリン添加により、軟骨における代謝活性誘導能の亢進が予想される。また、軟骨破壊機序に対して、軟骨基質産生能の改善、抗炎症作用が期待されることから、本研究を着想するに至った。

2 . 研究の目的

本研究は、バイカリンの生体活性化作用に着目し、軟骨細胞の代謝調節機構に及ぼす影響について検討するとともに、その作用機序を解明する。そして、軟骨破壊機序に対するバイカリンの影響を検討することとした。

3 . 研究の方法

実験には、ヒト培養膝関節軟骨細胞 (NHAC-Kn) を用いた。NHAC-Kn 細胞におけるバイカリンの基質代謝能への影響を検討するため、NHAC-Kn 細胞にバイカリンを添加し、軟骨関連代謝マーカーの発現について、定量 PCR を用いた遺伝子解析を行った。

4 . 研究成果

バイカリン添加 0.5 時間後では有意な差を認めないものの、軟骨関連代謝マーカーのアグリカン、II 型コラーゲンともに遺伝子発現が亢進する傾向が認められた。また、バイカリン添加 48 時間後において、バイカリン添加群は、非添加群と比較して、軟骨関連代謝マーカーのアグリカン、および II 型コラーゲンの遺伝子発現の有意な亢進を認めた。今後は、詳細なシグナル伝達機構についての検証を重ねていく予定である。

以上の結果より、バイカリンは、軟骨細胞の基質代謝調節機構に影響を与えることが明らかとなった。軟骨細胞の代謝を調節しうる一つ的手段として、フラボノイド類化合物バイカリンの有効性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------