

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17231

研究課題名（和文）Integrinを介する機械的負荷がヒアルロン酸レセプターCD44に及ぼす影響

研究課題名（英文）Effect of Integrin-mediated mechanical stress on hyaluronic acid receptor CD44

研究代表者

大西 梓（Onishi, Azusa）

広島大学・医系科学研究科（歯）・研究員

研究者番号：90846883

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：変形性顎関節症は、顎関節への機械的負荷やホルモンなど様々な因子が関与しているが、その詳細なメカニズムについては不明な点が多い。そこで本研究では、顎関節円板を前方に転位させることで下顎頭に変形を生じるモデルラットを作製し、下顎頭の形態および組織学的な評価を行い、変形性顎関節症発症のメカニズムについて検討を行った。関節円板前方転位モデルラットの関節円板後部組織からRNAを抽出し、トランスクリプトーム解析を行ったところ、BMP-3bやSOSTDC1、Chadなどの遺伝子発現が上昇し、Ucp3やApoa1の遺伝子発現の抑制が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性顎関節症は、下顎頭軟骨の破壊による骨の変形を伴う退行性病変であり、関節痛や開口障害、咬合不全を引き起こす。過度な機械的負荷や加齢、ホルモンなど様々な因子が関係する多因子性疾患と考えられているが詳細は不明である。生理学的には滑膜炎や関節内の潤滑機能の低下を契機とし、その後細胞外マトリックスの喪失、軟骨組織の破壊へと進行する。発症メカニズムに不明な点が多いことから、現在治療法としては関節への負荷を軽減させるマウスピースや消炎鎮痛剤の服用といった対症療法が主であり、その効果は限定的である。本研究では変形性顎関節症を誘発する関節円板前方転位モデルラットを作製し、その発症メカニズムを追究した。

研究成果の概要（英文）：A variety of factors are involved in temporomandibular joint osteoarthritis, including mechanical stress on the temporomandibular joint and hormones, but the detailed mechanism remains largely unknown. Therefore, in this study, we created a model rat in which the mandibular condyle is deformed by displacing the temporomandibular joint disc forward, and evaluated the morphological and histological aspects of the mandibular condyle to determine the mechanism behind the onset of temporomandibular joint disease. Transcriptome analysis using RNA extracted from the posterior articular disc tissue of anterior articular disc dislocation model rats and we found that the expression of genes such as BMP-3b, SOSTDC1, and Chad was increased, and the gene expression of Ucp3 and Apoa1 was decreased.

研究分野：顎関節症

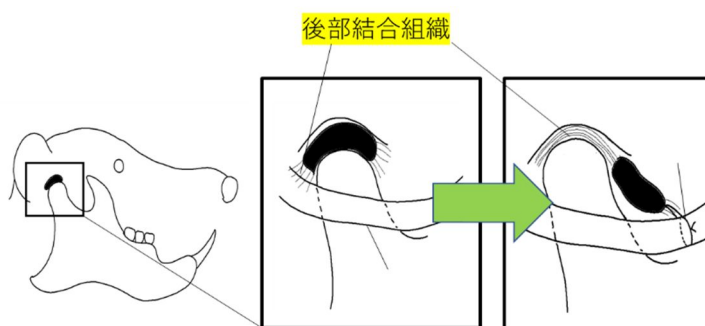
キーワード：顎関節症 変形性顎関節症

1. 研究開始当初の背景

変形性顎関節症 (Temporomandibular joint-osteoarthritis; TMJ-OA) は、関節軟骨の破壊による下顎頭の吸収により、咬合不全や顎運動障害を引き起こすが、発症メカニズムは不明で、根本的な治療法は確立されていない。申請者らは顎関節への過度な機械的負荷と滑液中に含まれるヒアルロン酸 (HA) の作用に着目し、研究を進めてきた。これまでに、軟骨細胞において細胞表面の Integrin がメカノレセプターとして機械的負荷を受容していること、さらに高分子 HA が軟骨破壊に抑制的に働くことを明らかにしたが、近年 HA の主要なレセプターである CD44 は過度な機械的負荷により断片化され、高分子 HA による軟骨修復作用が減弱する可能性が報告された。今回、関節軟骨への過度な刺激により惹起される Integrin-FAK-ERK シグナルが CD44 の断片化に及ぼす影響について検討し、TMJ-OA の新規治療法を確立することを究極的な目標とし、本研究を着想した。

2. 研究の目的

TMJ-OA は、下顎頭軟骨の破壊による骨の変形を伴う退行性病変であり、関節痛や開口障害、咬合不全を引き起こす。就寝時のブラキシズムなどによる過度な機械的負荷や加齢、ホルモンなど様々な因子が関係する多因子性疾患と考えられているが詳細は不明である。生理学的には滑膜炎や関節内の潤滑機能の低下を契機とし、その後細胞外マトリックスの喪失、軟骨組織の破壊へと進行する。TMJ-OA はその発症メカニズムに不明な点が多いことから、関節への負荷を軽減させるマウスピースや消炎鎮痛剤の服用といった対症療法が治療法の主であり、その効果は限定的である。そこで、本研究では、関節円板を前方に転位させる BADD 術 (右図 1) を施行することにより TMJ-OA を誘発する TMJ-OA モデルラットを新規に作製し、その病態を解明するとともに治療法を確立することを目的とした。



1. BADD technique

3. 研究の方法

12 週齢 Wistar 系雄性ラットを 1 週間予備飼育した後、両側顎関節の BADD を行った。施術 14、28、42、56 日後にラットを屠殺し、灌流固定を行った。その後に高解像度での頭部 CT 撮影を行い、下顎頭の形態変化について評価を行った。また CT 撮影終了後、資料を脱灰し、顎関節部の組織切片を作成し組織学的検討を行った。

BADD 術後 8 週間で屠殺を行い、顎関節降後部結合組織を切除、RNA を抽出し、シーケンズ解析を実施した。

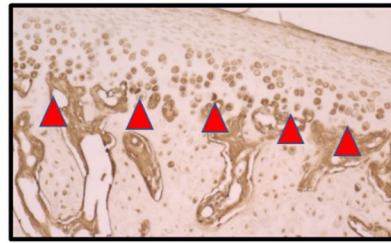
4. 研究成果

CT による解析にて BADD 群では施術 14 日、28 日後で下顎頭前方部の平坦化 (flattening) が認められ、また施術 42 日、56 日後で下顎頭前方部における骨棘様 (osteophyte) の形態変化が認められた。切片を用いた組織学的検討では ADD 群の下顎頭軟骨層において細胞質の変性、サフラニン染色性の低下、炎症性サイトカインの増加が認められた。

BADD 術後 8 週間後に CT にて骨変形像が多く観察され（下図 2） また下顎頭軟骨肥大細胞層にて骨の石灰化に関わる因子であるアルカリフォスファターゼ（ALP）の増加を認めため（下図 3） 、術後 8 週間を下顎の骨変形が活性化されている状態と定義した。

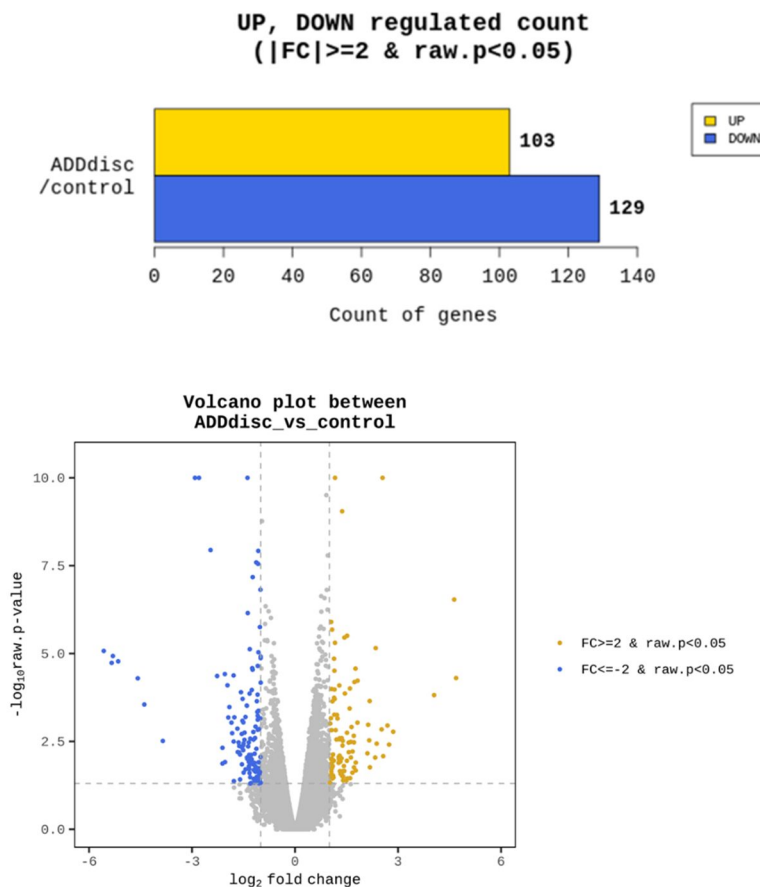


2. BADD後8w CT像



3. BADD後8w ALP免疫化学染色組織像

次世代シーケンサーによるトランスクリプトーム解析にて、統計的に有意に発現が上昇した遺伝子が 103 個、発現が抑制された遺伝子が 129 個認められた（下図 4）。



4. トランスクリプトーム解析

上昇していた遺伝子の中には破骨細胞分化を誘導する BMP-3b、SOSTDC1 や軟骨内骨化を調整する Chad が認められ、変形性関節症の骨変形との関与が疑われる。一方で抑制された遺伝子の中には Ucp3 や Apoa1 など脂質代謝、脂肪酸代謝に関わる因子が認められ、顎関節内の潤滑の障害や炎症の長期化への関与が疑われた。

本研究では BADD 術により TMJ-OA を誘発するモデルを新規に確立することができたが、病態の完全な解明には至っていないため、治療法の確立に向けさらなる検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tanimoto Kotaro, Awada Tetsuya, Onishi Azusa, Kubo Naoki, Asakawa Yuki, Kunimatsu Ryo, Hirose Naoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Characteristics of the Maxillofacial Morphology in Patients with Idiopathic Mandibular Condylar Resorption	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 952 ~ 952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11040952	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubo Naoki, Awada Tetsuya, Hirose Naoto, Yanoshita Makoto, Takano Mami, Nishiyama Sayuri, Tsuboi Eri, Kita Daiki, Ito Shota, Nakatani Ayaka, Onishi Azusa, Asakawa Yuki, Tanimoto Kotaro	4. 巻 492
2. 論文標題 Longitudinal effects of estrogen on mandibular growth and changes in cartilage during the growth period in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 126 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2022.10.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 廣瀬 尚人、矢野下 真、大西 梓、西山 沙由理、久保 尚毅、北 大樹、壺井 英里、麻川 由起、谷本 幸太郎	4. 巻 35
2. 論文標題 著しい開口障害および下顎頭の変形を伴う不正咬合患者に対し行った包括的治療の一例	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本顎関節学会雑誌	6. 最初と最後の頁 40 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11246/gakukansetsu.35.40	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 廣瀬尚人、矢野下真、大西梓、西山沙由理、久保尚毅、北大樹、壺井英里、麻川由起、谷本幸太郎
2. 発表標題 著しい開口障害および下顎頭の変形を伴う不正咬合患者に対し包括的な矯正歯科治療を行った一例
3. 学会等名 第35回日本顎関節学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 壺井英里, 廣瀬尚人, 麻川由起, 矢野下真, 大西梓, 高野真実, 西山沙由理, 久保尚毅, 北大樹, 谷本幸太郎
2. 発表標題 週齡の違いがラット顎関節および血清中のSemaphorin 3 A発現に与える影響:
3. 学会等名 第35回日本顎関節学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北大樹, 矢野下真, 廣瀬尚人, 西山沙由理, 壺井英里, 久保尚毅, 大西梓, 麻川由起, 谷本幸太郎
2. 発表標題 関節円板前方転位モデルラットにおける下顎頭の形態学的、組織学的変化
3. 学会等名 第35回日本顎関節学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保尚毅, 廣瀬尚人, 粟田哲也, 矢野下真, 西山沙由理, 壺井英里, 北大樹, 大西梓, 麻川由紀, 谷本幸太郎
2. 発表標題 下顎頭の成長に伴うエストロゲンの下顎骨および軟骨への影響
3. 学会等名 第35回日本顎関節学会
4. 発表年 2022年

〔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
---------	---------