

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792325

研究課題名(和文) 顎関節滑膜組織における疼痛の発現とその調節機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of appearance of the pain and its factor at 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：異常顎関節モデルと比較検討するため、まず発生学的見地から、正常なラット顎関節滑膜組織を観察した。続いて過大開口による異常顎関節モデルを作成し、その滑膜組織の観察を行った。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違いはなかったが、血管の増生が生じている様子が観察された。疼痛とその誘発因子の同定には至らなかったが、本研究により、これまではっきりとしていなかった顎関節滑膜組織の発生過程といわゆる正常顎関節滑膜組織が明確となり、顎関節症患者の血管新生の関与が示唆された。今後は、異常顎関節モデルの作成に工夫を加え、顎関節滑膜組織における疼痛の出現とその調節因子の解明を行う予定である。

研究成果の概要(英文)：Firstly, we observed synovial membrane in rat temporomandibular joint from embryologic stage for normal structure cleared. Secondly, we observed abnormal synovial membrane of rat temporomandibular joint which made from large open mouth. There were no histological change between normal and abnormal synovial membrane except hyperplasia of blood vessel, but we could clarified the development and the detail structure of normal synovial membrane in temporomandibular joint. We will continue this study to devise making abnormal model, and clarify appearance of the pain and its factor at synovial membrane in the temporomandibular disorder

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 疼痛

### 1. 研究開始当初の背景

顎関節には、関節円板の転位にともなう顎関節症という顎関節特有な疾患が存在する。この顎関節症は、幅広い年齢層で見られる疾患で、慢性的な疼痛を伴い治療に難渋することが多い。疼痛のメカニズムは、関節円板の転位による周囲組織への侵害刺激によると考えられているが、はっきりとした根拠が示されているわけではない。

### 2. 研究の目的

顎関節症患者の疼痛は、関節円板の転位による周囲組織への侵害刺激であるとする推論以外に、滑膜組織に組織学的変化が起こり、疼痛関連因子が発現されているとされる仮説も存在する。

本研究の目的は、顎関節症患者の滑膜組織の変化を経時的に検索し、顎関節症患者の疼痛に滑膜組織がどのように関与しているかを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

実はいまだ解明されていない正常顎関節滑膜組織がいかなるものかをはっきりさせるため、発生学的見地より、胎生後期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用いて経時的に詳細に観察する。滑膜細胞のマーカースとして抗 Hsp25 抗体を使用する。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

正常滑膜組織と考えられる過齢のラットに過大開口を 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光学顕微鏡ならびに透過型電子顕微鏡を用いて観察する。

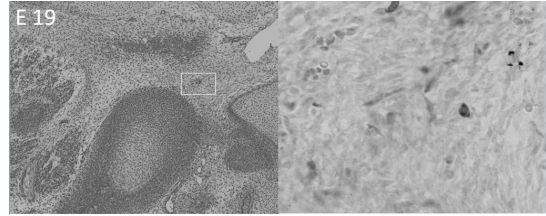
#### (3) 正常および異常顎関節モデルの比較

正常および異常顎関節モデルの滑膜組織を、光学顕微鏡ならびに透過型電子顕微鏡を用いて比較検討する。さらにレーザーマイクロダイセクション法にて採取した組織から、顎関節症患者の滑液に多いとされる遺伝子発現を RT-PCR 法にて検索する。

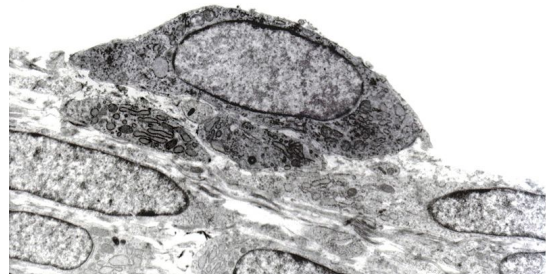
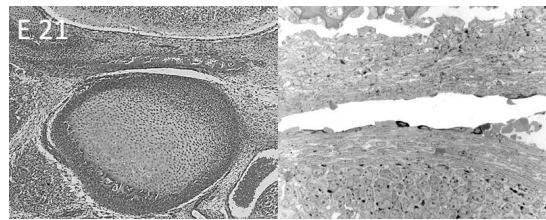
### 3. 研究成果

研究計画どおり、はじめに、正常顎関節滑膜組織を発生学的見地から解析した。

胎生 19 日目では、下顎頭上方のやや上方の将来の関節腔相当部位では、間葉系細胞の間隙に拡大がみられた。また、同部位には、Hsp25 免疫陽性細胞が初めて散在して確認された (図)。

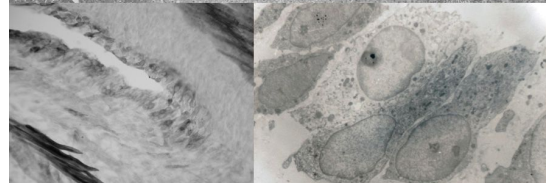
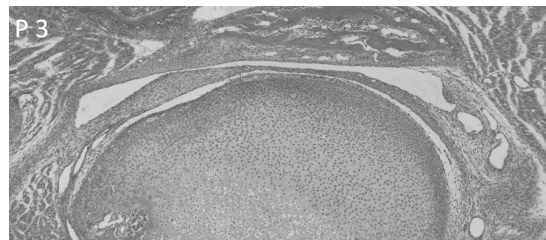


胎生 21 日目には、上関節腔が裂隙として確認された。関節腔を裏打ちする滑膜表層相当部位には、扁平で未分化な Hsp25 免疫陽性細胞が散在した。これら陽性細胞は、粗面小胞体とゴルジ装置を有しており、B 型細胞と考えられた (図)。



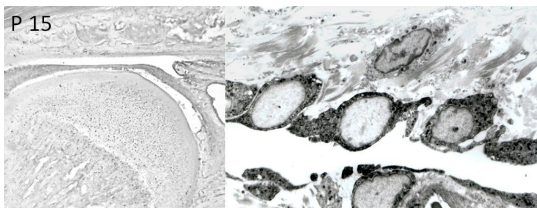
生後 1 日目になると、上関節腔は拡大し、下関節腔が裂隙としてみられるようになった。滑膜表層には、扁平な Hsp25 免疫陽性細胞に加え、円形な Hsp25 免疫陽性細胞も確認されるようになった。

生後 3 日目では、後方で滑膜ヒダの形成が確認され、滑膜表層に配列する Hsp25 免疫陽性細胞の深部に細胞体を有し、細胞質突起を関節腔に伸ばしている Hsp25 免疫陽性細胞もみられるようになった。これら Hsp25 免疫陽性細胞は、豊富な粗面小胞体を有しており、やはり B 型細胞であると考えられた。また、マクロファージ様細胞の A 型細胞の特徴である、空胞や偽足状突起を有する細胞も滑膜表層に確認された (図)。

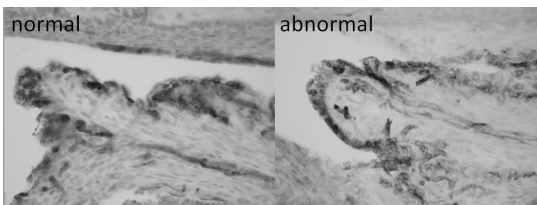


生後 7 日目では、Hsp25 免疫陽性の B 型細胞は数を増し、滑膜表面は B 型細胞の細胞体や細胞質突起で覆われるようになった。また、粗面小胞体も充実していた。

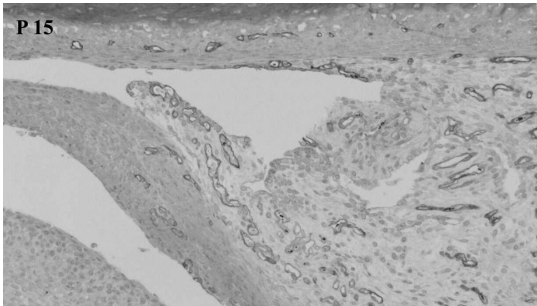
生後 15 日目になると、関節腔はさらに広がり、前方と後方では、滑膜がヒダ状に突出するようになった。滑膜組織では Hsp 免疫陽性の B 型細胞が重層化を示した。生後 15 日目以降の 30 日齢、50 日齢も観察を行ったが、顎関節全体や滑膜組織に大きな変化はなかった。また滑膜を含めた顎関節組織は、加齢により退行性変化が生じるとの報告もあり、その影響を避けるため、私たちは生後 15 日齢をいわゆる正常の基準ととらえることとした(図)。



その後、生後 15 日目のラットに 1 日 10 回の過大開口を与え、経日的に組織学的観察を行った。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明らかな差は生じていなかった(図)。



そこで、滑膜細胞の細胞膜成分や毛細血管などに変化が生じている可能性を探るため、基底膜成分であるラミニンを用いた免疫組織化学的研検索を行った。滑膜細胞の細胞膜に変化はみいだされなかったが、異常モデルの方が正常モデルに比較し、滑膜後方で血管が増生している像が確認された(図)。



本研究において、正常と異常モデルとの間で、滑膜細胞の組織学的な差ははっきりと確認できず、疼痛関連因子の同定には至らなかったが、いまだ明確ではなかった、顎関節滑膜組織の組織発生、正常構造明らかになり、また顎関節症患者における血管増生の可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 5 件)

Nagata M, Noman AA, Suzuki K, Kurita H, Ohnishi M, Ohyama T, Kitamura N, Kobayashi T, Uematsu K, Takahashi K, Kodama N, Kawase T, Hoshina H, Ikeda N, Shingaki S, Takagi R. ITGA3 and ITGB4 expression biomarkers estimate the risks of locoregional and hematogenous dissemination of oral squamous cell carcinoma. BMC Cancer.13, 査読有: 410, 2013.

嵐山貴徳, 高木律男, 安島久雄, 池田順行, 大貫尚志, 齋藤太郎, 林孝文. 下顎頭縦骨折 -臨床統計学的検討ならび発生条件に関する考察-. 日口科誌, 62, 査読有: 215-223, 2013.

星名秀行, 永田昌毅, 高木律男, 藤田一, 安島久雄, 児玉泰光, 池田順行, 齋藤正直, 小林孝憲, 嵐山貴徳, 小山貴寛, 小玉直樹, 勝見祐二, 小川 信, 山田一穂, 魚島勝美: 頭頸部癌の切除不能頸部リンパ節転移巣に対する温熱化学放射線療法: 治療成績および予後因子について. 新潟歯学会雑誌, 42 (1) 査読有: 27-36: 2012.

Kayo Kuyama, Yan Sun, Kenji Fukui, Satoshi Maruyama, Eriko Ochiai, Masahiko Fukumoto, Nobuyuki Ikeda, Toshihiro Kondoh, Kimiharu Iwadate, Ritsuo Takagi, Takashi Saku, Hirotsugu Yamamoto. Tumor mimicking actinomycosis of the upper lip: report of two cases. Oral Med Pathol, 15, 査読有: 95-99, 2011.

飯田明彦, 池田順行, 大貫尚志, 安島久雄, 西山秀昌, 高木律男: 関節腔ステロイド注入を契機に発症した急性化膿性顎関節炎の 1 例. 日顎誌, 23 (1) 査読有: 1-4, 2011.

(学会発表)(計 11 件)

黒川 亮, 児玉泰光, 西山秀昌, 池田順行, 小林孝憲, 高木律男. 顎関節脱臼に対し観血的対応を要した 2 例. 日本形成外科学会関東支部第 93 回新潟地方会, 新潟市, 2013 年 11 月 29 日

新垣元基, 池田順行, 安島久雄, 齋藤正直, 小林孝憲, 高木律男. 凍結療法およびその瘢痕伸展術後に悪性化した頬粘膜扁平苔癬の 1 例. 第 58 回日本口腔外科学会総会学術大会, 福岡市, 2013 年 10 月 11-13 日

山崎 学, 程 君, 丸山 智, 阿部達也, 池田順行, 永田昌毅, 高木律男, 西山秀昌, 林孝文, 朔 敬. 口腔底腫瘍. 第 24 回日本臨床口腔病理学会総会学術大会, 東京都, 2013 年 8 月 28-30 日.

安島久雄, 池田順行, 嵐山貴徳, 齋藤太郎, 荒井良明, 河村篤志, 西山秀昌, 阿

部達也, 朔 敬, 高木律男. 腫瘍を疑わせた顎関節炎の1例. 第26回日本顎関節学会総会学術大会, 東京都, 2013年7月20-21日.

嵐山貴徳, 瀬尾憲司, 照光 真, 安島久雄, 池田順行, 高木律男. 両側顎関節部の難治性疼痛に対して高周波熱凝固を用いた神経ブロック療法の治療経験. 第25回日本顎関節学会総会学術大会, 札幌市, 2012年7月14-15日.

安島久雄, 小菅健裕, 八木 稔, 池田順行, 嵐山貴徳, 西山秀昌, 齋藤太郎, 荒井良明. 新潟大学医歯学総合病院顎関節治療部における顎関節症 b/ 型の臨床統計的検討. 第25回日本顎関節学会総会学術大会. 札幌市, 2012年7月14-15日.

池田順行, 福田純一, 安島久雄, 嵐山貴徳, 大貫尚志, 齋藤太郎, 高木律男, 西山秀昌, 林 孝文. 外科的治療が奏効した上顎骨炎後の癒痕性開口障害の1例. 第25回日本顎関節学会総会学術大会. 札幌市, 2012年7月14-15日.

上松晃也, 永田昌毅, 星名秀行, 池田順行, 高木律男. 歯槽骨再生療法に用いる培養骨膜シートの質向上を目的とした新たな培養法の検索. 第66回NPO法人日本口腔科学会総会・学術集会, 広島市, 2012年5月17日-18日.

小菅健裕, 八木稔, 安島久雄, 池田順行, 嵐山貴徳, 山田裕士, 高木律男. 学童期における顎関節雑音の発生率とその推移. 第24回日本顎関節学会総会・学術大会, 広島市, 2011年7月23-24日.

齋藤太郎, 安島久雄, 池田順行, 高木律男, 小山純市, 西山秀昌, 林孝文, 常木雅之, 朔敬. 下顎頭肥大を伴った滑膜性骨軟骨腫症の1例. 第24回日本顎関節学会総会・学術大会, 広島市, 2011年7月23-24日.

小菅健裕, 安島久雄, 八木 稔, 池田順行, 嵐山貴徳, 大貫尚志, 齋藤太郎, 荒井良明, 高木律男. 新潟大学医歯学総合病院顎関節治療部における顎関節症 b/ 型の臨床統計的検討. 第49回NPO法人日本口腔科学会・第37回社団法人日本口腔外科学会北日本地方会. 新潟市, 2011年5月21-22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