

論 文 内 容 要 旨

題 目 Roles of hypoxia inducible factor-1 α in the temporomandibular joint

(顎関節における HIF-1 α の役割)

著 者 岡 彰子

内容要旨

【目的】変形性顎関節症(TMJ-OA)は下顎頭軟骨の変性や破壊を認め、開口制限、疼痛、関節雑音等の機能障害を伴う慢性関節疾患である。一旦軟骨の破壊を生じるとその自己修復能力はきわめて低く患者の QoL 低下に大きく関わる疾患である。TMJ-OA 患者における特徴的な所見として下顎骨が後方回転し、前歯部開咬を呈するため、矯正歯科治療の対象となる症例も少なくない。TMJ-OA の誘因として局所的には関節への過剰あるいは異常な負荷が、全身的にはホルモン分泌異常、外傷の既往、加齢等が報告されているが、詳細な発症メカニズムは未だ明らかとなっておらず、その原因解明は急務である。

Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)は低酸素環境に応答する細胞生存に必須の蛋白であるが、近年、HIF-1 α が関節軟骨の形成へ関与していることが報告されている。本研究では HIF-1 α ヘテロノックアウトマウス (HIF-1 α ^{+/+})を用い実験的に惹起した TMJ-OA の病態形成における HIF-1 α の役割を検索した。

【方法】13 週齢 C57BL/6NCr マウス (WT)および HIF-1 α ^{+/+}の下顎頭軟骨より total RNA を抽出し real-time PCR 法により解析を行った。また、同週齢の WT および HIF-1 α ^{+/+}の上顎切歯部に咬合斜面板を装着し、下顎頭への機械的負荷を 10 日間加えた。その後、顎関節を摘出し 4%パラホルムアルデヒドにより灌流固定を行い、通法どおりに脱灰後、パラフィン包埋し、顎関節矢状断切片を作製した。組織学的評価として HE 染色、サフラン O 染色、TRAP 染色に加え、抗 HIF-1 α 抗体、抗 VEGF 抗体、抗 aggrecan 抗体などを用いた各種免疫組織化学染色を行った。またアポトーシスの検索として抗 Cleaved caspase-3 抗体を用いた免疫組織化学染色、TUNEL 染色を施行した。

【結果および考察】WT と比較して HIF-1 α ^{+/+}下顎頭では HIF-1 α 、VEGF の mRNA 発現が有意に低く、下顎頭軟骨層、とりわけ肥大軟骨細胞層の菲薄化が観察された。軟骨層における HIF-1 α および VEGF 陽性細胞数、aggrecan 陽性領域も有意に小さかった。下顎頭への機械的負荷により、WT、HIF-1 α ^{+/+}ともに HIF-1 α および VEGF 陽性細胞数は増加し、aggrecan 陽性領域は減少した。また、機械的負荷により、両マウス軟骨下骨の破骨細胞は増加したが、HIF-1 α ^{+/+}では破骨細胞数が WT と比較して有意に減少していることが明らかとなった。また WT と比較し HIF-1 α ^{+/+}においては cleaved Caspase-3 および TUNEL 染色の陽性細胞の増加を認め、アポトーシスが亢進している可能性が示唆された。

【結論】顎関節に機械的負荷を加えるとより顕著な変化を認めたことから、HIF-1 α 欠乏が TMJ-OA 病態形成に関与することが明らかとなった。具体的なシグナル経路解明のためさらに詳細な検討が必要と考えるが、HIF-1 α は下顎頭軟骨において軟骨層の恒常性維持に関与していることが示唆された。