

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 甲口保 乙口 乙口保 口修	第415号	氏名	岡 彰子
審査委員	主査 松香 芳三 副査 市川 哲雄 副査 吉村 弘			

## 題目

Roles of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in the temporomandibular joint  
(顎関節における HIF-1 $\alpha$  の役割)

## 要旨

変形性関節症 (osteoarthritis, OA) は顎関節を含む全身の関節の骨軟骨破壊を特徴とするが、その病態形成機構については不明な点が多い。顎関節においても、悪習癖や不適切な補綴装置などによる異常な負荷、ホルモンバランス異常や自己免疫疾患などにより変形性顎関節症 (TMJ-OA) を発症することがあり、その主症状である関節疼痛や開口障害は、咀嚼困難を惹起し、患者のQoLを低下させる。したがって、TMJ-OAの顎関節における骨・軟骨破壊機構を解明することが歯科臨床上きわめて重要となる。低酸素誘導因子 (Hypoxia inducible factor, HIF) は細胞に対する酸素供給が低下した場合に誘導されるタンパクであり、とりわけHIF-1 $\alpha$ は低酸素環境における細胞生存に必須の因子とされ、その多様な生物活性を介して関節軟骨の構造および機能の維持において重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、TMJ-OAにおける軟骨破壊機構に対するHIF-1 $\alpha$ の役割に関する究明はほとんど行われていない。

本論文は、WT マウスと HIF-1 $\alpha$  ヘテロノックアウトマウス (HIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup>) を組織学的に比較し、更に TMJ-OA モデルマウスを作製することにより健常な顎関節および TMJ-OA 様の顎関節における HIF-1 $\alpha$  の役割を検索した研究である。健常な成熟マウスにおいては WT と比較して HIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup>下顎頭では HIF-1 $\alpha$ 、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。更に軟骨基質であるプロテオグリカン層の有意な減少も認めた。免疫染色より HIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup>下顎頭軟骨において HIF-1 $\alpha$  および VEGF 陽性細胞数、aggrecan 陽性領域は有意に小さい値を示した。下顎頭への機械的負荷を加えると、WT、HIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup>ともに下顎頭軟骨における HIF-1 $\alpha$  および VEGF 陽性細胞数は増加し、aggrecan 陽性領域は減少し、とりわけ HIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup>において最も重篤な OA 様症状を認めた。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 $\alpha$ <sup>+/-</sup>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。さらに WT と比較し HIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup>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。

本論文は、HIF-1 $\alpha$ が健常な顎関節の恒常性維持ばかりでなく、TMJ-OAの病態形成においても重要な役割を果たしていることを示唆するものであり、顎関節を含む歯科領域にとどまらず、医療全体の発展に大きく寄与し、OAを含む骨系統疾患の診断・予防といった新たな炎症性疾患治療法の開発を含む臨床応用に大きな意義を有し、多くの患者の健康維持・QoL向上に貢献すると期待される。