

大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部 口腔顎顔面矯正学分野 森浩喜

研究課題名 TGF- β /Smad3 シグナル経路を介した顎関節における変形性顎関節症の病態メカニズムの解明

1. 研究目的と成果内容

TGF- β シグナリングの主要なシグナル伝達因子である Smad3 ノックアウトマウスにおける顎関節病態を経時的に解析するとともに、Smad3 遺伝子の発現抑制が軟骨細胞における各種シグナル伝達に及ぼす影響を検索した。Smad3 ノックアウト下顎頭をマイクロ CT にて解析した結果、骨密度の著しい低下が認められた。ヘマトキシリンエオジン染色像においては軟骨細胞の空胞化、軟骨組織の破壊が、サフラニン O 染色像においては軟骨細胞領域の著しい減少がそれぞれ認められた。また、TUNEL や Caspase などアポトーシス分子陽性細胞の増加がみられた。さらに関節軟骨組織内では、MMP の発現亢進と、Aggrecan、Col2a1 の発現低下を認めた。下顎頭軟骨における S1PR₍₁₋₅₎ ではとりわけ S1P₃ の著しい発現低下がみられた。マウス下顎頭由来軟骨細胞に対する S1P₃ 遺伝子発現抑制により、TGF- β 刺激下で亢進していた活性型 Rho-GTP の発現上昇抑制がみられた。対照マウス下顎頭由来軟骨細胞では TGF- β 、S1P で刺激下での細胞遊走能が亢進したが、Smad3 ノックアウトマウス下顎頭由来軟骨細胞の遊走能は亢進されなかった。TGF- β /Smad3 シグナルと S1P/S1P₃ シグナルのシグナルクロストークにより軟骨細胞の遊走能が制御されており、Smad3/S1P₃ シグナル経路が健常な下顎頭軟骨の恒常性維持ばかりでなく、変形性顎関節症の病態形成においても重要な役割を果たしていることが示唆された。

2. 自己評価

これらの研究成果について、日本矯正歯科学会大会、日本顎関節学会大会、ASBMR など国内外の様々な学会で発表しており、第 73 回、第 74 回日本矯正歯科学会大会において優秀発表賞を受賞しました。その内容については、The American Journal of Pathology に英語論文として掲載されました。今回の奨励賞は論文作成に使用させていただきました結果、円滑に研究をまとめることができました。

最後になりましたが、この度の研究奨励賞に採択していただきました関係各位の先生方、ならびに研究に際しましてご指導ご支援いただきました先生方にこの場をお借りしまして厚く御礼申し上げます。

4. 論文

Smad3 Deficiency Leads to Mandibular Condyle Degradation via the Sphingosine
1-Phosphate (S1P)/S1P₃ Signaling Axis

Hiroki Mori, Takashi Izawa, Eiji Tanaka: The American Journal of Pathology, Volume
185, Issue 10, Pages