

# 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科学専攻 4年  
口腔顎顔面矯正学分野 岡 彰子

研究課題名 変形性顎関節症における HIF-1 $\alpha$  の役割について

## 1. 研究目的と成果内容（800字程度）

【研究目的】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。変形性顎関節症（TMJ-OA）の主症状である関節疼痛や開口障害は、咀嚼困難等を惹起し、患者のQoLを低下させる。したがって、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である。Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ （HIF-1 $\alpha$ ）は低酸素環境に応答する細胞生存に必須の蛋白であり、変形性関節症（OA）の病態形成への関与が報告されている。本研究ではHIF-1 $\alpha$ ヘテロノックアウトマウス（HIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup>）を用い実験的に惹起した変形性顎関節症（TMJ-OA）の病態形成におけるHIF-1 $\alpha$ の役割を検索した。

【成果内容】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。軟骨層におけるHIF-1 $\alpha$ 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 $\alpha$ <sup>+/-</sup>ともに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。

## 2. 自己評価

以上の結果より、機械的負荷を加えるとHIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup>顎関節においてより顕著な変化を認めたことからHIF-1 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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。

### 3. 学会発表

- ・ 篠原丈裕, 渡邊佳一郎, 三野彰子, 米田尚子, 高原一菜, 泰江章博, 堀内信也, 黒田晋吾, 田中栄二. 口唇裂・口蓋裂患者における歯科矯正治療の実態調査. 第 38 回日本口蓋裂学会総会・学術集会 (2014 年 5 月: 札幌)
- ・ 三野彰子, 黒田晋吾, 七條なつ子, Mansjur Karima, Ganzorig Khaliunaa, 田中栄二. 緩みにくい新型歯科矯正用アンカースクリューの開発. 第 57 回中・四国矯正歯科学会大会 (2014 年 7 月: 岡山)
- ・ 黒田晋吾, 七條なつ子, 三野彰子, Mansjur Karima, Ganzorig Khaliunaa, 玉村長都, 岩田光弘, 田中栄二. 部分無歯症患者の包括的歯科治療における歯科矯正用アンカースクリューの有用性. 第 73 回日本矯正歯科学会 (2014 年 11 月: 幕張)
- ・ Hichijo N, Kuroda S, Mino A, Mansjur K, Tanaka E. Factors associated with removal torque of orthodontic anchor screws. World Federation of Orthodontists in London, 27<sup>th</sup>-30<sup>th</sup> September 2015
- ・ 三野彰子, 井澤 俊, 森 浩喜, 篠原丈裕, 森 博世, 岩浅亮彦, 田中栄二. マウス下顎頭の形成, 維持における HIF-1 $\alpha$  の機能解析. 第 74 回日本矯正歯科学 (2015 年 11 月: 博多)
- ・ 森浩喜, 井澤 俊, 三野彰子, 岩浅亮彦, 内田玲子, 田中栄二. S1P/Smad3 シグナルクロストークを介した変形性顎関節症の病態メカニズムの解明. 第 74 回日本矯正歯科学 (2015 年 11 月: 博多)
- ・ 篠原丈裕, 井澤 俊, 三野彰子, 森 浩喜, 七條なつ子, 犬伏俊博, 田中栄二. 実験的な変形性顎関節症モデルマウス下顎頭におけるヒアルロン酸の役割. 第 74 回日本矯正歯科学 (2015 年 11 月: 博多)
- ・ 井澤 俊, 森 浩喜, 篠原丈裕, 三野彰子, 塩田智子, 岩浅亮彦, 田中栄二, 渡邊佳一郎, 黒田晋吾, 森浩喜, 田中栄二. 変形性顎関節症モデルマウスにおけるレパミピドの治療効果の検討. 第 74 回日本矯正歯科学 (2015 年 11 月: 博多)
- ・ 岡 彰子, 井澤 俊, 篠原丈裕, 森 浩喜, 田中栄二. HIF-1 $\alpha$ <sup>+/-</sup>マウスを用いた変形性顎関節症における HIF-1 $\alpha$  の機能解析. 第 29 回日本顎関節学会総会・学術大会 (2016 年 7 月: 箱根)
- ・ 篠原丈裕, 井澤 俊, 岩浅亮彦, 森 浩喜, 三野彰子, 犬伏俊博, 田中栄二. 変形性顎関節症モデルマウス下顎頭におけるヒアルロン酸代謝機構の役割. 第 29 回日本顎関節学会総会・学術大会 (2016 年 7 月: 箱根)
- ・ 岩浅亮彦, 森 浩喜, 井澤 俊, 篠原丈裕, 岡 彰子, 佐藤 南, 堀内信也. 不正咬合患者における顎関節症の臨床統計学的調査. 第 29 回日本顎関節学会総会・学術大会 (2016

年7月：箱根)

4. 論文

- Akiko Mino-Oka, Takashi Izawa, Takehiro Shinohara, Hiroki Mori, Akihiro Yasue, Shuhei Tomita, Eiji Tanaka. Roles of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in the temporomandibular joint, Archives of oral biology, 2017, (73)274-281
- Shingo Kuroda, Natsuko Hichijo, Minami Sato, Akiko Mino, Nagato Tamamura, Mitsuhiro Iwata, Eiji Tanaka. Long-term stability of maxillary group distalization with interradicular miniscrews in a patient with a Class II Division 2 malocclusion. American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics, 2016, 149(6): 912-22
- Takashi Izawa, Hiroki Mori, Takehiro Shinohara, Akiko Mino-Oka, Islamy Rahma Hutami, Akihiko Iwasa, Eiji Tanaka. Rebamipide Attenuates Mandibular Condylar Degeneration in a Murine Model of TMJ-OA by Mediating a Chondroprotective Effect and by Downregulating RANKL-Mediated Osteoclastogenesis. PLoS One, 2016, 11(4): e0154107
- Takehiro Shinohara, Takashi Izawa, Akiko Mino-Oka, Hiroki Mori, Akihiko Iwasa, Toshihiko Inubushi, Yamaguchi Y, Eiji Tanaka. Hyaluronan metabolism in overloaded temporomandibular joint. Journal Of Oral Rehabilitation, in press, 2016