超音波照射の生体組織に対する影響の検討

変形性顎関節症は関節軟骨の破壊、関節円板の損傷、ならびに滑膜組織の炎症を主徴とする慢性破壊性疾患であり、顎顔面領域の痛みと顎運動障害を主症状とする。このような変形性顎関節症に対する治療にはスプリントによる保存療法や外科療法が適用されているが、いずれも破壊した関節軟骨の修復を目的とするものではない。すなわち、代謝の旺盛な骨組織などと違い、軟骨は自然修復が生じにくいことや、非侵襲的に関節軟骨にアプローチすることができないことなどの理由から、これまで軟骨の修復治療を行うことがきわめて困難であった。このようなことから、関節軟骨の修復・再生を目的とした変形性顎関節症に対する画期的な治療法を開発することが急務となっている。本研究は従来、四肢の骨折の治療法として実用化されている低出力超音波照射法を応用し、変形性顎関節症により炎症性サイトカインによる滑膜炎を消炎し、かつ損傷した関節軟骨を修復する全く新しい治療器の開発を最終目的とする。

音波は高周波の音波であり、生体内に機械的なエネルギーの形で伝達される。結果、各種細胞に機械的な負荷を与え、細胞レベルでの生物学的活性を亢進する。従来の研究結果より、骨折治療、仮骨延長術後の骨再生促進、歯根吸収の抑制などの効果が報告されている一方、副作用はほとんど報告されていない。今回の共同研究においてはウサギ膝関節から分離培養された関節滑膜細胞株を用いて、その培養液中に炎症性サイトカイン（IL-1β）を添加して、病的状態下の培養滑膜細胞を作製し、これに低出力超音波照射を実施して、その滑膜細胞に対する効果を検索した。さらに、滑膜細胞が産生するヒアルロン酸の濃度および分子量に与える影響についても合わせて検索した。

ウサギ由来の滑膜細胞（HIG-82）を培養し、低出力超音波を 1 日 1 回 15 分間照射した。超音波特性は定格周波数 50/60 Hz、発振周波数 3.0 MHz、パルスレート 20 %とし、出力については 30 mW/㎠とした。無刺激および IL-1β刺激下の滑膜細胞に低出力超音波照射を行い、real-time PCR、ウェスタンブロット法、ELISA 法により COX-2、PGE_2、ヒアルロン合成酵素・分解酵素の発現に及ぼす影響を検討した。

IL-1β刺激下の滑膜細胞では COX-2 および PGE_2 の発現が有意に増大するのに対し、低出力超音波照射により、その発現が遺伝子および蛋白レベルで共に有意に減少した。このことより，低出力超音波が、炎症状態の滑膜組織に対する抗炎症作用を有することが示唆された。また、ヒアルロン酸発現量は無刺激の滑膜細胞に対する低出力超音波照射では有意な変化が認められないが、IL-1β刺激下で照射を行うと，高分子ヒアルロン酸の合成酵素 HAS2 遺伝子が顕著に増加し、ヒアルロン酸発現量が増加していることから、高分子ヒアルロン酸合成が亢進していることが示唆された。

以上の結果より、低出力超音波照射は関節滑膜炎に対する治療に有用であることが示唆された。

（以上の研究結果は、国際科学雑誌 Annals of Biomedical Engineering に掲載予定である。Nakamura T, Fujihara S, Katsura T, Yamamoto K, Inubushi T, Tanimoto K, Tanaka E: Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the expression and activity of hyaluronan synthase and hyaluronidase in IL-1β-stimulated synovial cells. in pres）