

変形性顎関節症の治療薬作出のための分子研究基盤の確立

研究者の所属・氏名等

| | |
|------------|--|
| フリガナ 氏名 | ヨコタ セイジ 横田 聖司 |
| 所属等 | 岩手医科大学 生化学講座細胞情報科学分野 助教 |
| プロフィール | H24 年 3 月に岩手医科大学歯学部を卒業し、H25 年 4 月に同大学大学院歯学研究科（歯科矯正学分野）に入学。大学院在籍中は変形性顎関節症の研究を行い国内、国外（92nd EUROPEAN ORTHODONTIC SOCIETY）の学会で発表を行う。H29 年 3 月に大学院を終了し、同年 4 月より同大学生化学講座細胞情報科学分野の助教に任用される。 |

1. 研究の概要

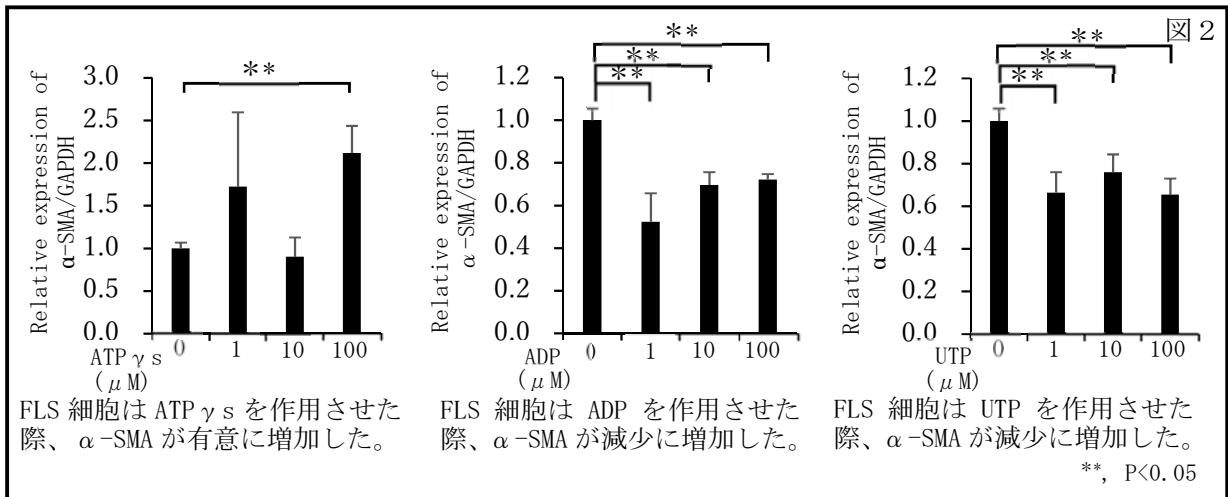
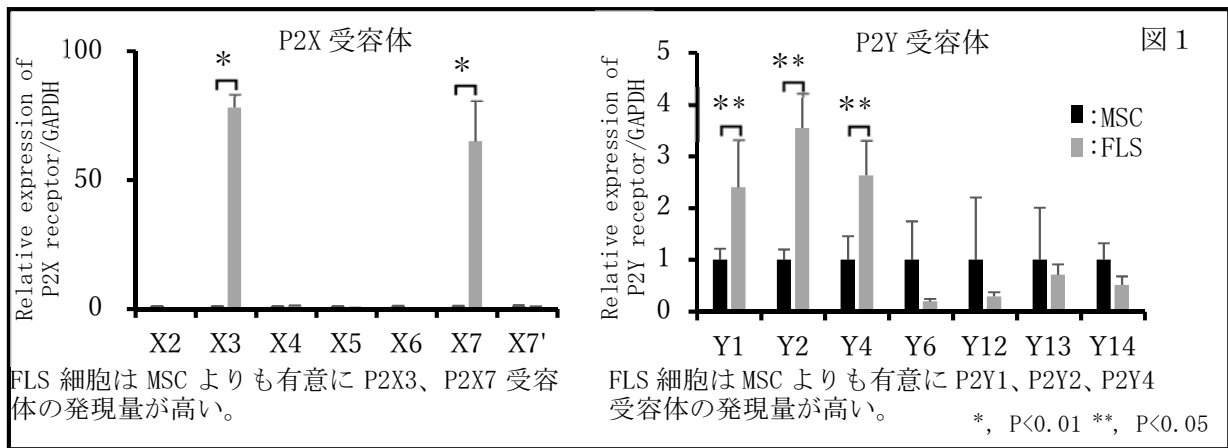
細胞内においてエネルギー源や DNA の構成成分として利用される ATP が細胞外シグナル伝達物質として働くことが知られるようになっておよそ半世紀が経つ。また ATP は、P2 受容体を起点とした細胞内シグナルを活性化して細胞の増殖・分化や遊走性に影響することが報告されている。一方、咬合不正などが原因とされる顎関節に対する異常な機械的刺激は同部に炎症を惹起することが知られているが、炎症で壊死した細胞から漏出する ATP などのヌクレオチドやその代謝産物が顎関節周囲組織にどのような影響を及ぼすかは不明である。そこで我々は、ATP をはじめとした P2 受容体リガンドが顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞株 fibroblast-like synoviocytes (FLS) (Int. J. Mol. Med., 39:799-808, 2017) の筋線維芽細胞への分化度にどのように影響するかについて調査した。

2. 研究の動機、目的

変形性顎関節症 (temporomandibular joint-osteoarthritis: TMJ-OA) は、滑膜組織の慢性炎症を伴う軟骨の変性、下顎頭の骨の空洞化や顎関節の線維症などの様々な症状を引き起こすが、その発症機序については不明な点が多い。TMJ-OA に認められる炎症の多くは TMJ 組織損傷により壊死した細胞から放出されるダメージ関連分子パターン damage-associated molecular pattern (DAMPs) によって引き起こされる無菌性炎症と考えられるが、その分子メカニズムの詳細を解明した例はない。そこで本研究では FLS 細胞による無菌性炎症の発症機構を解明することにより、TMJ-OA における炎症の発症に必須なターゲット分子を同定し、TMJ-OA に対する有効な治療薬作出のための分子研究基盤を確立することを目的とした。

3. 研究の結果

間葉系幹細胞 mesenchymal stem cell (MSC) は DAMPs の一つである細胞外ヌクレオチドに結合する各種 P2 受容体を幅広く発現していることが知られている (Lin-Hua Jiang et al.: J. Cell. Physiol., 232(2):287-297)。我々はこの MSC を control 細胞として、FLS 細胞における各種 P2 受容体の発現を確認した (図 1)。また、P2 受容体のリガンドである ATP、ADP、および UTP を作用させた際の筋線維芽細胞マーカーである α -smooth muscle actin (α -SMA) の発現を確認した (図 2)。



4. これからの展望

本奨励金の支援により、FLS 細胞における各種 DAMPs に対する受容体の発現および、筋線維芽細胞への分化度の影響について調査ができた。今後は、①TMJ-OA で想定される DAMPs で FLS 細胞を刺激した際のマクロファージの走化性因子(ケモカイン)あるいはケモカインの発現がどのように変化するのか DNA アレイやプライマーアレイあるいは抗体アレイで網羅的に調査する。また、②軟骨・骨が変形する際にその出現が必須と考えられる破骨細胞の増殖を促進する macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) をはじめとした液性因子ならびに接着因子を介した破骨細胞誘導機構が FLS 細胞にどのように影響するのか解明する。③さらに①で明らかとしたケモカイン、サイトカインに対する阻害剤と②で明らかとした破骨細胞誘導機構に対する阻害剤を TMJ-OA モデルマウスに局所投与することにより、TMJ-OA の各症状が緩和されることを確認する。

5. 社会に対するメッセージ

TMJ-OA 発症の原因として、重度の不正咬合や顎の非対称、咀嚼筋の過剰使用により顎関節に加わる過度の機械的ストレスやホルモンバランスなどが病因となりうると報告されているが、発症機構については不明な点が多い。本奨励金の支援により TMJ-OA の発症の原因の 1 つである無菌性炎症の解明の一助を担うことが出来ました。今後は TMJ-OA における線維症および軟骨・骨変形症の発症に必須なターゲット分子を同定し、それぞれの原因に対する有効な治療薬作出のための分子研究基盤を確立したいと思います。