

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	中村 有宏
論文審査 委員氏名	主査 長尾 徹 副査 前田 初彦 有地 榮一郎		
論文題名	血管内皮細胞増殖因子（VEGF）がマウスの 変形性顎関節症の進行に与える影響について		

インターネットの利用による公表用

変形性顎関節症は開口障害などの機能障害、開口時痛や咀嚼時痛などの疼痛、顎関節雑音を伴う顎関節症の一つである。有病率は30.2%で、加齢と共に有病率が増加し、男性より女性の方が多いと報告されている。病因としては、炎症、過度な機械的応力、異化酵素、エストロゲンの低下、遺伝的要因、肥満などが報告されている。

血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は血管内皮細胞などの様々な細胞で産生され、血管内皮細胞の増殖を誘導、血管透過性の亢進、細胞の遊走を促進し、血管新生、細胞増殖、アポトーシス制御、創傷治癒に関与する。VEGFは生理的に必要で、骨格成長や生体の恒常性に関与する。また、腫瘍や炎症性疾患での血管新生誘導にも関与する。動物実験では、臼歯部喪失や下顎偏位などによる下顎頭の位置変化によって、下顎頭の機械的負荷が増大し、軟骨細胞に VEGF が発現すると報告されている。マウスの膝関節に VEGF を投与することで、変形性膝関節症が誘発されたとの報告がある。また、人間においても顎関節症の顎関節でも VEGF が発現されると報告されている。

本研究では外科的処置で変形性顎関節症を発症させたマウスに対し、顎関節に VEGF を局所投与して、下顎頭の形態や下顎頭軟骨の変化および Modified Mankin Score を用いて変形性顎関節症の進行の程度を観察し、VEGF がマウスの進行に変形性顎関節症に与える影響に関して検討した。

実験動物は雄性マウス (C57BL/6J) 54 匹を使用した。生後 12 週齢マウスを使用して、関節円板切除後に顎関節へ VEGF を局所投与した群 (VEGF+

disc 切除群)、関節円板切除のみを行った関節円板切除群 (disc 切除群)、偽手術群 (sham 群) の3群に分けた。各群 (n=6) のマウスは顎関節手術の術後4、8、16週で安楽死させた。断頭後に頭部を固定・脱灰し、通法通りパラフィン包埋を行い、顎関節部を5 μ mの厚さに薄切し、下顎頭と周囲組織を含めた前頭断のパラフィン組織切片を作製した。組織切片にヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色およびサフラニン O-ファストグリーン染色を行い、顕微鏡で観察し、デジタルカメラで撮影した。

組織形態計測学的観察は、下顎頭の横径は VEGF+disc 切除群と disc 切除群では術後4、8、16週に有意差がみられなかった。VEGF+disc 切除群は sham 群と比較して術後4、8、16週に有意に横径が増加していた。下顎頭の縦径は VEGF+disc 切除群と disc 切除群では術後4、8、16週に有意差がみられなかった。VEGF+disc 切除群は sham 群と比較して術後8週に有意に縦径が増加し、術後4、16週では有意差がみられなかった。下顎頭軟骨層の厚さは VEGF+disc 切除群は disc 切除群と比較して術後16週に有意に軟骨層の厚さが減少し、術後4、8週では有意差はみられなかった。VEGF+disc 切除群は sham 群と比較して術後16週に有意に軟骨層の厚さが減少し、術後4、8週では有意差はみられなかった。

変形性顎関節症の評価は、術後4週では VEGF+disc 切除群と disc 切除群でサフラニン O-ファストグリーンの染色性の低下や、軟骨の中間層に至る裂隙がみられた。Modified Mankin Score による評価では、VEGF+disc

切除群は disc 切除群と比較してサフラニン 0-ファストグリーン染色性の点数が有意に高くなった。術後 8 週では、VEGF+disc 切除群と disc 切除群でサフラニン 0-ファストグリーン染色性の低下や、軟骨の深層に至る裂隙や欠損がみられた。Modified Mankin Score による評価では、VEGF+disc 切除群は disc 切除群と比較してサフラニン 0-ファストグリーン染色性の点数が有意に高くなった。術後 16 週では、VEGF+disc 切除群と disc 切除群でサフラニン 0-ファストグリーン染色性の低下や、軟骨の深層に至る裂隙がみられた。VEGF+disc 切除群では著明な軟骨細胞の減少がみられた。Modified Mankin Score による評価では、VEGF+disc 切除群は disc 切除群と比較して軟骨細胞の減少の点数が有意に高くなった。VEGF+disc 切除群と sham 群との比較では、術後 4、8、16 週の全てでサフラニン 0-ファストグリーン染色性、軟骨細胞の減少、構造、合計点の全ての項目で VEGF+disc 切除群が有意に高得点となった。

本研究では VEGF が下顎頭軟骨のプロテオグリカンを破壊し、軟骨細胞数を減少させることによって、軟骨破壊を進行させたため、VEGF+disc 切除群は disc 切除群より変形性顎関節症が進行していたと考えられた。

本論文において、VEGF が変形性顎関節症の進行に影響する可能性が示唆されたことは、変形性顎関節症の病態解明や抗 VEGF 抗体の開発に重要な知見を有している。よって、本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。