

様式 8

論 文 内 容 要 旨

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

(Smad3の欠損はS1P/S1P₃シグナル経路を介して下顎頭軟骨変性を生じる)

著 者 森浩喜

内容要旨

【目的】

TGF- β シグナリングの主要なシグナル伝達因子である Smad3 の変形性顎関節症 (TMJ-OA) 病態における役割を解析することを目的として、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と、軟骨細胞の遊走能調節、活性化や維持に重要な役割を果たす脂質メディエーターの一つである、スフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) とその受容体 (S1PR) による S1P/S1PR シグナルと TGF- β /Smad3 シグナル間のクロストークを介した軟骨細胞の維持機構について検索した。

【方法】

Smad3^{-/-}マウス (n=5) を用い、下顎頭のマイクロ CT 撮影・解析およびトルイジンブルーやサフラニン 0 染色などの病理組織学的検討と、軟骨破壊のマーカーであるマトリクスメタロプロテアーゼ (MMP-9、-13) や、軟骨マーカー (Aggrecan、Col2a1)、アポトーシス分子である Caspase-3、-9 や S1P 受容体などの発現状況について各種免疫組織化学解析あるいは遺伝子発現解析を行い、対照マウスと比較検討した。さらにマウス下顎頭より分離培養した、マウス下顎頭由来軟骨細胞や軟骨細胞株 ATDC5 細胞に対し、Smad3 や S1PR、TGF- β R II の siRNA を用いて遺伝子発現を抑制することにより、細胞遊走能やアポトーシス分子など各種細胞内シグナル伝達に対する影響を詳細に解析した。

【結果および考察】

Smad3^{-/-}下顎頭をマイクロ CT にて解析した結果、下顎頭表面の粗造化と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 0 染色像およびトルイジンブルー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-3、-9 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-9、-13 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*^{-/-}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。S1P 受容体のアンタゴニストである FTY720 や S1P₃ 受容体アンタゴニストのスラミンで前処理を行うと細胞遊走は抑制された。

【結論】

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。