

論文の内容の要旨

氏名：山田 久 弥

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：*In vivo* micro-CT によるリウマチ性関節炎モデルマウスの下顎頭の観察

関節リウマチ（RA）は生体内の免疫反応が、過剰に誘発されることで発症する自己免疫疾患で、主に関節痛や関節変形が症状として認められる代表的な膠原病の一つである。

顎顔面領域では、顎関節における RA が注目されており、成人 RA 患者の 50% 以上において、顎関節の腫脹、疼痛、顎運動障害、下顎頭の変形といった臨床症状が認められる。RA 患者における顎関節 X 線所見では、発病の早期においては骨吸収像を認めないが、病状が進行すると骨吸収を伴う X 線透過像が認められるとされている。しかし、RA 患者の顎関節形態変化について詳細な検討は十分に行われてはおらず不明な点も多い。そこで本研究では、*In vivo* micro-CT 装置 R_mCT（micro-CT；リガク）を使用して、リウマチ性関節炎モデルマウス（SKG マウス；日本クレア）における下顎頭形態変化について観察を行った。

実験動物には、8 週齢の SKG マウス 38 匹（オス：17 匹、メス：21 匹）を用い、76 関節についての観察を行った。この実験動物のうち 21 匹（オス：9 匹、メス：12 匹）には、リウマチ性関節炎の発症を促進する物質として知られているムコ多糖である β グルカンのラミナリン 30 mg を腹腔内投与し、ラミナリン投与群とした。残りの 17 匹（オス：8 匹、メス：9 匹）には同量の生理食塩水を腹腔内投与し、非投与群とした。これらマウスを 48 週齢まで飼育した後、安楽死させた後検体を作成した。この検体を用いて SKG マウス 38 匹の全 76 顎関節について micro-CT 撮影を行った。micro-CT の画像上において、下顎頭形態変化がスムーズな形態を示すものを“非変化”とし、下顎頭が粗造な外形を呈するものを“変化”と判定した。また飼育終了時に全マウス 38 匹についてリウマチ症状の評価であるリウマチスコアを記録した。リウマチスコアは、掌部に腫脹が認められないものを 0、前肢指および後肢指に腫脹が認められるものを指 1 本につき 0.1、手根骨部および足根骨部にくびれが無くなる程度の中等度の腫脹が認められるものを 1 ヶ所につき 0.5、手根骨部および足根骨部に重度の腫脹が認められるものを 1 ヶ所につき 1.0 とした。

撮影した CT 画像の観察結果において、SKG マウスの下顎頭形態変化としては全 76 関節中 49 関節（64.5%）において変化が認められた。性別による比較では、オス 79.4%、メス 52.4%で下顎頭形態変化が認められ、変化の頻度はオスが有意に高かった。ラミナリン投与の影響については、ラミナリン投与群では 64.3%、非投与群では 64.7%に変化が見られたが、有意差は認められなかった。

リウマチスコアについては、性別の比較では、オスが平均値 2.22、メスが平均値 1.97 であり、有意差は認められなかった。ラミナリン投与の影響については、ラミナリン投与群では平均値 2.57、非投与群では平均値 1.48 となり、ラミナリン投与群において有意に高値を示していた。また下顎頭形態変化とリウマチスコアの関係では、下顎頭形態変化群ではリウマチスコア平均値は 2.35 であり、非変化群のリウマチスコア平均値 1.44 と比較して有意差を認めた。

通常食で 48 週齢まで飼育した SKG マウスを使用した本研究では、micro-CT による下顎頭形態の観察において、64.5%で形態変化が認められた。臨床では、RA による顎関節の形態変化は最後に影響を受ける関節の一つと報告されている。我々の結果は SKG マウスにおいても同様に、顎関節部の発症には時間がかかることを示唆している。性別による SKG マウスの他部位の関節炎の報告では、メスの方が高い傾向を示している。しかし、本研究の下顎頭形態変化の発生率は、オスの方が有意に高い傾向を示した。これは、顎関節では、関節円板の存在など他部位の関節と異なる構造であり、骨質の違いおよび女性ホルモンの影響も異なる事などにより、このような傾向になったと考えられた。また今回の結果では、リウマチスコアはラミナリン投与群の方が有意に高かったが、下顎頭形態変化の頻度については、ラミナリン投与によって違いは認められなかった。したがって、48 週齢でラミナリン投与は SKG マウスの四肢の関節に炎症を誘発するが、下顎頭形態には影響が少ないと考えられた。下顎頭変化とリウマチスコアでは、下顎頭変化群のリウマチスコア平均値は、非変化群の平均値よりも有意に高い傾向を示した。これにより、今回確認された下顎頭形態変化と四肢の腫脹との関連性が示唆された。

以上の観察結果より、SKG マウスにおいては、下顎頭において形態変化が認められ、その変形はリウマチスコアと関連することが示された。