

2026 年 7 月 10 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

顎の関節の軟骨が壊れやすい仕組みを解明

—抗酸化の司令塔「Nrf2」を抑える後天的な目印を発見—

【発表のポイント】

- 酸化ストレス^(注1)から細胞を守る抗酸化応答の司令塔である Nrf2^(注2)という遺伝子の働きが、顎の関節（顎関節^(注3)）の軟骨（下顎頭軟骨^(注4)）では大きく抑えられていることを、マウスを用いて明らかにしました。
- この抑制は、Nrf2 遺伝子の“スイッチ”部分に DNA メチル化^(注5)という後天的な化学修飾（エピゲノム変化）が関連した結果、顎関節の軟骨では抗酸化を担う酵素が少なく、DNA の酸化ダメージ^(注6)が多い状態にあることを確認しました。
- 顎関節症をはじめとする、かむ力による軟骨のトラブルに対して、このエピゲノム変化を標的とした新しい予防・治療法につながる可能性を示す成果です。

【概要】

私たちが食べ物をかむとき、顎の関節には繰り返し大きな力がかかります。顎の関節をつくる軟骨（下顎頭軟骨、MCC）は、膝など体を支える関節の軟骨に比べて、こうした力による変性（すり減り・破壊）が起こりやすいことが知られていましたが、その分子メカニズムは不明でした。

東北大学病院矯正歯科の菅崎弘幸講師らの研究グループは、鶴見大学との共同研究により、マウスの顎関節の軟骨では、酸化ストレスから細胞を守る“司令塔”である Nrf2 という遺伝子の働きが著しく抑えられていることを発見しました。さらに、この抑制が Nrf2 遺伝子の“スイッチ”部分（プロモーター領域）において後天的な化学修飾（DNA メチル化）と関連していることを示しました。本成果は、顎関節症などの治療に向けた新しい手がかりとなることが期待されます。

本研究の成果は、2026 年 7 月 6 日に国際学術誌 Antioxidants に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

顎関節は咀嚼・発語・嚥下など重要な機能を担う関節であり、下顎頭軟骨（MCC）はその構成組織です。MCC は長期的な圧縮力の負荷によって成長障害を生じやすいことが臨床的・実験的に示されており、下顎前突症（受け口）治療のためのオトガイ帽（チンキャップ）装置による治療効果はこの性質を利用したものです。

一方、荷重・衝撃を受ける膝関節の脛骨関節軟骨（TAC^{（注7）}）は長期的な圧縮力に対して高い耐性を示します。MCC がⅡ型コラーゲンやプロテオグリカン豊富に含み、軟骨細胞の増殖能も高いにもかかわらず力学的ストレスに脆弱であることは、古くから注目されてきたパラドックスです。

軟骨は血管がなく酸素の少ない環境にあるため、活性酸素種（ROS）による酸化ストレスに弱く、酸化ストレスは軟骨の変性や変形性関節症の主要原因とされています。細胞はこれに対抗するため、Nrf2 という転写因子を中心とした抗酸化のしくみを持っています。

Nrf2 の働きは、DNA の配列を変えずに遺伝子の働きを調節する「エピゲノム」（DNA メチル化など）によっても制御されます。しかし、下顎頭軟骨と脛骨関節軟骨とで、この Nrf2 のエピゲノム制御に違いがあり、それが力の強さの差につながっているのかは明らかではありませんでした。

今回の取り組み

東北大学病院矯正歯科の菅崎弘幸（かんざき ひろゆき）講師らの研究グループは、マウスの下顎頭軟骨と脛骨関節軟骨を、目的の組織だけを正確に切り出すレーザーマイクロダイセクション^{（注8）}で採取し、遺伝子・タンパク質の発現量と、Nrf2 遺伝子の DNA メチル化の程度を詳しく比較しました。

その結果、下顎頭軟骨の Nrf2 は、脛骨関節軟骨に比べて遺伝子（mRNA）レベルで約 10 分の 1、タンパク質レベルで約 20 分の 1（約 5%）にまで低下していました。Nrf2 が制御する抗酸化酵素（NQO1、G6PD、HO-1 など）も同様に低下していました。

一方、DNA の酸化的な傷の指標である 8-OHdG は、下顎頭軟骨で有意に多く検出されました（陽性領域の割合は下顎頭軟骨 20.0%に対し脛骨関節軟骨 10.7%）。

さらに、Nrf2 遺伝子のスイッチ部分（プロモーター領域）の DNA メチル化を 2 つの独立した手法で調べたところ、下顎頭軟骨で明らかに高いことがわかりました。以上から、下顎頭軟骨では Nrf2 の働きが後天的に抑えられ、抗酸化力が低く、酸化ダメージを受けやすい状態にあることが示されました。

今後の展開

本研究はマウスを用いて両者の“関連”を示したものであり、DNA メチル化が Nrf2 の抑制を引き起こす直接の原因であることを証明するには、ゲノム編集技術などを用いて狙った部位だけのメチル化を取り除く実験が必要です。

顎関節症は多くの人を経験する身近な疾患です。エピゲノムの変化は元に戻すことができるため、Nrf2 のメチル化を標的とした新しい予防・治療戦略の開発につながる可能性があります。

また、同様のしくみは顎関節だけでなく、加齢に伴う膝などの変形性関節症にも関わる可能性があり、幅広い軟骨疾患の理解と治療への波及が期待されます。

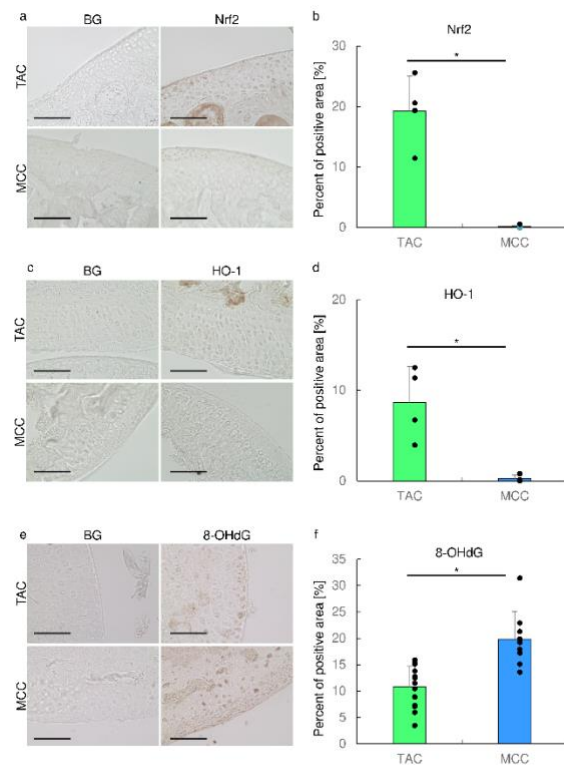


図 1. 下顎頭軟骨（顎関節：MCC）と脛骨関節軟骨（TAC）における Nrf2 および抗酸化酵素の発現の比較。下顎頭軟骨では Nrf2 とその下流の抗酸化酵素の発現が著しく低い。またその結果として酸化ストレスマーカーである 8-OHdG の染色強度は高い。

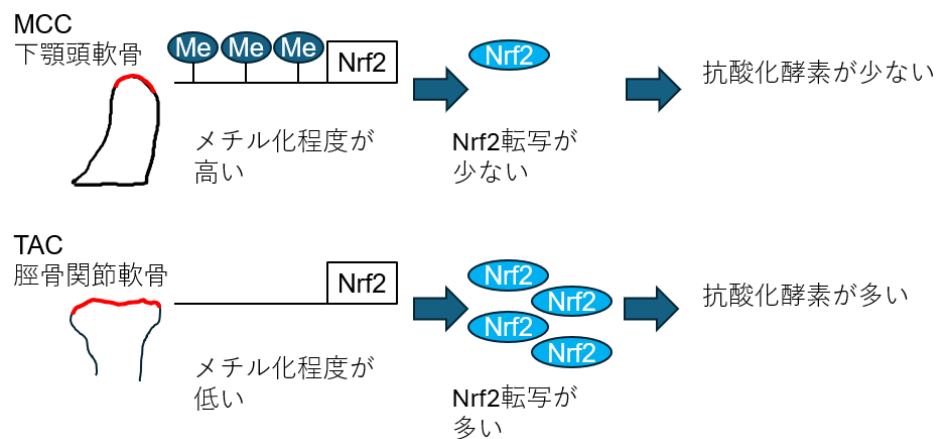


図 2. 本研究が提唱するしくみの模式図。下顎頭軟骨では Nrf2 プロモーターの高メチル化により Nrf2 の働きが低下し、抗酸化酵素が減少して酸化ダメージを受けやすくなる。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業（JSPS 科研費 JP22K10256、JP22K10257、JP22K10281、JP21K10197、JP21K10199、JP23K09427、JP21K21026）の支援を受けて行われました。

本論文は『東北大学 2026 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、Open Access となっています。

【用語説明】

- 注1. 酸化ストレス：活性酸素種（ROS）が過剰になり、細胞のタンパク質・脂質・DNA を傷つける状態。
- 注2. Nrf2：抗酸化や解毒に関わる多数の遺伝子の働きをまとめて制御する転写因子。抗酸化応答の“司令塔”にあたる。
- 注3. 顎関節：下顎の骨と頭蓋骨をつなぐ関節で、口の開閉やかむ運動を担う。
- 注4. 下顎頭軟骨：顎関節を構成する下顎骨の先端（下顎頭）を覆う軟骨。
- 注5. DNA メチル化：DNA の特定部位にメチル基が付く化学修飾。遺伝子の配列を変えずにその働きを抑える「エピゲノム」制御の代表例。
- 注6. DNA の酸化ダメージ（8-OHdG）：DNA が酸化的に傷ついた際に生じる物質で、酸化ストレスや DNA 損傷の程度を示す指標。
- 注7. 脛骨関節軟骨（TAC）：膝関節など、体重を支える関節を構成する軟骨。本研究では比較対象とした。
- 注8. レーザーマイクロダイセクション：顕微鏡下で目的の組織だけをレーザーで切り出して回収する技術。

【論文情報】

タイトル : Promoter hypermethylation is associated with reduced Nrf2 and antioxidant enzyme expression in mandibular condylar cartilage in mice
マウス下顎頭軟骨におけるプロモーターの高メチル化は Nrf2 および抗酸化酵素の発現低下と関連する

著者 : Hisano Ujiie, Hiroyuki Kanzaki*, Mao Katayama, Tomomi Ida, Syunnosuke Tohyama, Miho Shimoyama, Yuta Katsumata, Chihiro Arai, Misao Ishikawa, Hiroshi Tomonari

*責任著者 : 東北大学病院矯正歯科 講師 菅崎弘幸 (かんざき ひろゆき)

掲載誌 : Antioxidants (MDPI)

DOI : 10.3390/antiox15070854

URL : <https://www.mdpi.com/2076-3921/15/7/854>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学病院

矯正歯科

講師 菅崎 弘幸 (かんざき ひろゆき)

TEL: 022-717-8374

Email: Hiroyuki.kanzaki.a8@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学病院広報室

TEL: 022-717-8032

Email: press.med@grp.tohoku.ac.jp