

平成 30 年 5 月 29 日現在

機関番号：47131

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11187

研究課題名(和文) SDF-1による咬合性外傷抵抗性の顎骨骨質維持作用の探索

研究課題名(英文) The role of SDF-1 in occlusal trauma-resistant maintenance of jaw bone quality

研究代表者

後藤 加寿子 (KAZUKO, GOTO-T)

福岡医療短期大学・その他部局等・准教授

研究者番号：60389418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：咬合性メカニカルストレス(MS)で誘発されるケモカインと骨質維持の関係解明のため、過剰ストレス防御反応としてのケモカイン産生や局在変化について検討した。ヒト歯根膜細胞へ間欠的伸展刺激を与えた結果、SDF-1は2日目で減少、*in vitro*咬合性外傷モデルマウス歯根膜細胞を用いた結果ではMS依存性に3日目以降増加した。*in vivo*ではMSにより根分岐部歯根膜周囲組織のSDF-1の発現、CXCR4の骨髄・歯髄組織での発現が認められ、4日目で一過性に増大した。過剰なMSにより歯根膜組織からSDF-1が分泌され、CXCR4に結合することが骨芽細胞の維持や誘導に重要な働きを担っていると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Mechanical stress (MS) during hyperocclusion has been shown to result in disappearance of the alveolar hard line, enlargement of including bone resorption and tooth loss, leading to occlusal traumatism. We examined the expression and localization of force-defensive chemokines in periodontal ligament (PDL) tissues using *in vivo* and *in vitro* hyperocclusion models. The MS in human PDL cells gradually decreased SDF-1 gene, a self-renewal chemokine of stem cells, on day2 using DNA microarray. *In vitro* hyperocclusal model, the expression of SDF-1 was significantly upregulated day 3 after MS in periodontal tissues. The MS induced the expression of SDF-1 in the root branch in PDL and CXCR4 in dental pulp and bone marrow on day 4 using *in vivo* hyperocclusal model mice. The results suggest that the MS-induced SDF-1 in PDL cells bound to CXCR4 in bone marrow cells, resulting in self-renewal in osteogenesis to hyperocclusal MS.

研究分野：医歯薬学

キーワード：咬合力 SDF-1 顎骨 骨質 コラーゲン

## 1. 研究開始当初の背景

補綴歯科治療は、歯や顎の欠損を補うことで、硬いものを食べられるように機能回復を行い、食事の制約をなくし社会的な生活活動を取り戻す役割を果たす。補綴歯科治療で口腔内に修復した歯科補綴物の維持管理のためには歯槽骨の骨質と咬合力コントロールの両方の維持が必須である。我々は過剰な咬合力により誘発される咬合性外傷時の歯槽骨吸収におけるケモカインの役割を明らかにしてきた。歯槽骨の骨量、骨質及びリモデリングは破骨細胞による骨吸収、骨芽細胞による骨形成さらに骨細胞を介したこれらの調節により維持されている。しかしながら、この過剰咬合時のメカニカルストレスによる骨形成への効果及び骨芽細胞への調節に関しては全く明らかでない。

## 2. 研究の目的

咬合力のバランス、過剰な咬合力では咬合性外傷が誘発され、健全な歯周組織においては動揺度の増加を招くものの付着組織の消失は引き起こさない。しかしながら、炎症を起こした歯周組織では咬合性外傷は根尖側方向により深く早く炎症が拡大し、より多くの歯槽骨を吸

収・消失させる。これまでに歯槽骨吸収の過程において、破骨細胞分化必須因子 RANKL 以外にいくつかの骨リモデリング関連ケモカイン MCP-1(CCL2)、MIP-1a (CCL3)、RANTES(CCL5)、SDF-1(CXCL12)が RT-PCR 法による検出され、これらケモカインが矯正力による歯牙の移動に関与する可能性が報告されている (Garlet TP *et al.*; 2008, Andrade I Jr *et al.*; 2007, Maeda A *et al.*; 2007)。矯正力による歯牙の移動に関与する可能性が報告されているケモカインの中で、SDF-1 (stromal cell-derived factor 1) は、骨髄の造血幹細胞数の維持に必須であり、血液幹細胞に対する遊走作用を持つことが知られている。この SDF-1 は Gタンパク質共役受容体 (GPCR) であるケモカイン受容体 CXCR4 のリガンドであり、このリガンド 受容体複合体は、発生、白血球遊走、および転移に重要な役割を果たすことも知られている。さらに、SDF-1 をラット頭蓋骨欠損モデルへ局所投与すると新生骨の形成を促進するという報告や、最近では SDF-1 と BMP-2 が骨形成を誘導するという報告がある。そこで本研究は、この SDF-1 が咬合性外傷時のメカニカルストレスによる歯槽骨吸収にどの様に関与するか、また過剰咬合時の歯槽骨リモデリング及びその後の骨量・骨質の回復や維持に関わっているの

かを詳細に解明していくことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 1. In vivo 咬合性外傷モデル

齧歯類の上顎大白歯咬合面にワイヤーを接着し、早期接触による咬合性外傷モデルを作製した。中でも顎骨の形態および免疫染色に関しては顎骨リモデリングに関連する調節因子を探索した。

#### 2. In vitro 咬合性外傷モデル

マウス抜去歯より単離した歯根膜細胞に過剰な進展機械的刺激を与えた in vitro モデルを用いて、in vivo 咬合性外傷モデルマウスで明らかになった顎骨リモデリングに関連する調節因子の発現と変化及びこの下流シグナルについて解析した。

さらに加齢と骨質の変化を観察する目的で、マウス抜去歯より単離した歯根膜細胞に過剰な進展機械的刺激を与えた in vitro モデルを用いて、顎骨リモデリングに関連する調節因子の加齢による変化について解析した。

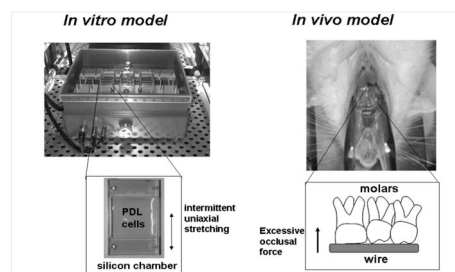


図1. 咬合性外傷モデル装置図

### 4. 研究成果

(1) 咬合性外傷モデルマウスを用いた解析

咬合性外傷モデルマウス下顎第一臼歯分岐部における SDF-1 と CXCR4 (SDF-1 受容体) 発現の経時的变化においては、6 週齢では 4 日目で、30 週齢では 2 日目で発現が一過性に増大した(図 1)。

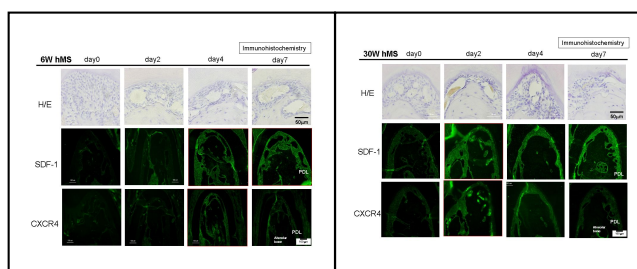


図2 6週齢と30週齢マウスにおける SDF-1 と CXCR4 の発現の変化

(2) マウス歯根膜細胞の伸展刺激による解析

間欠的メカニカルストレス (iMS)

による歯根膜細胞における SDF-1 mRNA 発現量の時間的変化においては、6 週齢ではメカニカルストレス依存性に認められた。一方、30 週齢では 2 日目以降減少した。間欠的メカニカルストレス (iMS) による歯根膜細胞における SDF-1 のタンパク発現量の時間的変化においては刺激時間依存性に増加が認められ、3 日目以降にわずかに発現が増加した。間欠的メカニカルストレス (iMS) による歯根膜細胞における SDF-1 の発現量の時間的変化においては 6 週齢において刺激時間依存性に増加が認められた。

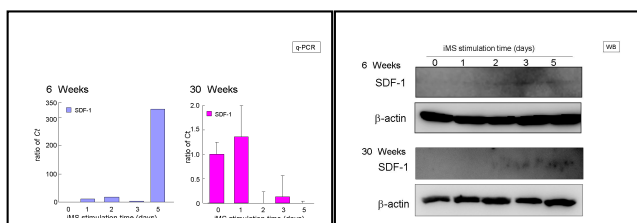


図3 iMSによる6週齢と30週齢マウス由来の歯根膜細胞における SDF-1 の発現の変化

以上のことより、メカニカルストレスによって歯根膜細胞から SDF-1 が分泌され、これが間葉系幹細胞の受容体 CXCR4 に結合することが骨芽細胞の維持や誘導において重要な働きを担っていると示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Tsuzuki T, Kajiya H, T-Goto K, Tsutsumi T, Nemoto T, Okabe K, Takahashi Y. Hyperocclusion stimulates the expression of collagen type XII in periodontal ligament. *Arch Oral Biol* 66:86-91(2016) (査読有)

〔学会発表〕(計6件)

都築 尊、鍛冶屋 浩、後藤 加寿子、堤 貴司、岡部 幸司

歯根膜組織の線維結合型コラーゲンXII発現の減少が咬合性メカニカルストレスに対する抵抗性を減弱させる

第34回 日本骨代謝学会学術集会、2016年7月20日~7月23日、大阪国際会議場

後藤 加寿子、鍛冶屋 浩、堤 貴司、岡部 幸司

咬合性外傷時の歯周組織における幹細胞関連ケモカイン SDF-1 と CXCR4 の発現相関

第58回 歯科基礎医学会学術大会、2016年8月24日~8月26日、札幌コンベンションセンター

後藤 加寿子、都築 尊、堤 貴司、佐藤 博信

メカニカルストレスにおける幹細胞関連ケモカイン SDF-1 と CXCR4 の発現相関

第126回 日本補綴歯科学会学術大会、2017年6月30日~7月2日、パシフィコ横浜

都築 尊、後藤 加寿子、堤 貴司、新郷 由紀子、中四良、高橋裕

歯根膜組織の線維結合型コラーゲン発現の減少がメカニカルストレス感受性に及ぼす影響

第 126 回 日本補綴歯科学会学術大会、2017  
年 6 月 30 日～7 月 2 日、パシフィコ横浜

堤 貴司、都築 尊、後藤 加寿子、池浦  
政裕、勝俣 辰也、高橋裕

マイクロ CT を用いた咬合性外傷モデルに  
おける歯槽骨吸収量の定量的解析

日本歯科補綴学会九州支部学術大会、2017 年  
8 月 27 日、鹿児島大学

堤 貴司、後藤 加寿子、鍛冶屋 浩、岡  
部 幸司

プラットフォームスイッチングインプラントモ  
デルにおける type-XII コラーゲンの動態

第 59 回 歯科基礎医学会学術大会、2017 年 9  
月 16 日～9 月 18 日、松本歯科大学

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 加寿子 (GOTO-T KAZUK  
O)

福岡医療短期大学・歯科衛生学科・准教授

研究者番号：60389418

(2) 研究分担者

都築 尊 (TSUZUKI TAKAS  
HI)

福岡歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：70330967