

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11943

研究課題名(和文) 歯根吸収発症における細胞内小器官分解機構を有する12/15-LOXの関与

研究課題名(英文) Involvement of 12 / 15-LOX with intracellular organelle degradation mechanism in root resorption

研究代表者

佛坂 斉社 (HOTOKEZAKA, Hitoshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授

研究者番号：90199513

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)：ラットの上顎第1臼歯-前歯間にクローズドコイルスプリングを装着し、上顎第1臼歯を近心に牽引した。12/15-LOXの阻害剤(バイカレイン)を毎日腹腔内に投与して、14日後に、上顎第1臼歯を摘出し、走査型電子顕微鏡(SEM)にて歯根吸収面積を、走査型レーザー顕微鏡(SLM)にて歯根吸収深さを測定し、歯根吸収体積を算出した。その結果、コントロールで $7.7 \pm 4.8 \times 10(7) \mu\text{m}(3)$ であったのに対し、12/15-LOX阻害剤投与群では $2.2 \pm 0.8 \times 10(7) \mu\text{m}(3)$ であった。両群の間に有意差を認めた($p < 0.01$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

矯正歯科治療の需要は年々高まっているが、矯正歯科治療の重大な副作用として歯根吸収が問題で早期の解決が求められている課題である。近年、歯根吸収発症の過程に、歯根膜組織の硝子様変性や炎症が深く関与している可能性が明らかになってきたが、歯根吸収の予防薬は未だ開発されていない。我々は、アラキドン酸代謝酵素である12/15-リポキナーゼ(12/15-LOX)が歯根膜の炎症反応を誘導する働きがある事に注目し、12/15-LOX歯根吸収の発症に関わると考え、その阻害剤を用いて予防薬の開発を試みた。

研究成果の概要(英文)：A closed coil spring was attached between the maxillary first molar and the incisors of the rat, and the maxillary first molar was moved mesially. A 12 / 15-LOX inhibitor (baicalein) was intraperitoneally administered daily. On day 14, the tooth was extracted, and the tooth root absorption area was measured with a scanning electron microscope (SEM). The root absorption depth was measured with a scanning laser microscope (SLM), and the root absorption volume was calculated. As a result, it was $7.7 \pm 4.8 \times 10(7) \mu\text{m}(3)$ in the control, while it was $2.2 \pm 0.8 \times 10(7) \mu\text{m}(3)$ in the 12 / 15-LOX inhibitor administration group. There was a significant difference between the two groups ($p < 0.01$).

研究分野：歯科矯正学

キーワード：orthodontic root resorption 12/15-LOX lipoygenase

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯並びに対する関心が増していることを反映して、矯正歯科治療は年々増加傾向にある。その一方で、重大な副作用に歯根吸収がある。歯根が短くなると歯を喪失するリスクは高まり、予後が不安視されるケースもある。歯根吸収は自然治癒することはない。そのような理由から、歯根吸収の予防対策に関する研究が広い範囲で行われている。

一般に、歯根吸収は次の様な過程で進行すると言われている。(1)圧迫側の歯根膜組織が血行障害や低酸素分圧環境になり、硝子様変性が出現する。その後、(2)硝子様変性帯に近接した領域に炎症性サイトカインやマクロファージ細胞が出現し、(3)破骨・破歯細胞により骨吸収や歯根吸収が起こる、という過程である。歯根吸収が硝子様変性の出現した場所に生ずる事から、硝子様変性は歯根吸収を誘導する因子である可能性が示唆されている。しかしながら硝子様変性の成因についての詳細は不明である。

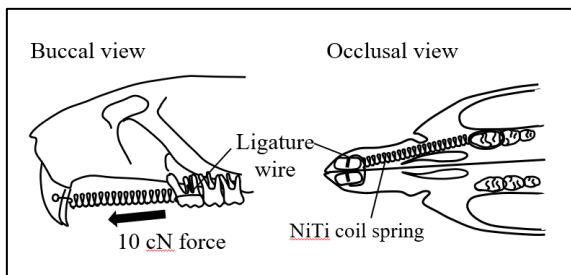
12/15 リポキシゲナーゼ(12/15-LOX)は、アラキドン酸から 12-HETE や 15-HETE を産生する段階を触媒する酵素であり、最初は白血球から単離されたが、現在その発現は、血管、脳、腎臓および心臓など比較的広く分布していることが報告されている。12/15-LOX は、アラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝経路の一部として局所の炎症反応にも関与しているが、その他に特有な働きとして、細胞内小器官分解を介した細胞の無構造化への関与について以下の事が明らかになっている。12/15-LOX 阻害剤であるバイカレインは抗炎症的に作用することが知られている。歯根吸収は矯正力による局所の炎症により、硬組織吸収性の多角細胞である破歯細胞といわれる破骨細胞に類似した細胞が出現することによって引き起こされることから、12/15-LOX 阻害剤であるバイカレインが歯根吸収に作用することを想起した。

2. 研究の目的

研究代表者は 12/15-LOX 阻害剤であるバイカレインが歯根吸収に抑制的に働くことを期待して研究を開始した。

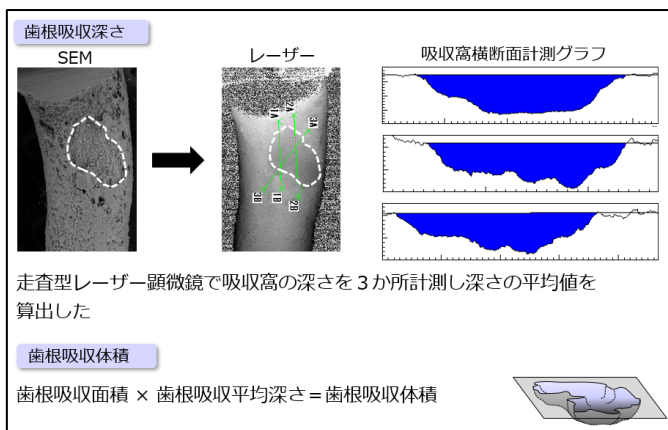
3. 研究の方法

32匹の10週齢Wistar系ラット（オス）を用いて実験を行った。下図のように矯正装置を装着し、25gの力で上顎第一臼歯を近心に動かした。バイカレインを0.5mlのDMSOに溶解し30mg/kg量を毎日腹腔内投与した。対称群は等量のDMSOを投与した。

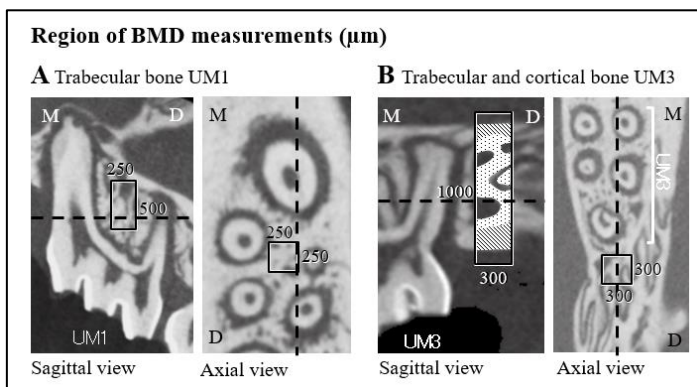


歯の移動量は μ CTで長さや角度の計測をおこなった。

歯根吸収量は下図のように歯根を走査レーザー顕微鏡で計測して面積と体積を測定した。

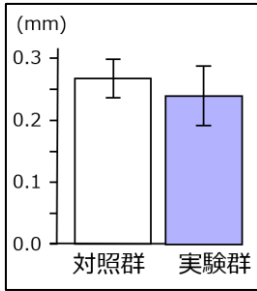


また、骨形態計測は下図のように上顎第一臼歯歯槽中隔中央部と第三臼歯遠心歯槽骨を計測した。

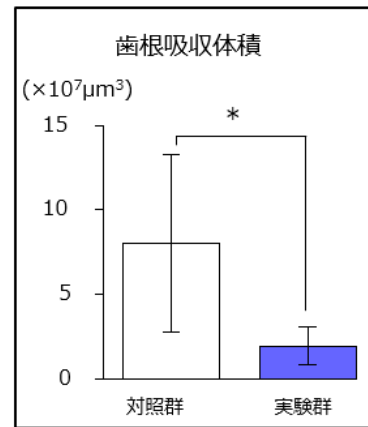
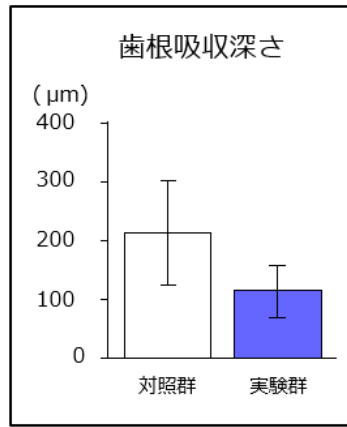
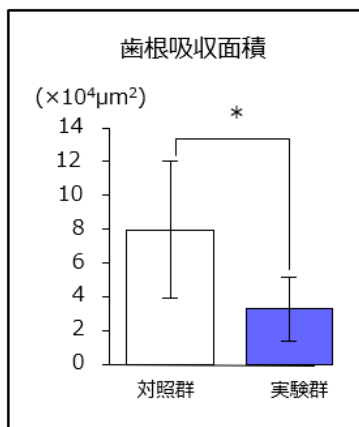


4. 研究成果

歯の移動距離は対照群で、 $0.26 \pm 0.3 \text{ mm}$ で、実験群においては $0.24 \pm 0.5 \text{ mm}$ で 12/15-LOX 阻害剤によりやや減少した（下図）。しかしながら統計的な有意差は認めなかった。

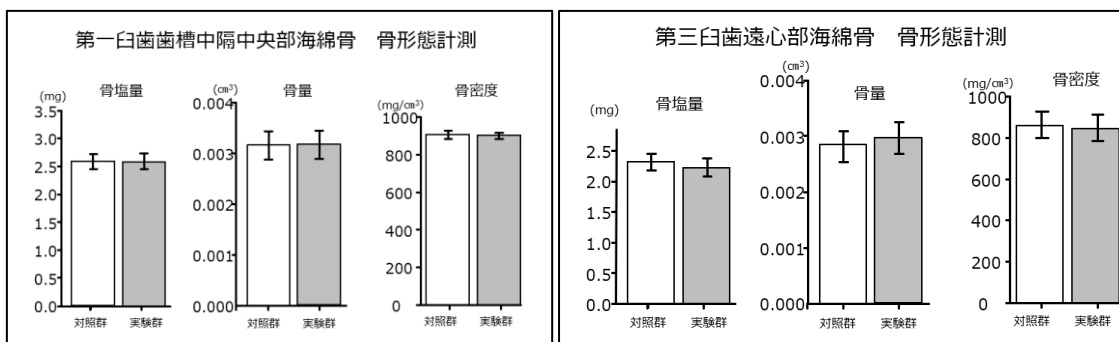


一方で、歯根吸収面積において対照群では $8.0 \pm 3.9 \times 10(4) \mu\text{m}^2$ で実験群では $2.7 \pm 1.1 \mu\text{m} \times 10(4) \mu\text{m}^2$ であった。歯根吸収深さは、対照群では $207 \pm 96 \mu\text{m}$ で実験群では $107 \pm 36 \mu\text{m}$ であった。歯根吸収体積の計測結果、対照群で $7.7 \pm 4.8 \mu\text{m} \times 10(7) \mu\text{m}^3$ で実験群では $2.2 \pm 0.8 \mu\text{m} \times 10(7) \mu\text{m}^3$ で、全ての全ての項目で実験群において減少した（下図）。



続いて、骨形態計測値の結果を下図に示す。実験開始後14日の歯槽骨の結果である。

第一臼歯歯槽中隔中央部海綿骨の骨塩量は、対称群で 2.6 ± 0.9 mg で、実験群で 2.5 ± 0.9 mgであった。骨量は対称群で 0.032 ± 0.002 cm^3 で、実験群で 0.033 ± 0.002 cm^3 であった。また骨密度は対称群で 956 ± 52 mg/cm^3 で実験群で 948 ± 32 mg/cm^3 で、二群間で有意差を認めなかった。第三臼歯遠心部海綿骨においても同様な傾向で、二群間で有意差を認めなかった（下図）。



このことは2週間の実験期間において、12/15-LOX阻害剤は歯槽骨の骨代謝に直接作用しないことを示唆している。

[結論] 12/15-LOX阻害剤により、歯の移動と歯根吸収が減少したが、歯根吸収がより顕著に抑制された。歯根吸収の予防薬を開発するための知見を得ることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 有園ケイラ, 佛坂齊社, 森田幸子, 吉見知子, 上田悠依華, 吉見圭子, 吉田教明
2. 発表標題 咬合力低下が歯の移動量に与える影響 - ラット実験モデル -
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuya Nakamura, Hitoshi Hotokezaka, Yuka Hotokezaka, Takako Tajima, Ueda Yuika, Noriaki Yoshida
2. 発表標題 THRESHOLD OF THE COMPRESSION OF PERIODONTAL SPACE WHICH INDUCES ORTHODONTICALLY INDUCED ROOT RESORPTION
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuika Ueda, Hitoshi Hotokezaka, Toshihiro Miyazaki, Takeshi Moriishi, Keira Arizono, Noriaki Yoshida
2. 発表標題 EFFECT OF LITHIUM ON ORTHODONTICALLY INDUCED ROOT RESORPTION AND THE SURROUNDING TISSUE IN THE RATS
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森田 幸子 (MORITA Yukiko) (00631574)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教 (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坂井 詠子 (SAKAI Eiko) (10176612)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・助教 (17301)	
研究分担者	根本 孝幸 (MEMOTO Takayuki) (90164665)	長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・教授 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関