

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09591

研究課題名(和文)セメント細胞と骨細胞を標的とする共通因子の新規歯周組織再生療法への応用

研究課題名(英文)Application of common factors targeting cementocytes and osteocytes to periodontal tissue regeneration

研究代表者

吉永 泰周 (Yoshinaga, Yasunori)

福岡歯科大学・口腔歯学部・准教授

研究者番号：60452869

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ラットを用いた咬合性外傷モデル(対合歯過高)にて実験を行い、作成した組織標本を用いて病理組織学的変化を評価するためにHE染色やTRAP染色を行い、スクレロスタチンの発現の分布については免疫組織学的染色を用いて検討を行った。

咬合性外傷モデルラットの組織標本では、根分岐部に近接する歯槽骨に硝子様変性を伴う強い吸収が認められ、さらに多数の破骨細胞の出現が認められた。更に同標本にてスクレロスタチンの発現を確認したところ咬合性外傷による骨吸収にスクレロスタチンが関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

セメント質がリモデリング耐性で動的リモデリングを受けないため、再生が難しいと考えられていたからであるが、セメント質は生涯に渡って添加され続けることを考えると、骨細胞において明らかになりつつあるメカノセンサーとしての骨形成制御メカニズムを応用して、類似した細胞であるセメント細胞によるセメント質添加メカニズムを解明すれば、セメント質および骨形成を同時に誘導する共通因子による新規歯周組織再生療法の開発が可能となり、歯周病によって破壊された歯周組織を再生させることにより、歯の喪失を防ぐことができる。

研究成果の概要(英文)：We performed a histopathological evaluation in an experimental occlusal trauma model. Immunohistochemical expression of sclerostin was also assessed.

On day 5, bone resorption was significantly greater compared with the control group. It was suggested that sclerostin is involved in bone resorption.

研究分野：歯周治療学

キーワード：スクレロスタチン セメント質

1. 研究開始当初の背景

歯周組織の再生の難しさの理由のひとつに、組織構造の複雑さがある。歯根表面からセメント質、歯根膜、歯槽骨と3つの異なる組織からなる複雑な構造により歯は支えられている。しかしながら、歯周組織の再生を考えた時に複数の組織を同時に再生する必要があり、これが歯周組織の再生を困難にしている。実際これまでに報告されている再生療法をみると、上皮細胞を排除して結合組織性の付着を誘導する歯根膜の再生に注目した GTR 法や、歯槽骨の再生を主目的とした骨移植など、単独の歯周組織を標的としている。

2つ目には、これまでは歯周組織の中でもリモデリングを行う歯根膜や歯槽骨の再生に注目してきた。しかし、歯根と歯根膜をつなぐ歯周組織であるセメント質の再生については、重要性に反して未解決のままである。セメント質は、歯根膜や歯槽骨とは異なりリモデリングを受けず、構造の特殊性により不明な点も多いため、セメント質の再生を主目的とした再生療法は未だ発表されていない。

2. 研究の目的

骨細胞とセメント細胞が類似した細胞である点に着目した。前述のメカニカルストレスによる骨細胞での発現が確認され、骨代謝への関与が報告されているスクレロスチン、FGF-23、DMP-1、CTGF、ペリオスチンは、セメント細胞やセメント芽細胞における発現やその作用については不明な点も多い。そこでメカノセンサーとしてのセメント細胞の働きを調べるために、動物モデルを用いて各因子について咬合力における発現の変化を調べるとともに、培養研究で、メカニカルストレス及び各因子による刺激のセメント細胞やセメント芽細胞への影響を調べる。最終的には各因子によるセメント質や歯槽骨再生能について動物モデルを用いて評価することで、新規歯周組織再生療法への応用を目的に研究を行った。

3. 研究の方法

1) ラット歯周炎モデルの作製

雄性 SD ラットの顎右側第一臼歯咬合面に 1mm 径のワイヤーを Super-Bond® で接着し、タイ号である下顎第一臼歯に過剰な咬合力を誘導する。接着後 5 日、10 日後に安楽死させ、顎骨のサンプルを摘出する。顎骨サンプルは、4%PFA にて固定後、パラフィン包埋を行い、4µm の連続切片を作製し、HE 染色や破骨細胞のマーカーとなる TRAP 染色により病理組織学的評価を行う。対照群として無処置のラットを使用する。

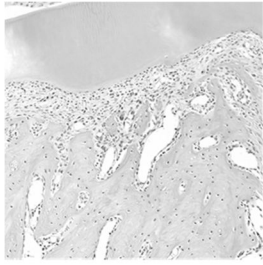
2) 免疫組織化学染色

1) にて作製した連続切片を用いてスクレロスチンに対する抗体を使用し免疫組織化学染色を行い、陽性細胞の分布や数について検索を行う。

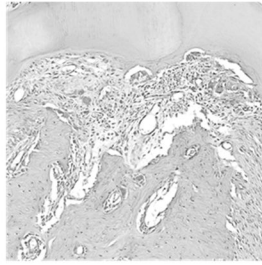
4. 研究成果

1) ラット咬合性外傷モデルの HE 染色像

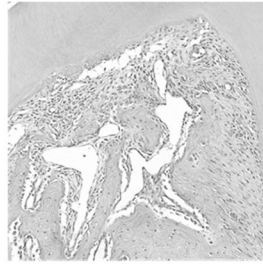
5 日後では歯根膜幅は広くなり、硝子様変性を認めますが、炎症性細胞浸潤は認めませんでした。10 日後は、5 日後と同様に歯根膜幅は広いままですが、硝子様変性は認めませんでした。



無処置



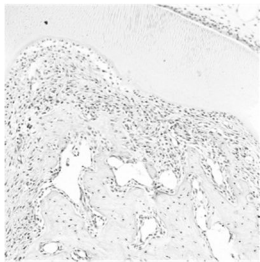
5日後



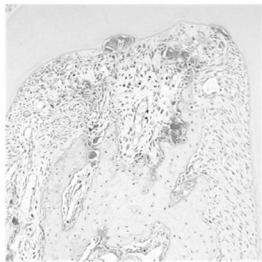
10日後

2) ラット咬合性外傷モデルの TRAP 染色像

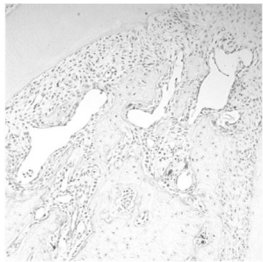
5日後では歯槽骨表面と歯根表面に多数の TRAP 陽性細胞を認めますが、10日後では少量認めるのみでした。



無処置



5日後



10日後

3) ラット咬合性外傷モデルのスクレロスチンの分布

無処置と比べて5日後では、スクレロスチンの発現が減少していた。10日後では5日後と比べると増加している傾向を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Arita Yoichi, Yoshinaga Yasunori, Kaneko Takashi, Kawahara Yuri, Nakamura Keiko, Ohgi Kimiko, Arita Seiichi, Ryu Takanori, Takase Minoru, Sakagami Ryuji	4. 巻 55
2. 論文標題 Glyburide inhibits the bone resorption induced by traumatic occlusion in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 464-471
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jre.12731	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 有田陽一, 吉永泰周, 金子高士, 河原ゆり, 中村恵子, 古賀千尋, 大城希美子, 山本南奈, 廣松亮, 有田晴一, 坂上竜資
2. 発表標題 NLRP3インフラマソームは外傷性咬合による骨吸収に関与する
3. 学会等名 第61回秋季日本歯周病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉永 泰周, 有田 陽一, 金子 高士, 河原 ゆり, 中村 恵子, 古賀 千尋, 有田 晴一, 笠 孝成, 高瀬 稔, 坂上 竜資
2. 発表標題 糖尿病治療薬グリブライドは実験的外傷性咬合による骨吸収を抑制する.
3. 学会等名 第63回秋季日本歯周病学会学術大会
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	金子 高士 (Kaneko Takashi) (10284697)	福岡歯科大学・口腔歯学部・教授 (37114)	

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
---------	---------