

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K09857

研究課題名（和文）分子イメージングを用いて力と骨代謝の関係を究明し矯正力を最適化する

研究課題名（英文）Determine the Relationship between Force and Bone Metabolism to Optimize Corrective Force Using Molecular Imaging

研究代表者

森田 幸子（MORITA, YUKIKO）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・助教

研究者番号：00631574

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）：矯正歯科治療は、矯正力によって生じる歯槽骨の吸収と添加により成り立っており、荷重の繰り返しで治療が進む。最適矯正力とは、歯根や歯周組織への悪影響なく効率的に歯を移動させる矯正力を指すが、未だ臨床的に明確な数値的指標はなく、また生物学的エビデンスも乏しいのが現状である。従来、矯正学的歯の移動時の骨代謝を観察するには、動物生存下での観察は不可能であった。本研究では、これまで静的・定性的にしか判断できなかった矯正力による生体内の変化を、分子イメージング法を用いて分子レベルで可視化し動的・定量的・経時的に捉えることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の特長は、生体内での骨代謝動態を詳細に評価できるSPECTを使用する分子イメージング法を用いて矯正力によって生じる骨代謝を定量することにある。SPECTは従来の検査法よりも空間分解能に優れ3次元的な解析も可能であり、矯正力による骨代謝活性について、より詳細な検討を行うことが可能である。この分子イメージング法を用いた矯正学的歯の移動による生体内での周囲骨の代謝活性を経時的に観察する手法は、国内外を見ても他に例が無く極めて独創的であり、本研究で矯正力による生体内の変化を分子レベルで可視化し動的・定量的・経時的に捉えることに成功したことは大変意義深い。

研究成果の概要（英文）：Orthodontic treatment proceeds by resorption and addition of alveolar bone due to orthodontic forces, and treatment proceeds through repetitive loading. Optimal orthodontic force is the orthodontic force that moves teeth efficiently without adversely affecting the roots and periodontal tissues, but there is no clinically clear numerical index, and biological evidence is lacking. Traditionally, it has been impossible to observe bone metabolism during orthodontic treatment in live animals. In this study, we succeeded in visualizing the in vivo changes caused by orthodontic force, which could only be understood statically and qualitatively, dynamically, quantitatively, and temporally at the molecular level using molecular imaging technology

研究分野：歯科矯正学

キーワード：最適矯正力 分子イメージング SPECT

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

矯正歯科治療は、矯正力によって生じる歯槽骨の吸収と添加により成り立っており、荷重の繰り返して治療が進む。また矯正力の大きさにより歯の移動動態は変化し、一般的に効率的な歯の移動には、弱く持続的な矯正力が有利とされ、強すぎる力は歯根吸収や歯槽骨レベルの低下など周囲組織に不可逆的なダメージを与えられている。最適矯正力とは、歯根や歯周組織への悪影響なく効率的に歯を移動させる矯正力を指すが、未だ臨床的に明確な数値的指標はなく、また生物学的エビデンスも乏しいのが現状である。これを解決するための重大な課題の一つに、生体で骨代謝を計測する方法がこれまで容易でなかったことが挙げられる。従来、矯正学的歯の移動時の骨代謝を観察するには、動物生存下での観察は不可能であった。これまで行われてきた過去の研究は、解剖後に組織切片作成・骨密度計測等を行う、ある一時期の断片的な静態を捉えた評価に過ぎない。本研究で用いる分子イメージング法とは、体内に注入したトレーサー(放射性同位元素)の分布状況をSPECT及びマイクロCT断層撮影することにより観察する検査法である。これはこれまで静的・定性的にしか判断できなかった生体内変化を分子レベルで可視化し動的・定量的・経時的に捉えることを可能とした画期的な方法で、すでに悪性腫瘍や精神疾患などの超早期診断が可能となる技術として臨床応用されてきた。

2. 研究の目的

本研究の特長は、その生体内での骨代謝動態を詳細に評価できる SPECT(Single photon emission computed tomography) を使用する分子イメージング法を用いて矯正力によって生じる骨代謝を定量することにある。SPECT は従来の骨シンチグラフィよりも空間分解能に優れ 3 次元的な解析も可能であり、矯正力による骨代謝活性について、より詳細な検討を行うことが可能である。この分子イメージング法を用いた矯正学的歯の移動による生体内での周囲骨の代謝活性を経時的に観察する手法は、国内外を見ても他に例が無く極めて独創的であり、大変意義深い。SPECT を利用することにより、矯正力の違いによる周囲歯槽骨代謝回転を定量し、それと同時に歯の移動量とその副作用である歯根吸収量を計測することで、効率的に歯が移動する最適矯正力の実験医学的なエビデンスを得ることが可能となる。これまで不可能であった骨代謝動態を同個体同一部位で経時的に捉え、生体での矯正力と骨代謝サイクルとの関係を検証することにより、矯正治療時の副作用無く効率的に歯が動く最適矯正力を判定する生物学的なエビデンスを得ることを目的とした。

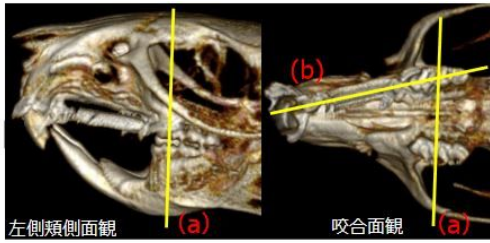
3. 研究の方法

本研究では、歯根や歯周組織への悪影響なく効率的に歯を移動させる最適矯正力を同定することを目的に以下の実験を行った。

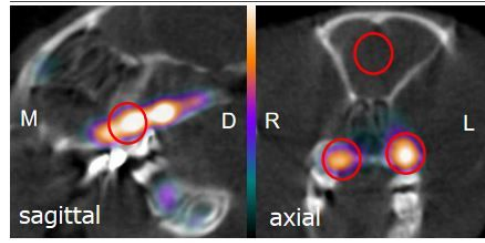
矯正力を付与したラット歯の移動時の骨代謝を経時的に検証する。ウィスター系雌のラットの上顎左側第一臼歯へニッケルチタン製のクローズドコイルスプリング(10 g)を装着し2週間近心移動させ、移動 2,5,9,13 日目にラット頭頸部のマイクロ CT 撮影および SPECT 撮影を行った(図1)。



SPECT のトレーサーとして 99mTc-MDP 150MBq を尾静脈投与し、3 時間後にラット頭頸部の CT/SPECT の撮像を行った。CT/SPECT の撮像には小動物 SPECT 装置、TriFoil 社 FX3400PET/SPECT/CT system を用い、CT では歯の移動の変化を、SPECT では骨代謝の亢進および抑制を評価した。歯の移動の変化は、axial は上顎第一臼歯歯根(a)、sagittal は歯槽頂(b)のラインにて分割し、スライス画像上で計測を行った(図2)。解析には画像解析ソフト「OsiriX」を使用して CT 画像と SPECT 画像の重ね合わせを行い、 99mTc-MDP の集積量を測定した。上顎両側第一臼歯歯根部と脳室 region of interest(ROI)を設定し、ROI 中の集積量を求め、左右差を比較検討した(図3)。実験群は、対照群(対照群1；装置未装着群と対照群2；装置装着+牽引力無し群)と比較し評価をおこなった。



ラット頭蓋の3DCT像
(図2)

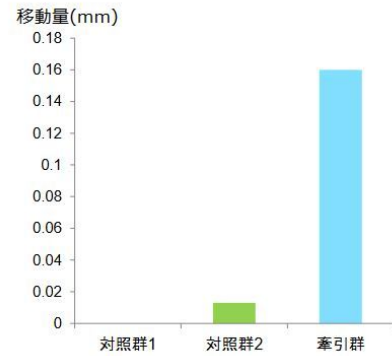


SPECTとCTの重ね合わせ
(図3)

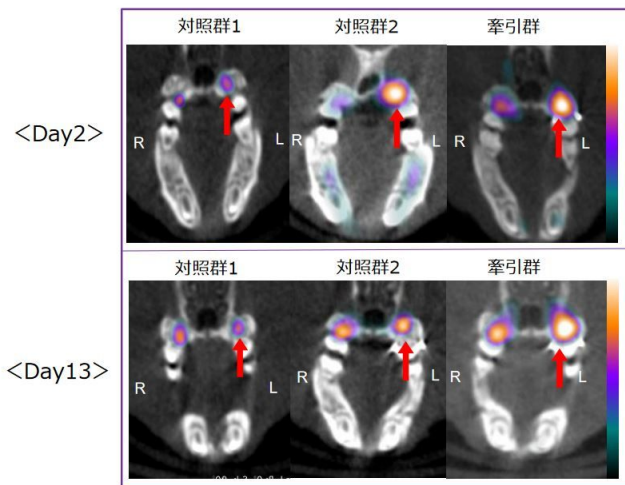
4. 研究成果

上記実験の結果、牽引群では対照群と比較して顕著な歯の移動を認めた(図4)

SPECT画像にて、上顎第1臼歯の歯根において、Day2、13ともに装置未装着群(対照群1)の^{99m}Tc-MDP集積に左右差は認めなかった。対照群2においては、初期では左側の集積量が上昇しDay13では対照群1へ近づいた。一方、牽引群では装置装着した左側の集積量が上がり、対照群1と牽引群を比較すると、牽引群の左側が最も多い集積量を認めた。牽引群において、矯正装置装着後早期(2日目)より牽引歯(上顎左側臼歯)の歯根周囲では^{99m}Tc-MDP集積の増強を認め、その後後期(13日目)においてもその集積の高さは維持されており、矯正力負荷後、早期から歯根周囲の骨代謝が更新し継続することが示唆された(図5・図6)

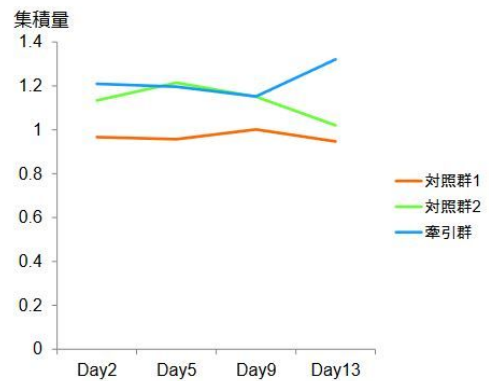


歯の移動距離
(図4)



99mTc-MDPの集積(SPECT画像)

(図5)



左側集積量の変化
左側集積量/右側集積量で計測

(図6)

骨代謝が盛んな部位では、ヒドロキシアパタイトや無定形状のリン酸カルシウム化合物が多く、このような部位に^{99m}Tc化合物の集積が高いと考えられている。本実験で、装置装着2日目から牽引歯において遠心根に^{99m}Tc-MDPの集積をより多く認め、矯正力の負荷は早期より歯根周囲に骨代謝を生じさせることが示唆された。また、装置装着後13日目においても高い集積を維持していることから、骨代謝の亢進が継続していることが伺える。本研究において、歯の移動による骨代謝の亢進をSPECTで検出・定量することに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nashiro-Oyakawa Yukako, Hotokezaka Yuka, Hotokezaka Hitoshi, Moriishi Takeshi, Funaki-Dohi Mariko, Iuchi Yosuke, Ohama Mizuki, Morita Yukiko, Yoshida Noriaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Inhibition of 12/15-lipoxygenase reduces orthodontically induced root resorption in rats	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Angle Orthodontist	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2319/103123-730.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Keira Arizono-Shimada, Hitoshi Hotokezaka, Yukiko Morita, Airi Ino-Kondo, Yuika Ueda-Ichinose, Yukako Nashiro, Yuka Hotokezaka, Keiko Yoshimi, Stavros Kiliaridis, Noriaki Yoshida	4. 巻 49
2. 論文標題 Effect of masseter muscle mass on the rate of experimental tooth movement in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1012-1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joor.13357	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimatsu Masako, Kitaura Hideki, Morita Yukiko, Nakamura Takuya, Ukai Takashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Effects of anti-mouse RANKL antibody on orthodontic tooth movement in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sciences	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jds.2022.02.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 名城友香子、佛坂育祉、有菌ケイラ、森田幸子、井野-近藤愛理、上田悠依華、佛坂由可、吉見圭子、Kiliaridis Stavros、吉田教明
2. 発表標題 A型ボツリヌス毒素の咬筋注射による咬筋量の減少と歯の移動速度との相関 -ラットを用いた実験-
3. 学会等名 81回日本矯正歯科学会学術大会 & 第9回日韓ジョイントシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉松昌子、北浦英樹、森田幸子、中村琢也、鶴飼孝
2. 発表標題 抗RANKL抗体の矯正学的歯の移動への効果について
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会 & 第5回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田悠依華、佛坂育祉、有園ケイラ、名城友香子、森田幸子、佛坂由可、吉見知子、吉見圭子、吉田教明
2. 発表標題 A型ボツリヌス毒素製剤の咬筋投与が歯の移動速度へ与える影響 -ラット実験モデル-
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会 & 第5回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Keira Arizono Shimada, Hitoshi Hotokezaka, Yukiko Morita, Yuika Ueda, Kie Nishioka, Stavros Kiliaridis, Noriaki Yoshida
2. 発表標題 The Effect of Masseter Muscle Hypofunction by Botulinum neurotoxin type A on Orthodontic Tooth Movement in Rats
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

1. 発表者名 Kie Nishioka, Hitoshi Hotokezaka, Yuka Hotokezaka, Shinsuke Ohba, Noriaki Yoshida
2. 発表標題 Effect of helioxanthin analog TH4 on morphology of mandibular condyle
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 Takuya Nakamura, Hitoshi Hotokezaka, Yuka Hotokezaka, Yuika Ueda, Kie Nishioka, Noriaki Yoshida
2. 発表標題 The influence of narrowing of the periodontal space thickness on 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 有園ケイラ, 佛坂斉社, 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 Arizono K, Hotokezaka H, Morita Y, Kiliaridis S, Yoshida N
2. 発表標題 The effect of masseter muscle hypofunction on experimental tooth movement in rats
3. 学会等名 93rd Congress of the European Orthodontic Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有園ケイラ, 佛坂斉社, 森田幸子, 近藤崇伸, 近藤愛理, 吉見知子, 吉見圭子, 吉田教明
2. 発表標題 咀嚼筋機能低下が歯の移動に与える影響について
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佛坂斉社, 有園ケイラ, 佛坂由可, 小原悠
2. 発表標題 矯正力負荷時における歯根周囲骨代謝への塩化リチウムの影響 - ラットを用いた実験 -
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2018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	吉松 昌子 (Yoshimatsu Masako) (20420630)	長崎大学・病院(歯学系)・助教 (17301)	
研究 分担者	佛坂 斉社 (Hotokezaka Hitoshi) (90199513)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授 (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
---------	---------