

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17263

研究課題名(和文)硝子様変性と再石灰化を標的にしたGSK-3 阻害による歯根吸収抑制機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of reduced root resorption inhibited by GSK-3beta that targeted hyalinization and recalcification.

研究代表者

有田 光太郎 (ARITA, Kotaro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員

研究者番号：50781639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：GSK-3 の阻害剤を用いて、ラットの矯正治療動物実験モデルで、歯の移動と歯根吸収への影響を調べた。ラット(n = 32)に毎日腹腔内投与した。矯正装置を装着して歯を動かした。14日にμCTを撮影した後、歯根標本を作製した。μCTで歯の移動を測定すると歯の移動が阻害剤の濃度依存的に抑制された。しかしながら、同時に歯の移動様式に違いを認めた。すなわち、歯根がより大きく動き、歯体移動に近くなる歯の移動を観察した。一方、歯根吸収は阻害剤の濃度に依存して顕著に抑制され、歯根吸収の抑制に対してより強く作用した。骨形態計測において、阻害剤投与群において皮質骨の増大がみられ、歯根吸収との負の相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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が急務であると考えて研究が広い範囲で行われている。今回の結果は矯正治療における予防策として、GSK-3 が効果的であることを示唆している。薬として使用するためにはいくつもの問題を解決しないといけないが、今後取り組む予定である。

研究成果の概要(英文)：We investigated the influence of an inhibitor of GSK-3beta on orthodontic tooth movement, orthodontically induced root resorption, and bone morphometry. Rats (n=32) were divided into four groups based on the concentration of the inhibitor of GSK-3beta. The maxillary left first molars were moved mesially by a coil spring for 14 days. μCT, scanning electron microscope, and scanning laser microscope images were taken. Root resorption was significantly decreased depending on the amount of the inhibitor, although tooth movement was mildly decreased. The tooth inclination angle became smaller and the root apex moved mesially in the groups of inhibitor. In bone morphometry, the cortical bone mineral content and bone volume increased by inhibitor administration. Root resorption was negatively correlated to the cortical bone measurements, and the amount of OTM significantly correlated to the cortical bone morphometry.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：orthoodontic root resorption GSK-3

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

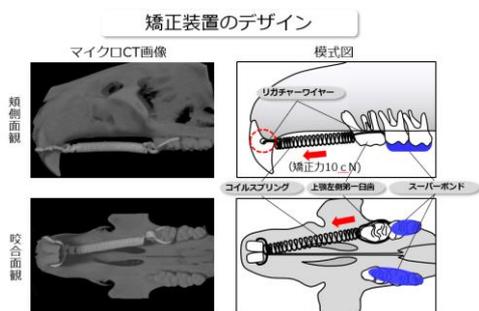
歯並びに対する関心が増していることを反映して、矯正歯科治療は年々増加傾向にある。その一方で、重大な副作用に歯根吸収がある。歯根が短くなると歯を喪失するリスクは高まり、予後が不安視されるケースもある。歯根吸収は自然治癒することはない。そのような理由から、歯根吸収の予防対策が急務であると考えて研究が広い範囲で行われている。GSK-3 $\beta$  阻害剤は骨芽細胞に作用して造骨に作用することが知られている。歯根吸収は硬組織吸収性の多角細胞である破歯細胞といわれる破骨細胞に類似した細胞によって引き起こされる。

### 2. 研究の目的

GSK-3 $\beta$  阻害剤により、歯根吸収に抑制的に働くかどうかを調べることにある。

### 3. 研究の方法

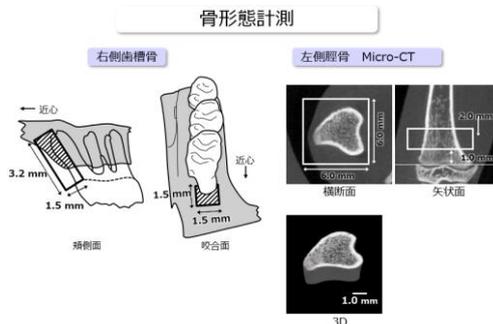
32匹の10週齢メスSDラットをもちいて実験を行った。下図のように矯正装置を装着し、10gの力で上顎第一臼歯を近心に動かした。



歯の移動量は $\mu$ CTで長さや角度の計測をおこなった。

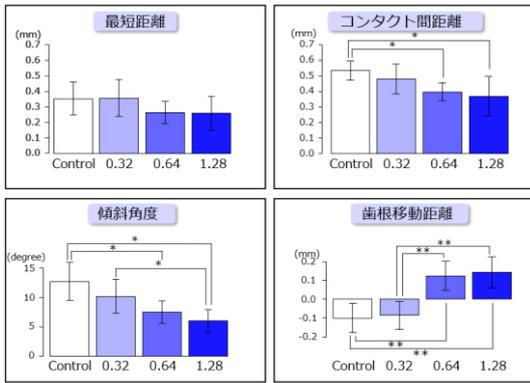
歯根吸収量は下図のように歯根を走査レーザー顕微鏡で計測して面積と体積を測定した。

また、骨形態計測は下図のように歯槽骨と脛骨の近位骨端を計測した。

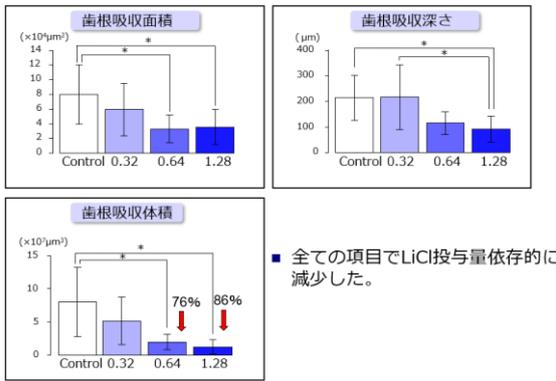


### 4. 研究成果

歯の移動距離は下図に示すように阻害剤の濃度依存的に緩やかに減少した。一方で傾斜角度は顕著に減少し歯根の移動距離が増加した。このことは阻害剤によって歯の移動動態が歯体移動していることを示す。



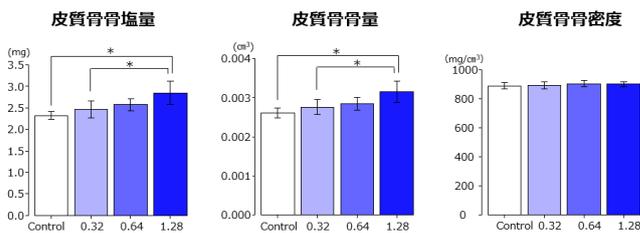
一方で、歯根吸収面積、深さ、体積の計測結果、全ての項目で阻害剤投与量依存的に減少した。



続いて、骨形態計測値の結果を下図に示す。14日の歯槽骨の結果である。

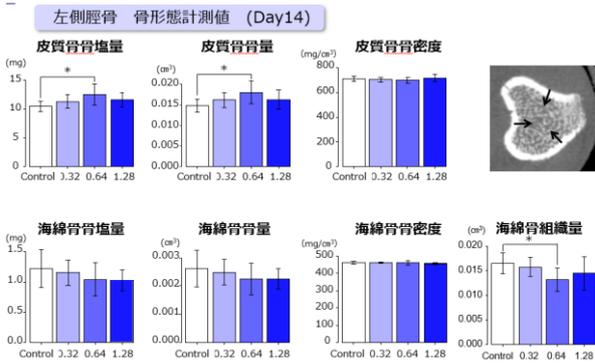
皮質骨骨塩量、骨量はコントロール群と比較し阻害剤投与群で増加し、コントロール、0.32群に対し1.28群で有意に大きくなった。皮質骨骨密度は全ての群で差がなかった。

右側歯槽骨 骨形態計測 (Day14)



左側脛骨の14日の計測結果を下図に示す。

歯槽骨の結果と同様に、皮質骨骨塩量、骨量はLiCl群で増加し、骨密度は差を認めなかった。海綿骨ではLiCl投与量依存的に骨塩量と骨量、組織量が減少し、骨密度には差を認めなかった。これは、皮質骨が内側に向かって厚みが増したために海綿骨容積が減少したためとされる。



骨形態計測値とコンタクト間距離・歯根移動距離・傾斜角度の Pearson の相関係数を下図に示す。コンタクト間距離と骨塩量、骨量には中等度の負の相関を認めた。つまり、皮質骨骨塩量、骨量が増加すると歯の移動距離は減少したことを意味する。

骨形態計測値とコンタクト間距離・歯根移動距離・傾斜角度の Pearson の相関係数

		歯槽骨			脛骨				
		皮質骨	骨塩量	骨量	骨密度	皮質骨	骨塩量	骨密度	
コンタクト間距離	相関係数		-.41	-.39	-.23		-.48	-.56	.21
	P 値		.020*	.020*	.243		.008**	.001**	.261
歯根移動距離	相関係数		.52	.52	.20		.39	.42	-.23
	P 値		.005**	.004**	.314		.036*	.021*	.205
傾斜角度	相関係数		-.38	-.39	-.09		-.43	-.44	.22
	P 値		.038*	.031*	.667		.022*	.020*	.249

\* P < .05; \*\* P < .01

歯根吸収とコンタクト間距離・歯根移動距離・傾斜角度の相関を下図に示す。歯根吸収は、コンタクト間距離、傾斜角度と正の相関、歯根移動距離と負の相関を認めた。これはすなわち、傾斜移動が歯体移動よりも歯根吸収を引き起こしやすいことを示している。

歯根吸収とコンタクト間距離・歯根移動距離・傾斜角度の Pearson の相関係数

	コンタクト間距離	歯根移動距離	傾斜角度
相関係数	.68	-.36	.52
P 値	< .001***	.048*	.002**

\* P < .05; \*\* P < .01; \*\*\* P < .001

結果を総括すると、GSK-3β 阻害剤により、歯の移動と歯根吸収が減少したが、歯根吸収がより抑制された。歯根吸収は皮質骨骨量および骨塩量との間に有意な正の相関を認めた。

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 1件）

1. 著者名 Ino-Kondo A, Hotokezaka H, Kondo T, Arizono K, Hashimoto M, Hotokezaka Y, Kurohama T, Morita Y, Yoshida N.	4. 巻 88
2. 論文標題 Lithium chloride reduces orthodontically induced root resorption and affects tooth root movement in rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angle Orthodontist	6. 最初と最後の頁 474-482
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2319/112017-801.1.	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ino-Kondo A, Hotokezaka H, Kondo T, Hotokezaka Y, Kurohama T, Yoshida N
2. 発表標題 LITHIUM CHLORIDE AFFECTS TOOTH ROOT MOVEMENT AND REDUCES ROOT RESORPTION BY ORTHODONTIC FORCE 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 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 -
2. 発表標題 佛坂 齊社, 有園ケイラ, 佛坂由可, 小原悠
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
研究協力者	佛坂 齊社 (HOTOKEZAKA Hitoshi) (90199513)	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授  (17301)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	佛坂 由可 (HOTOKEZAKA Yuka)  (10244089)	長崎大学・大学病院・講師  (17301)	
研究 協力者	近藤 愛理 (KONDO Airi)  (70827633)	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・客員研究員  (17301)	