

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：33902

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17272

研究課題名(和文)骨細胞を介した交感神経系による歯の移動メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of tooth movement mechanism by the sympathetic nervous system via bone cells

研究代表者

佐藤 琢麻 (Sato, Takuma)

愛知学院大学・歯学部・講師

研究者番号：80609868

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、骨細胞を介した交感神経系による歯の移動メカニズムの解明と新たな歯周病治療薬としての交感神経 β -アドレナリン受容体(AR)遮断薬の応用検討を目的とした。 β -AR遮断薬は骨細胞からのスクレロスチンおよびRANKL産生を抑制し、歯の移動距離を減少させることが示された。また、 β -AR遮断薬は歯周炎を予防する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究より、歯の移動時において、交感神経系が骨細胞からのスクレロスチンおよびRANKLの産生に関与しており、交感神経系は骨細胞を介して歯槽骨代謝の骨吸収を調節している可能性が示された。また歯周病モデルラットにおいて、 β -AR遮断薬による歯周病予防効果が認められた。将来的な歯周病予防薬として β -AR遮断薬が一つの候補になる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate the mechanism of tooth movement by the sympathetic nervous system via osteocytes and to investigate the application of β -adrenergic receptor (AR) blockers as new therapeutic agents for periodontal disease. β -AR blockers decreased tooth movement and downregulated Sclerostin and RANKL in osteocytes. In addition, β -AR blockers may be effective in preventing periodontitis.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：骨細胞 歯の移動 交感神経 骨代謝 β -遮断薬 歯周病

1. 研究開始当初の背景

交感神経系が破骨細胞を活性化し、骨吸収を引き起こすことは多く報告されているが、交感神経系と骨細胞についての報告は少ない。また最近、骨細胞が、破骨細胞の形成を促進させ、骨吸収を増加させる RANKL(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)を多量に産生すること、骨細胞培養実験において交感神経 β -アドレナリン受容体 (AR) 遮断薬が骨細胞の RANKL 産生を抑制することが報告されている。また、骨細胞が特異的に産生し、骨芽細胞による骨形成を阻害する Sclerostin(SOST)は、骨芽細胞のみならず、破骨細胞に影響を与えることがわかってきている。しかし、矯正治療によって歯が移動する際におこる骨代謝回転に、骨細胞がどのような働きをしているかは、明らかになっていない。また、 β -AR 遮断薬が骨細胞を介して歯槽骨吸収を抑制する場合、歯槽骨吸収を引き起こす歯周病の予防薬として β -AR 遮断薬が候補の一つになりうるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

私たちはこれまでに低用量の β -AR 遮断薬は、 β -AR 遮断薬の一般的作用の一つである血圧への作用を示さず、骨代謝制御作用のみを示すことを報告している。 β -AR 遮断薬が骨細胞を制御し、歯の移動のコントロールを行える可能性、さらに、 β -AR 遮断薬が新たな歯周病治療薬になり得る可能性に着目し、本研究では、交感神経活動が亢進している実験動物(高血圧自然発症ラット (SHR))を用いて、矯正力によるメカニカルストレスを受けた骨細胞が SOST および RANKL を産生しているかどうか、また、低用量 β -AR 遮断薬が骨細胞の SOST および RANKL 産生に影響を与えるかどうかを検討することとした。また、 β -AR 遮断薬は歯槽骨の骨吸収を抑制する可能性があるため、 β -AR 遮断薬の歯周病予防効果についても検討することとした。

3. 研究の方法

- (1) 交感神経の活動が亢進している SHR に β -AR 遮断薬を経口投与し、上顎門歯から上顎右側臼歯をコイルスプリングで4週間牽引する。
- (2) 歯の移動量、上顎歯槽骨量、骨細胞の SOST および RANKL 産生量、破骨細胞数および破骨細胞活性の解析を行う。
- (3) 上顎左側第一臼歯と第二臼歯間のコンタクトポイントに結紮線を結紮する方法で歯周炎を誘発した歯周病モデルラットに β -AR 遮断薬を4週間投与し、右側を対照側として、アタッチメントレベルの評価、上顎歯槽骨量の解析、組織学的解析を行い、歯周病に対する β -AR 遮断薬の効果を検討する。

4. 研究成果

骨芽細胞、破骨細胞のみならず、歯槽骨の大部分を占める骨細胞に β -AR が発現していることを確認した。その後、交感神経の活動が亢進している SHR に β -AR 遮断薬(アテノロール:ATN)、 β -2-AR 遮断薬(ブトキサミン:BUT)、非選択的 β -AR 遮断薬(プロプラノロール:PRO)を経口投与し、上顎門歯と上顎右側臼歯の間にコイルスプリングを装着し、4週間、上顎右側臼歯の牽引を行った。

その結果、ATN、BUT、PRO は、歯の移動を抑制し(図1)、歯槽骨量を増加させた。

また、ATN、BUT、PRO は、圧迫側の破骨細胞数および破骨細胞面を減少させ、骨細胞から産生される SOST および RANKL を減少させた(図2, 図3)。

SHR における歯の移動実験において、 β -AR 遮断薬は歯の移動距離を減少させ、歯槽骨量の減少を予防すること、また、 β -AR 遮断薬は骨細胞から産生される SOST と RANKL を減らすという新しい経路によって歯槽骨代謝を調整する可能性が示された。

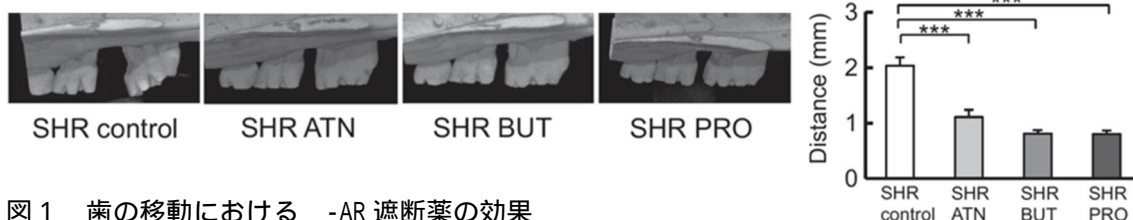


図1 歯の移動における β -AR 遮断薬の効果

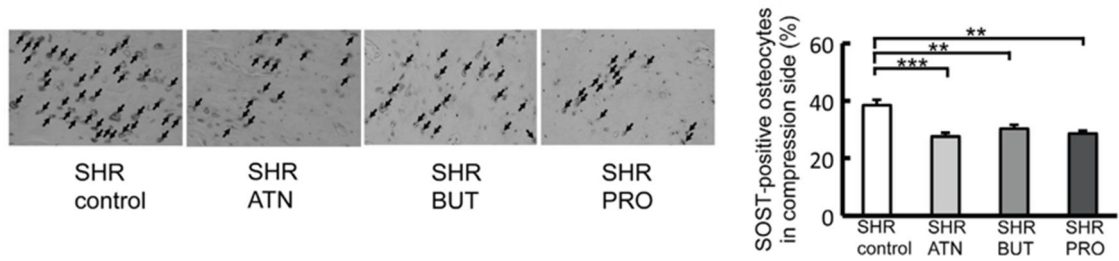


図2 歯の移動時の圧迫側における SOST 陽性骨細胞の割合に対する -AR 遮断薬の効果

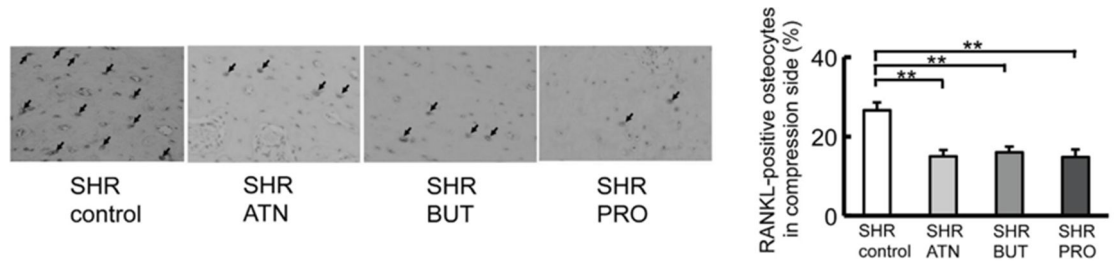


図3 歯の移動時の圧迫側における RANKL 陽性骨細胞の割合に対する -AR 遮断薬の効果

さらに、歯周病モデルラットを作製し、2-AR 遮断薬の歯周病に対する効果を検討した。SHR を用いた歯周病ラットに BUT を投与した結果、アタッチメントレベルの割合が減少し、歯槽骨の骨吸収が抑制され、歯槽骨量の減少が抑制された（図4，図5）。

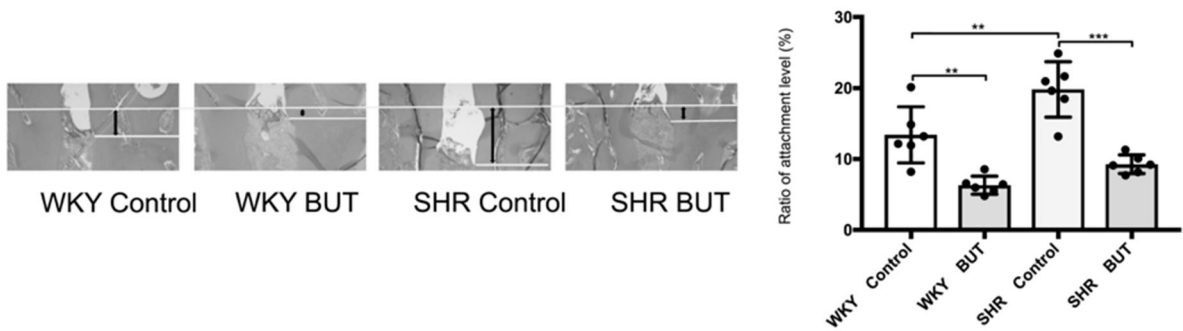


図4 歯周病モデルにおけるアタッチメントレベルの割合に対する 2-AR 遮断薬の効果

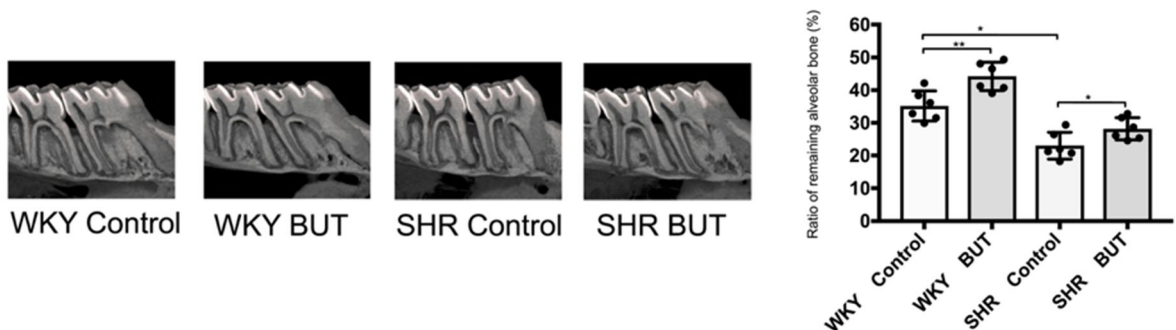


図5 歯周病モデルにおける残存歯槽骨量に対する 2-AR 遮断薬の効果

結論として、交感神経活動が亢進している SHR に α -AR 遮断薬を投与した結果、骨細胞からの SOST および RANKL の産生が減少し、その結果、歯槽骨吸収が抑制され、歯の移動距離が減少する可能性が示唆された。また、歯周病モデルラットの実験において、 α -AR 遮断薬は歯周病予防効果を示すことが確認された。 α -AR 遮断薬は将来的な歯周病予防薬の一つの候補になりうることを示された。

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 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uchibori Shiho, Sekiya Takeo, Sato Takuma, Hayashi Kaori, Takeguchi Atsushi, Muramatsu Ryujiro, Ishizuka Kyoko, Kondo Hisataka, Miyazawa Ken, Togari Akifumi, Goto Shigemi	4. 巻 26
2. 論文標題 Suppression of tooth movement induced sclerostin expression using adrenergic receptor blockers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 621 ~ 629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13280	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 該当する

1. 著者名 Atsushi Takeguchi, Takeyo Sekiya, Takuma Sato, Ryujiro Muramatsu, Ken Miyazawa, Hatsuhiko Maeda, Akifumi Togari, Shigemi Goto	4. 巻 32
2. 論文標題 Sympathicotonia-exacerbated periodontitis in a new experimental periodontitis rat model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aichi-Gakuin dental science	6. 最初と最後の頁 15-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する

1. 著者名 Atsushi Takeguchi, Ken Miyazawa, Takuma Sato, Masako Tabuchi, Ryujiro Muramatsu, Hatsuhiko Maeda, Akifumi Togari, Shigemi Goto	4. 巻 277
2. 論文標題 Effects of a 2-adrenergic receptor blocker on experimental periodontitis in spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 119593 ~ 119593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.119593	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 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 竹口敦士, 佐藤琢麻, 村松隆二郎, 宮澤健, 後藤滋巳
2. 発表標題 2-アドレナリン受容体遮断は実験的歯周炎モデルラットにおいて歯周炎を予防する
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 佐藤琢麻, 宮澤健, 内堀志保, 林香里, 竹口敦士, 近藤久貴, 戸苅彰史, 後藤滋巳
2. 発表標題 Effects of -blocker on osteocyte during tooth movement
3. 学会等名 The Korean Association of Orthodontists The 51st Annual Scientific Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤琢麻
2. 発表標題 神経系を介した歯の移動メカニズムを考える 交感神経による歯の移動制御 (シンポジウム)
3. 学会等名 第72回日本口腔科学会学術集会
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
---------------------------	-----------------------	----

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