

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10416

研究課題名（和文）骨細胞のメカニカルストレス応答性に時計遺伝子は関与するか

研究課題名（英文）Are clock genes involved in the mechanical stress responsiveness of osteocytes?

研究代表者

近藤 久貴（Kondo, Hisataka）

愛知学院大学・短期大学部・准教授

研究者番号：40469002

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：生物には概日リズムがあり、その中枢である視交叉上核は光によって一日の始まりを感知し、副腎皮質ホルモンを分泌する。糖質コルチコイドは骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞に伝わり、これらの細胞の時計遺伝子の概日リズムを調節する。本研究により歯にメカニカルストレスを加えると歯根周囲の感覚神経が活性化され、中枢を介して交感神経シグナルに変換されることで歯根周囲の破骨細胞の活性化がおり歯の移動が促進されることが明らかになった。さらに、マウスにおいては歯の移動が暗期（19:00-7:00）よりも明期（7:00-19:00）の方が良く動くということが確認され、歯の移動にも概日リズムが存在することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から矯正力を加えた歯の周辺にのみ、破骨細胞が形成される機序として、歯の移動により活性化される感覚神経と交感神経との関係が初めて明らかになった。また、矯正歯科治療において歯の移動の起こりやすい時間帯があることが明らかとなった。これらの知見は矯正歯科治療に神経系をターゲットとした治療薬の開発や歯科矯正の時間治療といった新しい概念をもたらす可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Most organisms on Earth have a circadian rhythm, with the suprachiasmatic nucleus at its core, sensing the beginning of the day through light and prompting the adrenal cortex to secrete glucocorticoids. These glucocorticoids travel through the bloodstream and reach osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes, regulating the circadian rhythms of their clock genes. This study revealed that mechanical stress applied to teeth activates sensory nerves around the tooth root, which then convert this signal into a sympathetic nervous signal through the central nervous system. This leads to increased expression of RANKL around the tooth root, activation of osteoclasts, and promotion of tooth movement. Furthermore, in mice, it was confirmed that tooth movement is greater during the light period (7:00-19:00) than during the dark period (19:00-7:00), indicating that tooth movement also exhibits a circadian rhythm.

研究分野：骨代謝

キーワード：概日リズム 骨代謝

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨細胞は骨組織中に最も豊富に存在する細胞であり、神経細胞様の細胞突起によって骨細胞同士、あるいは骨表面の骨芽細胞や破骨細胞と結合しネットワークを形成し、骨芽細胞や破骨細胞を制御することで、骨代謝の中核的役割を担うことが明らかとなってきた。地球上の殆どの生物には24時間周期の概日リズムが存在している。この概日リズムを司る遺伝子群として時計遺伝子が知られているが、我々はこれまでに、骨芽細胞や骨細胞の概日リズムの形成に時計遺伝子が関与することを報告している。しかしながら、骨代謝において重要な役割を担う骨細胞における時計遺伝子の役割に関しては未だ十分に調べられていない。

感覚神経や交感神経活動には概日リズムがあることは古くから知られているが、骨代謝にも概日リズムがある。それゆえ、歯の移動に日内変動がある可能性が示唆されているが、詳細なメカニズムは不明である。また、歯の移動には骨細胞が産生する Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) が重要な役割を担うことがわかっているが、歯の移動の日内変動に関与しているかは不明である。

### 2. 研究の目的

歯の移動の日内変動のメカニズムおよび骨細胞のメカニカルストレス応答性に概日リズムが認められるか検討する。

### 3. 研究の方法

歯の移動の概日リズムに感覚神経や交感神経がどのように関与しているか明らかにするため、カプサイシンによる感覚神経除去マウス、6-ハイドロキシドーパミンによる交感神経除去マウス等を用いて歯の移動の実験を行った。また、歯の移動の日内変動を調べるため、可撤式の矯正装置を用いて暗期(19:00-7:00)と明期(7:00-19:00)のどちらが歯の移動が起りやすいか比較した(図1)。最後に、歯の移動における副腎皮質ホルモンの影響を調べるため副腎除去マウスを作成し、歯の移動の日内変動を調べた。

### 4. 研究成果

歯にメカニカルストレスを負荷することにより、歯根周囲に破骨細胞が増えるが、この際に歯根周囲の感覚神経の活性化と、その場所の交感神経線維の活性化が起こることが確認された。さらに、この反応は交感神経の中樞を介していることが確認された。感覚神経除去や交感神経除去を行うと矯正力による破骨細胞の増加が見られなくなるが、交感神経の作動薬を投与することで、破骨細胞の増加が起こることが確認された。これらの結果から矯正力により歯根周囲に生じた痛みの感覚が求心性に中枢に伝わり、その結果遠心性に交感神経を介して痛みが生じた部位にフィードバックされそこに破骨細胞が形成されるという、感覚神経-中枢-交感神経という神経ループの存在が示唆された(図2, Kondo et al. European Journal of Orthodontics, 2021)。

感覚神経や交感神経の活動には概日リズムがあることから、歯の移動の神経ループの存在は、歯の移動に概日リズムが存在することを示唆している。続いて我々は可撤式の矯正装置を用いて、歯の移動に日内変動が見られるか検討を行ったところ、歯の移動は暗期(19:00-7:00)よりも明期(7:00-19:00)に歯を動かした方が良く動くということが確認された。さらに、生体概日リズムに重要な役割を担う副腎皮質ホルモン糖質コルチコイドを分泌する臓器である副腎を除去したマウスでは歯の移動の日内変動が見られなくなった。しかし、副腎除去マウスに暗期の始まりに副腎皮質ホルモンを投与することで、再び歯の移動の日内変動が見られるようになった。これらのことから、歯の移動の日内変動にも糖質コルチコイドが重要な役割を担うことが明らかとなった(Kusafuka et al. Journal of Hard Tissue Biology, 2020)。さらに、骨細胞をメインとする骨組織において RANKL の発現には日内変動があることが確認され、歯の移動の日内変動に RANKL の日内変動が関与している可能性が示された。

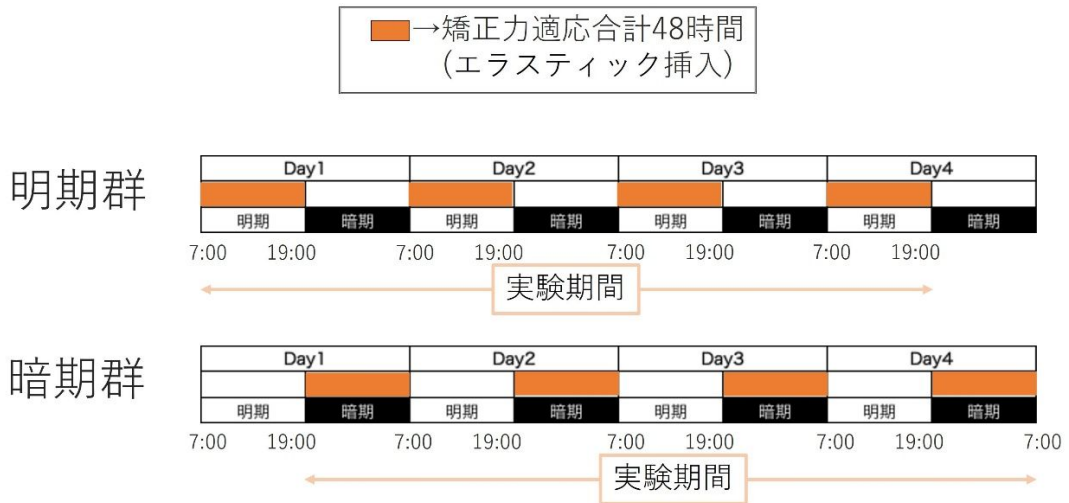


図1. 歯の移動の日内変動における明期群と暗期群

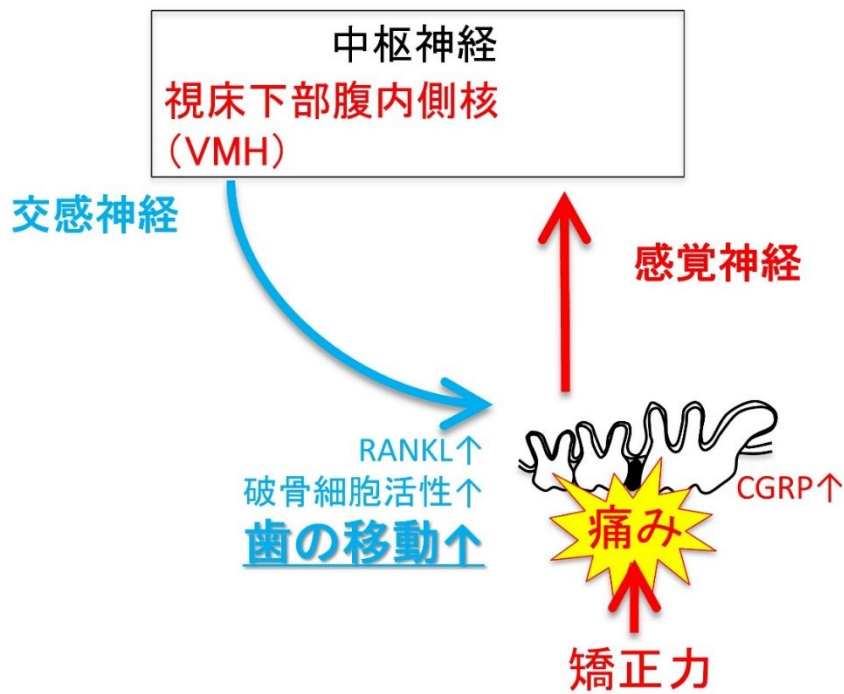


図2. 矯正力を加えた歯に生じる神経ループ(矯正力 感覚神経 中枢 交感神経)を介した破骨細胞の活性化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Hisataka Kondo, Mayo Kondo, Kaori Hayashi, Sae Kusafuka, Kazunori Hamamura, Kenjiro Tanaka, Daisuke Kodama, Takao Hirai, Takuma Sato, Yoshiko Ariji, Ken Miyazawa, Eiichiro Ariji, Shigemi Goto, Akifumi Togari	4. 巻 -
2. 論文標題 Orthodontic tooth movement-activated sensory neurons contribute to enhancing osteoclast activity and tooth movement through sympathetic nervous signalling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Orthodontics	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ejo/cjab072	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 -

1. 著者名 Kusafuka S, Kondo H, Hayashi K, Hamamura K, Sato T, Miyazawa K, Goto S, Togari A.	4. 巻 17(1)
2. 論文標題 Effects of glucocorticoids on siurnal variations in experimental tooth movement.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 231-237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2485/jhtb.29.231	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 Kusafuka S, Kondo H, Sato T, Togari A, Miyazawa K, Goto S.
2. 発表標題 Diurnal variation of experimental tooth movement.
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 草深彩恵, 近藤久貴, 佐藤琢麻, 戸苅彰史, 宮澤 健, 後藤滋巳
2. 発表標題 マウス骨細胞様細胞株におけるグルココルチコイドによる時計遺伝子と破骨細胞分化誘導因子の発現制御,
3. 学会等名 第44回日本口蓋裂学会
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	浜村 和紀  (Hamamura Kazunori)  (00422767)	愛知学院大学・歯学部・教授   (33902)	
研究分担者	戸苅 彰史  (Togari Akihumi)  (80126325)	愛知学院大学・歯学部・名誉教授   (33902)	
研究分担者	田中 健二郎  (Tanaka Kenjiro)  (80780296)	愛知学院大学・歯学部・歯学部研究員   (33902)	

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