

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K19296

研究課題名（和文）アセトアミノフェンのCOX阻害作用の解明と歯根吸収抑制治療への応用

研究課題名（英文）Elucidation of COX inhibition mechanism by acetaminophen for clinical application to reduction of root resorption

研究代表者

山本 多栄子（Yamamoto, Taeko）

広島大学・医系科学研究科（歯）・研究員

研究者番号：10823198

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）：矯正歯科治療時に生じる歯根吸収に対して、アセトアミノフェンがどのようなメカニズムによって効果をもたらすか解明するため、機械的伸展刺激存在下における歯髓細胞の発現する様々な因子に及ぼすアセトアミノフェンの影響を検討した。その結果、アセトアミノフェンは伸展刺激を負荷した歯髓細胞における炎症性サイトカインや破骨細胞分化因子の発現を、COXを阻害することにより抑制することが明らかとなった。さらにラットを用いた組織学検討において、歯の移動時の根尖部歯髓組織における炎症反応に対して、アセトアミノフェンがその反応を抑制させることが示唆され、矯正歯科治療中における歯根吸収を抑制する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アセトアミノフェンの抹消でのメカニズムを明らかにすることは学術的創造性が高く、矯正歯科治療において、より安全性の高い薬剤による歯根吸収の抑制が可能となり、臨床上きわめて価値が高いものと考えられる。そして、硬組織の吸収は歯根のみならず、人体の様々な部位で認められる現象のため他の病態の治療にも繋がる可能性があり、歯科医学の進歩に大きな貢献を果たすものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The present study aimed to investigate the inhibitory effect of acetaminophen on apical root resorption during orthodontic tooth movement by controlling inflammation in the apical pulp tissue. The results showed the expression levels of inflammatory cytokine and osteoclast differentiation factor were significantly higher than in the control group of the inflammatory pulp cell. However, the expression levels of these factors were decreased by acetaminophen administration through COX inhibition. High expression of inflammatory cytokine and osteoclast differentiation factor at the root apex were also detected immunohistochemically in rats after tooth movement, but were decreased by acetaminophen administration.

研究分野：矯正歯科

キーワード：歯根吸収 アセトアミノフェン 歯髓細胞

### 1．研究開始当初の背景

歯根吸収は、矯正歯科治療において最も懸念される偶発症の一つであるが、その原因と対処法は未だ明らかにされていない。これまでにメカニカルストレスによる歯髓細胞への影響、およびラットを用いた実験的歯の移動時の根尖部における IL-1、TNF-、RANKL、M-CSF の発現を検討することで根尖部歯髓組織の炎症反応により歯根吸収が惹起される可能性を見出した。一方、アセトアミノフェンは鎮痛効果と解熱効果をもつが、NSAIDs と比較し副作用は少なく、作用機序として中枢における COX 阻害作用や、末梢の COX-2 阻害作用により軽度な炎症には効果があると報告されているものの、作用機序は確定されていない。

### 2．研究の目的

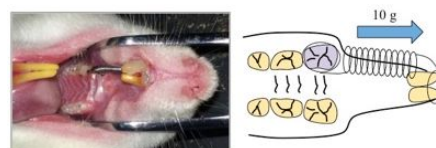
本研究では矯正歯科治療の偶発症の一つである歯根吸収に対し、アセトアミノフェンの末梢における抗炎症作用によってその発症が予防できるか否かを検討するとともに、アセトアミノフェンの抗炎症効果の作用機序として COX-2 との関連性を明らかにすることを目指す。

今まで解明されていないアセトアミノフェンの末梢でのメカニズムを明らかにすること、および矯正歯科治療において、より安全性の高い薬剤による歯根吸収の抑制が可能となり、臨床にきわめて価値が高いものと考えられる。

### 3．研究の方法

(1)アセトアミノフェンが伸展刺激存在下における歯髓細胞の代謝に及ぼす影響について、ヒト由来歯髓細胞（hDPC）を用いる。hDPC は、矯正歯科治療中に便宜拔牙が必要となった患者の小臼歯より単離・培養を行う。機械的伸展刺激を開始する直前に、10 および 100  $\mu$ M のアセトアミノフェンを添加し、細胞伸展装置 Flexer Strain Unit を用い 10kPa の陰圧を 30 サイクル/分の周期で 48 時間負荷し、細胞及び上清を回収後、Cyclooxygenase(COX)-1,2 の発現、炎症性サイトカイン（IL-1、TNF-、PGE2、IL-17 など）、破骨細胞分化因子（RANKL、M-CSF、OPG）の発現レベルについて遺伝子解析および各タンパク質の定量解析を行う。

(2)アセトアミノフェン投与が実験的歯の移動時における歯根吸収に及ぼす影響についてラットを用いて実験的歯の移動を行い、アセトアミノフェン投与の有無による歯の移動への影響および歯根吸収量の変化について検討を行う。



ラット右側上顎切歯-第一臼歯間にクローズドコイルを装着し、切歯を固定源として第一臼歯を 10g の力で近心移動させる。なお、実験群（アセトアミノフェン投与群）に対して、対照群（抗炎症剤非投与群）とする。そして、歯の移動開始から 30 日後の歯の移動量および歯根吸収量の差について検討を行う。

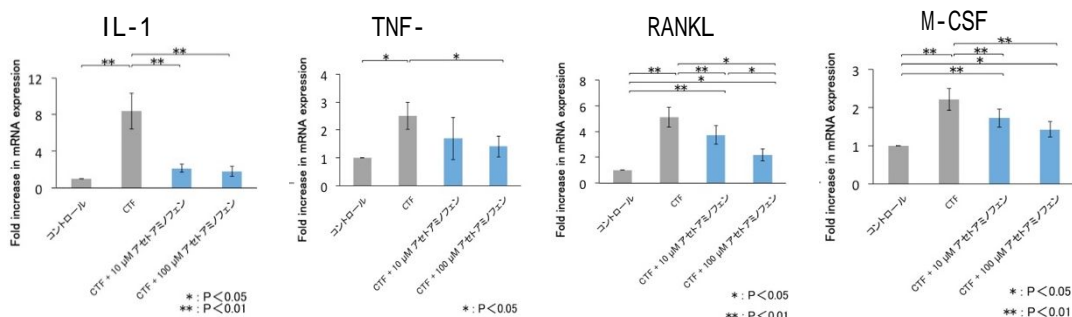
両群における歯の移動量については、マイクロ CT による三次元的な解析を行い、比較・検討する。さらに、歯根吸収量についても同様の CT を用いて三次元的な解析と定量評価を行う。

歯の移動終了後、上顎骨を摘出し脱灰後、組織切片を作製する。作製した組織切片を用いて、COX-1,2 の発現と炎症性サイトカイン（IL-1、TNF-、PGE2、IL-17 など）および破骨細胞分化因子（RANKL、M-CSF、OPG）の発現について免疫組織化学染色を用いて評価する。また、H-E 染色と酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) 染色を用いて、歯根に出現する破骨細胞数について、密閉型デジタル顕微鏡を用いて解析を行う。

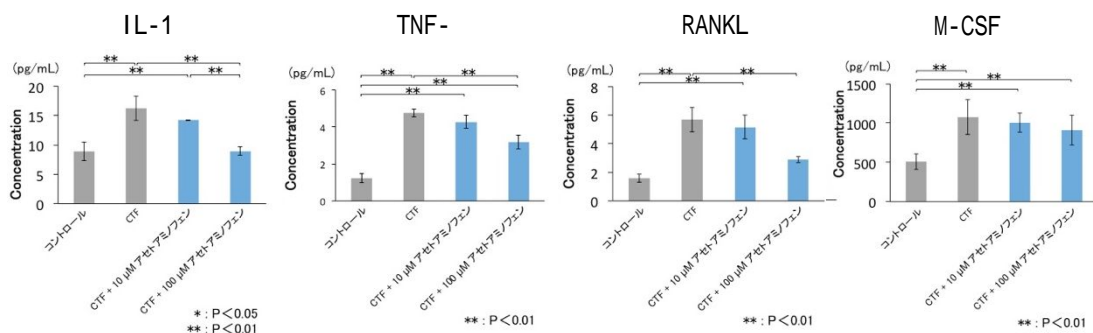
#### 4. 研究成果

(1) 周期的伸展刺激負荷後の歯髓細胞が産生する炎症性サイトカイン、および破骨細胞分化因子の発現量に及ぼすアセトアミノフェンの効果

##### < 遺伝子解析結果 >



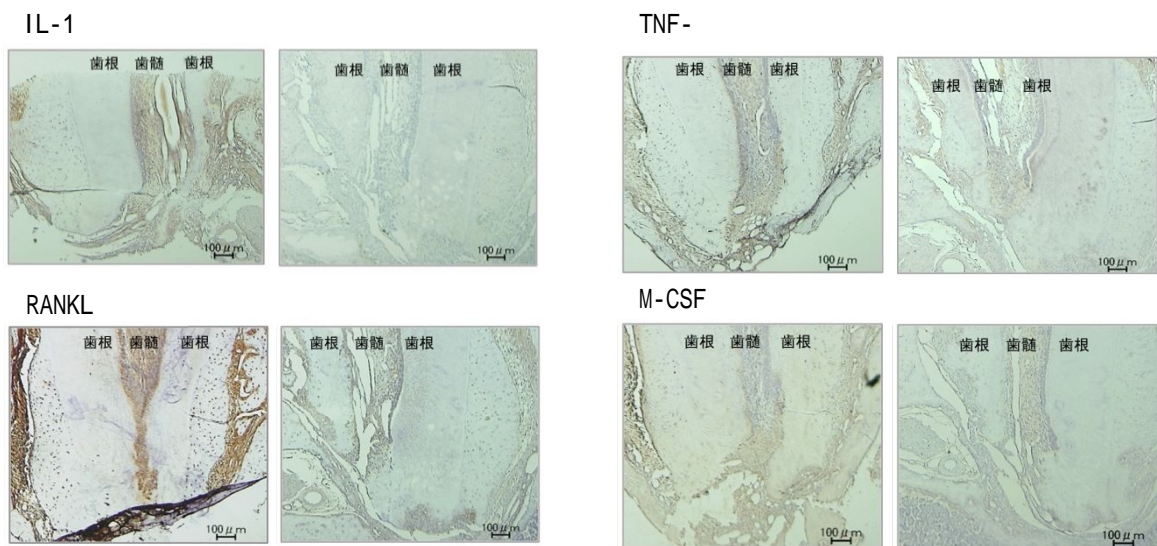
##### < タンパク質の定量解析結果 >



CTF : 周期的伸展刺激を負荷した群

周期的伸展刺激負荷後の歯髓細胞が産生する IL-1、TNF-、RANKL、M-CSF の遺伝子およびタンパク発現量はアセトアミノフェンの添加により有意に抑制された。

(2) アセトアミノフェン投与が実験的歯の移動時における歯根吸収に及ぼす影響



左：歯の移動を行なって、アセトアミノフェンを投与しなかった群

右：歯の移動を行なって、アセトアミノフェンを投与した群

実験的歯の移動時の根尖部歯髓組織における IL-1、TNF-、RANKL、M-CSF の発現は、アセトアミノフェンの投与により抑制が認められた。

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 2件）

1. 著者名 Kaku Masato, Yamamoto Taeko, Yashima Yuka, Izumino Jin, Kagawa Haruka, Ikeda Kazutaka, Tanimoto Kotaro	4. 巻 102
2. 論文標題 Acetaminophen reduces apical root resorption during orthodontic tooth movement in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Oral Biology	6. 最初と最後の頁 83～92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.archoralbio.2019.04.002	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 YASHIMA Yuka, KAKU Masato, YAMAMOTO Taeko, IZUMINO Jin, KAGAWA Haruka, IKEDA Kazutaka, SHIMOE Saiji, TANIMOTO Kotaro	4. 巻 41
2. 論文標題 Effect of continuous compressive force on the expression of RANKL, OPG, and VEGF in osteocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 91～99
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2220/biomedres.41.91	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0件

〔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
---------	---------