

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10199

研究課題名（和文）根尖部ニッチにおけるセメント質形成微小環境の構築と歯根吸収予防・修復への臨床展開

研究課題名（英文）Construction of cementum forming microenvironment in apical niche and clinical development for prevention and restoration of root resorption

研究代表者

松本 芳郎（Matsumoto, Yoshiro）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：20292980

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）：3-5gfという比較的弱い矯正力によるラット上顎第一臼歯の移動モデルを用い、生後21、28、35日齢（歯根長未完成期、未完成末期、完成期）から7日以内の歯の移動を行いました。

その結果、歯の移動期間が短く、歯根が未完成の段階であるほど、また、対合歯との強い咬合接触がない方が、移動後の歯根形成の阻害や吸収、彎曲といった歯根の長さや形に対する悪影響が少ないことが明らかとなりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで矯正歯科治療において、歯根の形成が完了していない根未完成歯では歯根の変形や吸収のリスクが高まるため、歯の移動を行わない方がよいという考えがありました。しかし、埋伏歯や前歯の反対咬合の改善、萌出直後の歯の移動など、根未完成歯の移動が必要になる場合もあり、治療開始時期に関して意見が分かれることがありました。

本研究の結果は、歯根の形成が活発な段階での限られた期間の矯正力は、歯根形成が完成する段階よりも好ましいことを示していて、歯根が完成していない歯の移動を必ずしも避けなくてもよいという本研究結果は、今後の矯正歯科治療の可能性を拡大することに繋がると考えられます。

研究成果の概要（英文）：Using a rat maxillary first molar movement model using a relatively light orthodontic force of 3-5gf, maxillary first molar was moved within 7 days from the age of 21, 28, and 35 days old (at the stage when root length was immature, at the final stage of immature, and at the stage when root length was complete).

It became clear that the shorter the period of tooth movement and the more immature the stage of root length, the less occlusal contact with the opposing tooth, the less adverse effects on root length and shape, such as inhibition of root formation, resorption, and curvature.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：根尖部歯根吸収 歯の移動 セメント質形成 歯根吸収予防 歯根吸収修復 歯根形成 歯根彎曲 歯槽骨改造

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

不正咬合患者の矯正歯科治療において回避すべき随伴症状の一つに根尖部周囲の歯根吸収がある。歯根吸収のメカニズムについては *in vivo* の動物実験モデルで、主に歯根側面の吸収について研究され、様々な知見が得られてきた。しかしながら、歯根膜に面した歯槽骨とセメント質にはシャープリー線維が埋め込まれて連結されていて、シャープリー線維のリモデリングに伴い、生理的に歯槽骨の吸収と形成が生じるのと同様、生理的にセメント質の吸収と形成も生じている。従って病的に吸収された歯根も環境を整えば修復されるはずである。矯正歯科臨床における歯の移動に伴って問題となる歯根吸収はほとんどが根尖部に発症している。これは傾斜移動や咬合干渉に伴って根尖部は応力が集中して吸収が生じやすいだけでなく、根尖部以外に生じた歯根吸収はほとんど修復される一方、歯根尖部は根尖孔を含む凸型・不連続の形態で修復も起こりにくいからとも考えられる。しかし、歯根尖部の吸収ならびに修復のメカニズムについては十分解明されているとは言えない。

歯根側面	平坦で連続	修復されやすい		歯根吸収が問題になりにくい
歯根尖	凸型・不連続	修復されにくい		修復されやすい微小環境を検討

一方、骨細胞に発現する Receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK) の ligand (RANKL) が前破骨細胞に発現する RANK を刺激し、破骨細胞の分化・成熟と骨吸収の促進することが知られており、細胞性セメント質が豊富な根尖部では、セメント細胞に発現する RANKL が前破骨細胞に発現する RANK を刺激し、破骨細胞の分化・成熟と根尖部歯根吸収を促進してしまう可能性が考えられる。他方、我々が骨芽細胞に発現する RANKL が破骨細胞から放出される膜小房型 RANK を認識する受容体として機能し、細胞分化の促進並びに骨形成の上昇に寄与していることを明らかにしたことから、過酷な根尖部圧迫側であっても、セメント芽細胞や繊維芽細胞・未分化間葉系細胞等の周囲組織に発現する RANKL が破骨細胞や破歯細胞から放出される RANK を認識する受容体として機能し、セメント質の形成や歯根吸収の修復に寄与できる可能性も十分考えられる。

そこで、

1. 根尖部歯根吸収を最小限にし、セメント質形成を最大にする最適な歯の移動方法はあるか？
 2. 破骨細胞・破歯細胞からの膜小房型 RANK がセメント芽細胞等の周囲組織に発現する RANKL を介して圧迫側のセメント質形成や歯根吸収修復を促進できるか？
- ということを本研究課題の核心をなす学術的「問い」として、本研究に着手した次第である。

2. 研究の目的

矯正歯科治療において回避すべき随伴症状の一つに歯根吸収があり、そのメカニズムについては *in vivo* の動物実験モデルで、主に歯根側面の吸収について研究されてきた。しかしながら、矯正歯科臨床における歯の移動に伴って問題となる歯根吸収はほとんどが根尖部に発症している。これは傾斜移動や咬合干渉に伴って根尖部は応力が集中して吸収が生じやすいだけでなく、根尖部以外に生じた歯根吸収はほとんど修復される一方、歯根尖部は根尖孔を含む凸型・不連続の形態で修復も起こりにくいからとも考えられる。しかし、歯根尖部の吸収ならびに修復のメカニズムについては十分解明されているとは言えない。

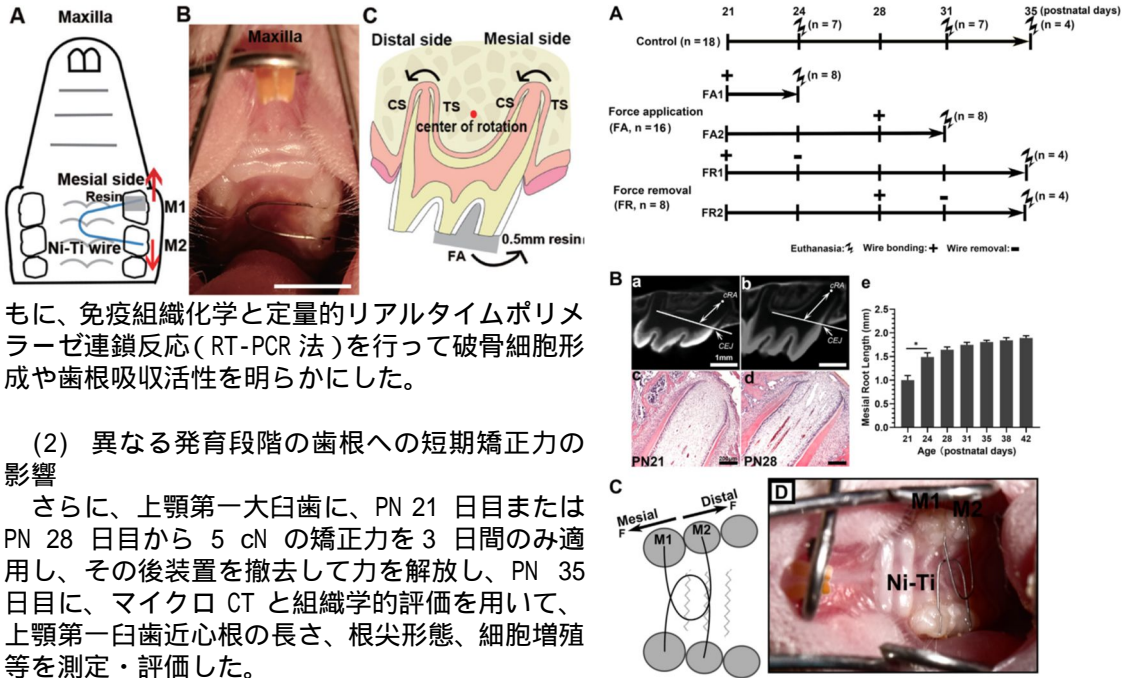
そこで本研究の目的は、歯の移動に伴う根尖部歯根吸収ならびに修復の背景を明らかにして、その予防・修復に寄与できる歯の移動方法を科学的裏付けとともに臨床医に提供することが本研究の当初の目的である。

3. 研究の方法

ラットの下顎臼歯の移動に伴う歯根尖吸収モデルにおいて、歯のわずかな傾斜移動と整直と咬合干渉の組み合わせにより、総合的には歯体移動が行われ、最小の歯根吸収で最大のセメント質形成・修復がおこなわれる矯正力の大きさ・作用期間・作用様式・分布・咬合干渉・歯根の形成段階等の条件の網羅的解析を開始した。対合歯や隣在歯咬合面のレジン築盛により、咬合干渉の付与や排除の状態を調整した。しかし、臼歯根尖部歯根吸収モデルでは予定した歯根膜内の圧力分布が十分生じず、効果の差が有意にならない可能性も窺われた。

(1) 機械的力に対する臼歯歯根の形成と根尖吸収活性の違い

そのため、並行して 21 日齢、並びに 35 日齢ラットの上顎の歯の移動に伴う歯根尖吸収モデルでの検討も行った。すなわち、上顎第一臼歯と第二臼歯の咬合面裂溝に 3 グラム重になるように調整した U 字型ワイヤーを接着し、第一臼歯と第二臼歯相反的傾斜移動を、1/2, 1, 3, 5, 7 日間行った。上顎を採取し、マイクロフォーカス X 線 CT にて第一臼歯の歯根の形態を調べると



もに、免疫組織化学と定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR 法) を行って破骨細胞形成や歯根吸収活性を明らかにした。

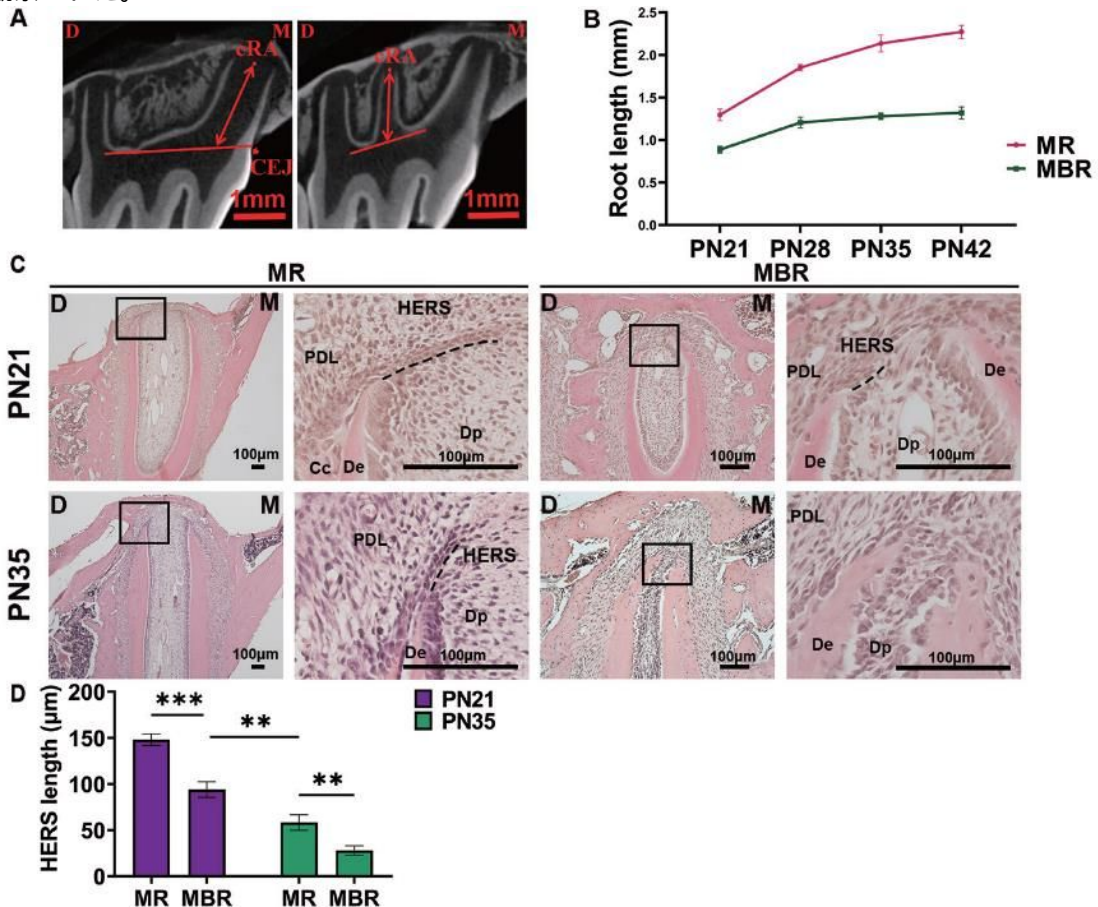
(2) 異なる発育段階の歯根への短期矯正力の影響

さらに、上顎第一大臼歯に、PN 21 日目または PN 28 日目から 5 cN の矯正力を 3 日間のみ適用し、その後装置を撤去して力を解放し、PN 35 日目に、マイクロ CT と組織学的評価を用いて、上顎第一臼歯近心根の長さ、根尖形態、細胞増殖等を測定・評価した。

4. 研究成果

(1) 機械的力に対する臼歯歯根の形成と根尖吸収活性の違い

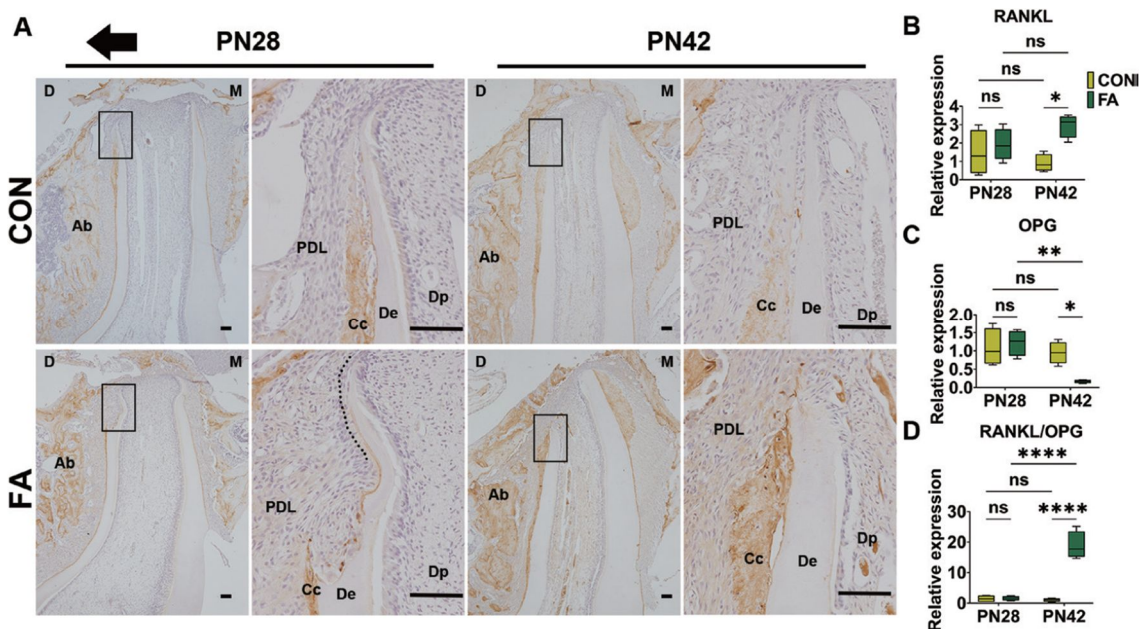
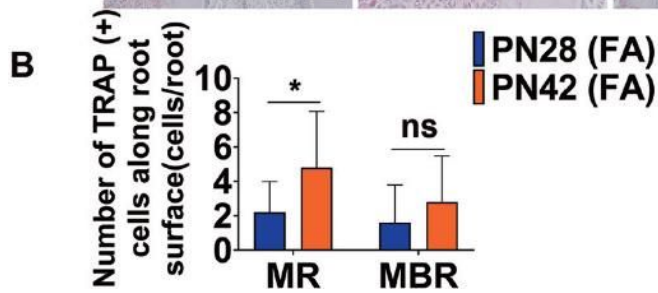
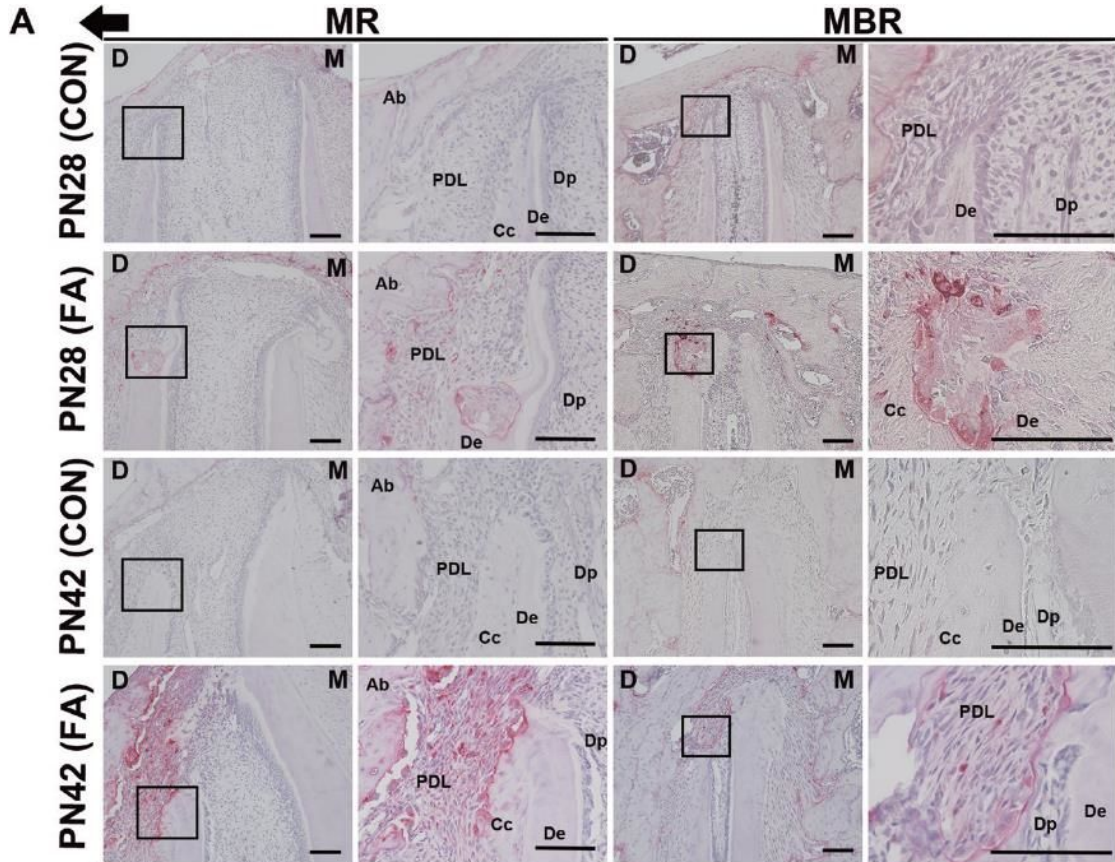
近心頬側根 (MBR) の発達は近心根 (MR) に先行した。PN28 力負荷 (FA) グループでは、象牙質が曲がっていたが、ヘルトヴィッヒ上皮性歯根鞘 (HERS) を含む組織学的所見は損なわれていなかった。MR の根尖部には破骨細胞や吸収窩は見られず、側方歯根吸収のみが観察された。PN42 (FA) の MR および PN28 (FA) と PN42 (FA) の両方の MBR で、外部根尖吸収 (EARR) が観察された。

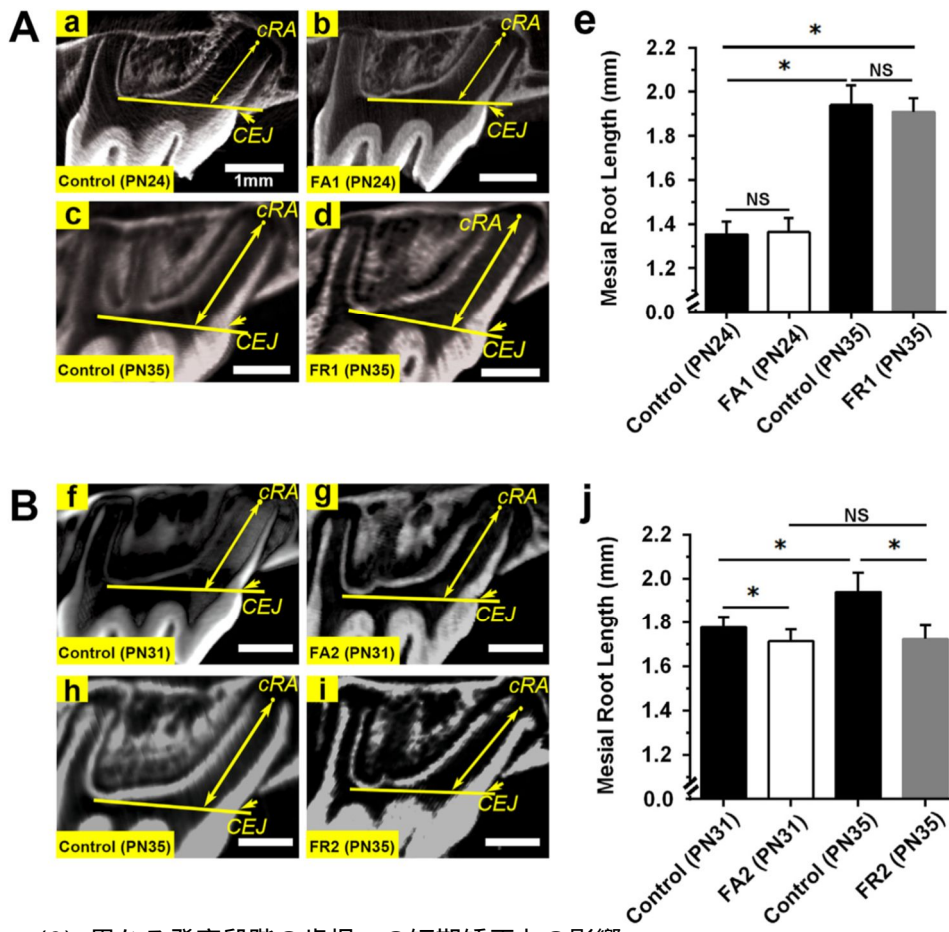
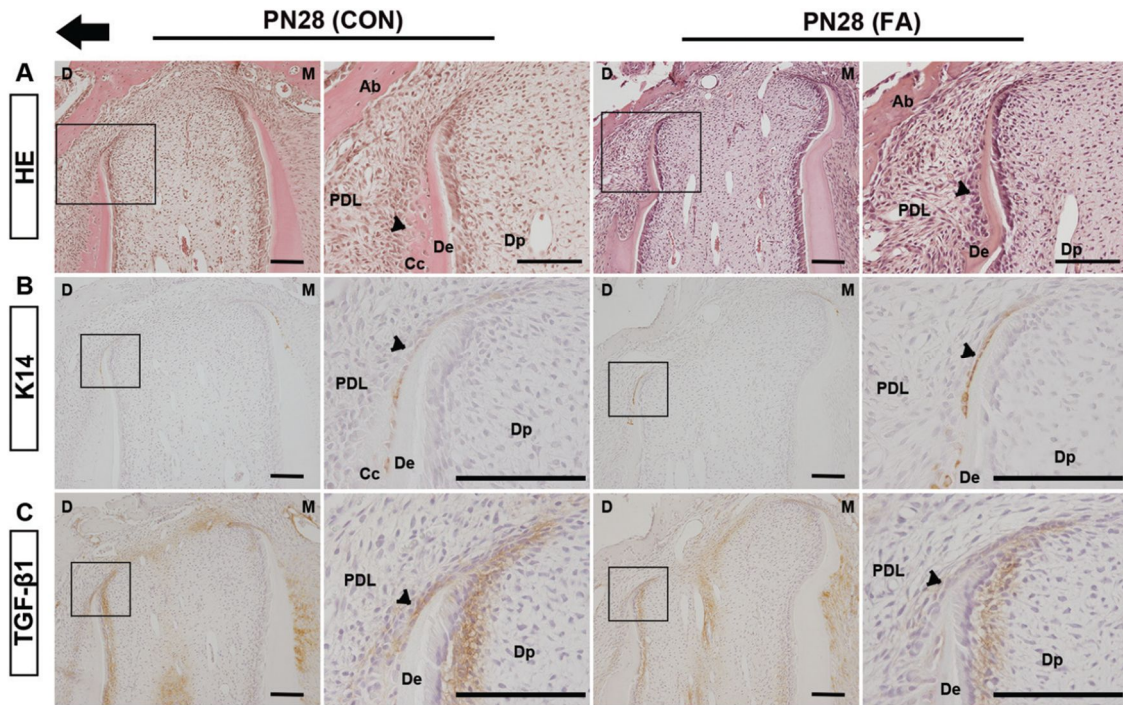


それに応じてオステオパンチンの発現が変化した。PN28 (FA) グループの MR では、オステ

オプロテゲリン (OPG) または核因子 B 受容体活性化因子リガンド (RANKL) の発現に有意な変化は見られなかった。

歯根形成中の 21 日齢ラットではほとんど根尖部歯根吸収が生じなかったが、35 日齢ラットでは、近心頰側根において、根尖部に酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ染色 (TRAP) 陽性の破歯細胞が集積し、有意に根尖部歯根吸収が生じた。





(2) 異なる発育段階の歯根への短期矯正力の影響

異なる形成段階で歯根形成中の3日間の歯の移動実験系では、PN21で移動開始した歯根形成中の移動3日後のFA1 (PN24)群も装置撤去後のFR1 (PN35)も対照群と比べ近心根歯根長に有意差はなかったがPN28で開始した、移動3日後のFA2 (PN31)群も装置撤去後のFR2 (PN35)も対照群と比べ近心根歯根長が有意に短くなっていた。

本研究結果から、矯正力を撤去するか、可能な場合は歯根形成中の歯を移動対象歯とできれば、根尖部の歯根吸収を回避もしくは修復できる可能性が示唆され、埋伏歯や萌出直後の歯根形成中である根末完成歯も矯正歯科治療の移動対象歯となりうるということが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Yixin Lou, Yoshiro Matsumoto, Sachiko Iseki and Takashi Ono	4. 巻 45
2. 論文標題 Difference in apical resorption activity during rat molar root formation in response to mechanical force	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Orthodontics	6. 最初と最後の頁 208-216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ejo/cjac071	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 Zhao Lu, Matsumoto Yoshiro, Iseki Sachiko, Ono Takashi	4. 巻 163
2. 論文標題 Effects of short-term orthodontic force application on the root at different developmental stages in rat maxillary molars	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics	6. 最初と最後の頁 531 ~ 539.e2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajodo.2022.04.016	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 Xie Cangyou, Rashed Fatma, Sasaki Yosuke, Khan Masud, Qi Jia, Kubo Yuri, Matsumoto Yoshiro, Sawada Shinichi, Sasaki Yoshihiro, Ono Takashi, Ikeda Tohru, Akiyoshi Kazunari, Aoki Kazuhiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Comparison of Osteoconductive Ability of Two Types of Cholesterol-Bearing Pullulan (CHP) Nanogel-Hydrogels Impregnated with BMP-2 and RANKL-Binding Peptide: Bone Histomorphometric Study in a Murine Calvarial Defect Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9751 ~ 9751
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms24119751	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 Sritara Sasin, Matsumoto Yoshiro, Lou Yixin, Qi Jia, Aida Jun, Ono Takashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between the Temporomandibular Joint Morphology and Chewing Pattern	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2177 ~ 2177
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics13132177	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 Keo Preksa, Matsumoto Yoshiro, Shimizu Yasuhiro, Nagahiro Shigeki, Ikeda Masaomi, Aoki Kazuhiro, Ono Takashi	4. 巻 43
2. 論文標題 A pilot study to investigate the histomorphometric changes of murine maxillary bone around the site of mini-screw insertion in regenerated bone induced by anabolic reagents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Orthodontics	6. 最初と最後の頁 86 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejo/cjaa018	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 Sritara Sasin, Tsutsumi Masahiro, Fukino Keiko, Matsumoto Yoshiro, Ono Takashi, Akita Keiichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Evaluating the morphological features of the lateral pterygoid insertion into the medial surface of the condylar process	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dental Research	6. 最初と最後の頁 219 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.353	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Qi Jia, Matsumoto Yoshiro, Xie Cangyou, Rashed Fatma, Ono Takashi, Aoki Kazuhiro
2. 発表標題 Local delivery of bone anabolic agents protects the thin alveolar bone in the murine mechanical orthodontic force model.
3. 学会等名 第41回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jia Qi, Yoshiro Matsumoto, Fatma Rashed, Cangyou Xie, Lou Yixin, Kazuhiro Aoki, and Takashi Ono
2. 発表標題 Bone response to buccal tooth movement by light continuous force in mice
3. 学会等名 第55回大韓歯科矯正学会 (KAO) 第13回アジア太平洋矯正歯科学会議 (APOC) 共同開催 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yixin Lou, Yoshiro Matsumoto, Sachiko Iseki, Jia Qi and Takashi Ono
2. 発表標題 Role of sclerostin in root resorption and repairment by light orthodontic force in rats
3. 学会等名 第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 Sasin SRITARA, Yoshiro MATSUMOTO, Yixin LOU, Jia QI, Jun AIDA and Takashi ONO
2. 発表標題 Assessment of morphology of temporomandibular joint in relation to the mandibular movement
3. 学会等名 第86回口腔病学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Lou Y, Zhao L, Keo P, Inoue M, Fukino K, Matsumoto Y, Iseki S, Ono T
2. 発表標題 Different Apical Responses of Developing and Developed Roots to Application of Mechanical Force on Maxillary Molars in Rats.
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress, Yokohama, Japan (Web) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Keo Preksa, Nagahiro Shigeki, Inoue Masamu, Fukino Keiko, Shimizu Yasuhiro, Matsumoto Yoshiro, Aoki Kazuhiro, Ono Takashi
2. 発表標題 Histomorphometric Changes of Murine Maxillary Bone around the Site of Mini-Screw Insertion in the Regenerated Bone Induced by Anabolic Reagents.
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress, Yokohama, Japan (Web) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立大学法人 東京医科歯科大学 研究情報データベース https://reins.tmd.ac.jp/html/100006971_ja.html
国立大学法人 東京医科歯科大学 咬合機能矯正学分野 webページ https://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/orts/results/

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	青木 和広 (Aoki Kazuhiro) (40272603)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究分担者	清水 康広 (Shimizu Yasuhiro) (60631968)	東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師 (12602)	

	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	趙 陸 (Zhao Lu)		
研究協力者	ロウ イキ心 (Lou Yixin)		

6. 研究組織（つづき）

	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	齊 佳 (Qi jia)		

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