

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21792140

研究課題名（和文） IGF-Iを用いた顎骨のアンチエイジング治療への挑戦

研究課題名（英文） Study of IGF-I effect on anti-aging for the jawbone

研究代表者

小嶋 郁穂 (Kojima Ikuho)

東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：80447169

研究成果の概要（和文）：

ラットへの IGF-I 投与により以下のことが明らかとなった。①X 線的に検討した下顎頭の骨密度は頸部に増加がみられた。②組織学的に検討した骨基質面積は、上下的に3つに分割した下顎頭において、頸部に骨量の増加がみられた。内外側に分割した下顎頭では、中心部で骨量の増加がみられた。③骨芽細胞数は、上下的に分割した下顎頭では、頸部で増加がみられた。内外側的に分割した下顎頭では、内外側部に増加がみられた。④破骨細胞数は、いずれに分割した下顎頭の部位にも変化はみられなかった。⑤IGF-I 投与によるこれらの骨密度、骨量、骨芽細胞数の変化は、いずれも投与中止後に消失していた。

研究成果の概要（英文）：

The results of IGF-I administration for normal rat were as follows. 1) Bone mineral density (BMD) analyzed by X-ray photograph increased in lower area of mandibular condyle. 2) On measurement about bone matrix ratio (BMR), BMR was greater in lower part of mandibular condyle (Cd) vertically divided into three parts, and was greater in central part of laterally divided Cd. 3) On measurement about osteoblast, the number of osteoblasts was greater in central and lower parts of vertically divided Cd, and in inside and outside parts of laterally divided Cd. 4) On measurement about osteoclast, the number of osteoclasts has no change in any parts of Cd. 5) These changes during IGF-I administration disappeared after IGF-I administration ended.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：IGF-I、骨、アンチエイジング

## 1. 研究開始当初の背景

近年、顎骨の老化防止および成長発育に最も深く関連する物質としてペプチド性成長

因子の1つである Insulin-like growth factor I (以下 IGF-I) が注目され、加齢とともにその血中量は減少することが知られ

ている。IGF-Iは種々の組織の成長促進作用を有し、特に骨に対しては骨芽細胞、軟骨芽細胞の分化・増殖を促進し、骨形成・骨成長作用を有する。我々は、既にIGF-Iを全身投与することにより可逆的な高IGF-I血症を呈するラットモデルを作製し、これまで研究を行ってきた。IGF-I投与により下顎骨は上顎骨や大腿骨と比較して有意に過成長し、特に下顎骨体部と下顎頭の長さが増大していることが明らかとなった。

以上により、IGF-Iが顎口腔組織の成長や老化防止に関わる影響は大きく、IGF-I投与による顎骨や咀嚼筋の変化について詳細な形態変化および組織学的変化を検討することにより、IGF-Iのアンチエイジング作用のメカニズムを解明し、顎骨の老化防止の治療に臨床応用することを目指す。

## 2. 研究の目的

本研究においては、顎口腔領域におけるIGF-Iの作用を解明することを目的に顎骨の形態学および組織学的変化について検討した。

## 3. 研究の方法

実験動物はWistar系ラット10週齢を用いた。IGF-I群にはIGF-I製剤を、対照群には生理食塩水を、ともに背部皮下組織から4週間持続投与した。両群のラットは、投与中止直後(14週齢)および投与中止4週間後(18週齢)に屠殺し、試料を採取して検討を行った。

(1) 下顎骨の部位による骨密度の変化の検討として、軟エックス線写真を撮影し、骨密度を計測した。骨密度の計測部位は、下顎頭の関節面および下顎頭の頸部、大腿骨頭の関節面、大腿骨頭の頸部、下顎歯槽骨の皮質骨、下顎歯槽骨の海綿骨とした。

(2) 下顎頭の部位による骨量変化を検討するために組織学的な検索を行った。下顎頭を上下的に3層(軟骨下層、中間層、頸部)と内外側的に3層(外側部、中心部、内側部)に分けて詳細な部位別の骨量(骨基質の面積)測定を行った。

(3) 下顎頭の部位による骨量変化のメカニズムを解明するために、骨芽細胞および破骨細胞の数の検索を行った。下顎頭を上下的に3層(軟骨下層、中間層、頸部)と内外側的に3層(外側部、中心部、内側部)に分けて詳細な部位別の測定を行った。

(1)～(3)の検討はいずれもIGF-Iを4週間持続投与した直後および投与中止4週間後の2つのtime pointにおいて行い、それぞれについて比較検討した。

両群間の平均値の差の検定には student's

t-testを使用し、危険率0.05以下を有意とした。

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## 4. 研究成果

### (1) 骨密度

軟エックス線写真を用いたラット下顎骨の骨密度計測の結果、以下の結果が得られた。

#### ① 下顎骨の歯槽骨

IGF-I投与により(14週齢)、歯槽骨皮質骨においてIGF-I群ではコントロール群に比較して有意な骨密度の増加がみられた。投与中止4週間後(18週齢)にも同様に骨密度の増加がみられた。下顎骨海綿骨では、いずれの計測でも両群間の骨密度に有意差はみられなかった。(Fig. 1, 2)

Fig. 1 歯槽骨皮質骨の骨密度

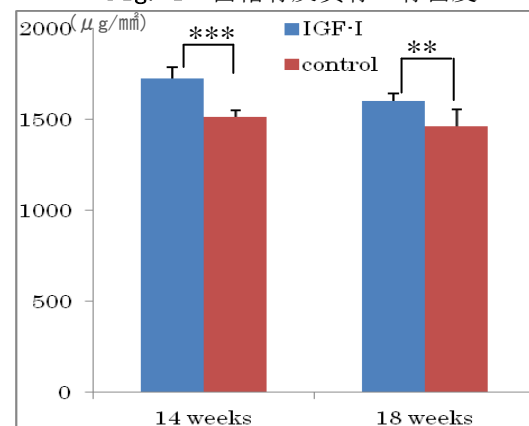
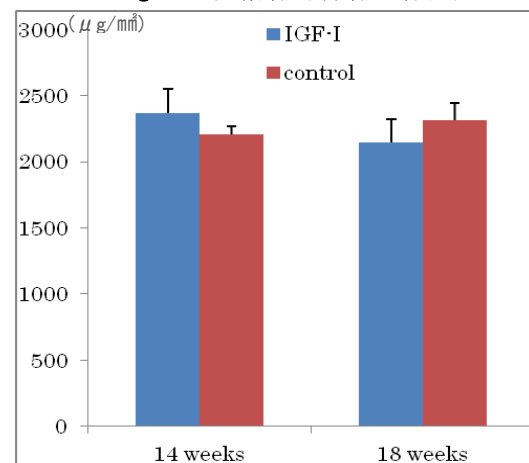


Fig. 2 歯槽骨海綿骨の骨密度



#### ② 下顎頭

IGF-I投与により(14週齢)、下顎頭関節面と下顎頭頸部においてIGF-I群はコントロール群に比較して有意な骨密度の増加がみられた。投与中止4週間後(18週齢)、両群間の骨密度に有意差はみられなかった。(Fig. 3, 4)

Fig. 3 下顎頭関節面の骨密度

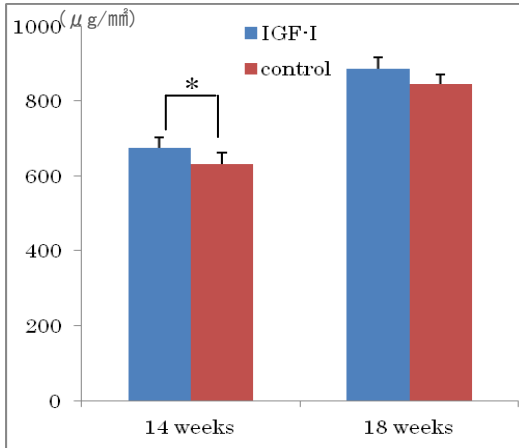
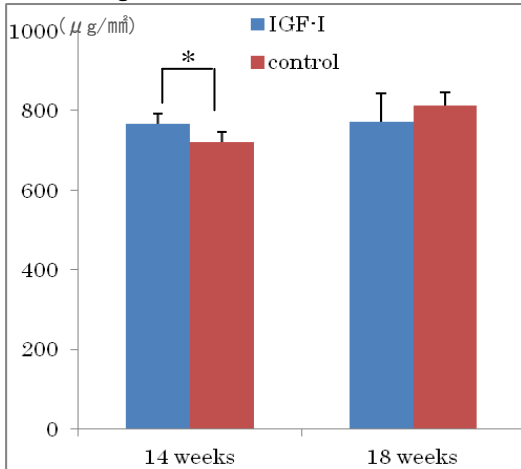


Fig. 4 下顎頭頸部の骨密度



③大腿骨頭

IGF-I 投与により (14 週齢)、大腿骨頭の関節面および頸部のいずれにおいても両群間の骨密度に有意差はみられなかった。投与中止4週間後 (18 週齢) にも同様に両群間の骨密度に有意差はみられなかった。(Fig. 5, 6)

Fig. 5 大腿骨頭関節面の骨密度

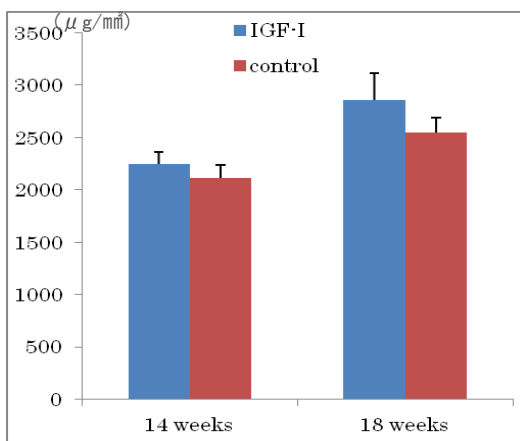
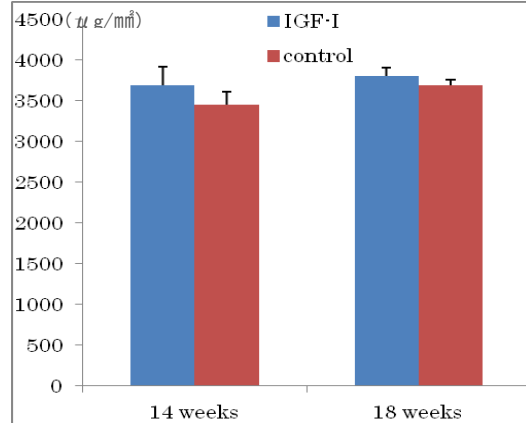


Fig. 6 大腿骨頭頸部の骨密度



(2) 下顎頭の骨量の変化

①下顎頭を上下的に3層 (軟骨下層、中間層、頸部) に分割したところ、頸部において IGF-I 群はコントロール群に比較して有意な骨基質面積の増加がみられた。軟骨下層と中間層において、両群間に有意差はみられなかった (14 週齢; Fig. 7)。投与中止4週間後、いずれの部位においても両群間の骨基質面積に有意差はみられなかった (18 週齢; Fig. 8)。

Fig. 7 14 週齢ラット骨基質面積 (上下的3層の比較)

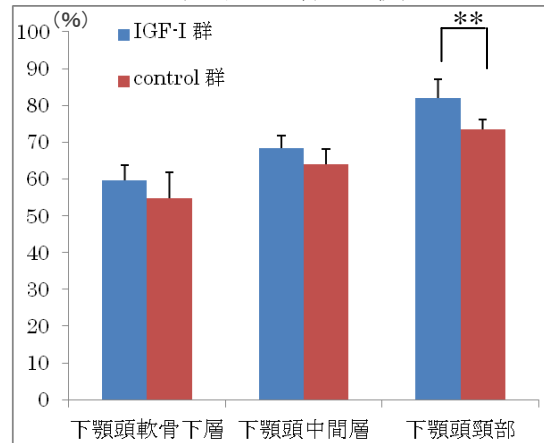
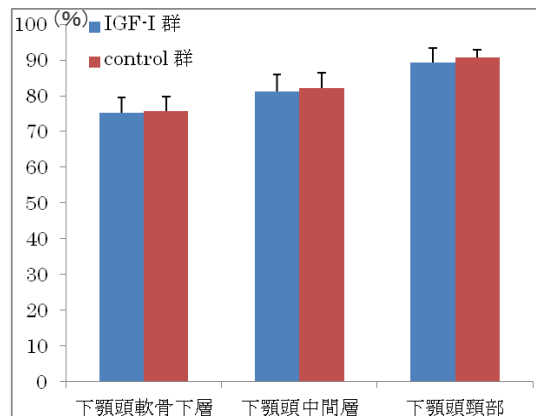


Fig. 8 18 週齢ラット骨基質面積 (上下的3層の比較)



②下顎頭を内外側的に3層(外側部、中心部、内側部)に分けた検討の結果、中心部において、IGF-I群はコントロール群に比較して有意な骨基質面積の増加がみられた。外側部と内側部には両群間に有意差はみられなかった(14週齢; Fig. 9)。投与中止4週後、いずれの部位においても両群間の骨基質面積に有意差はみられなかった(18週齢; Fig. 10)。

Fig. 9 14週齢ラット骨基質面積(内外側的3層の比較)

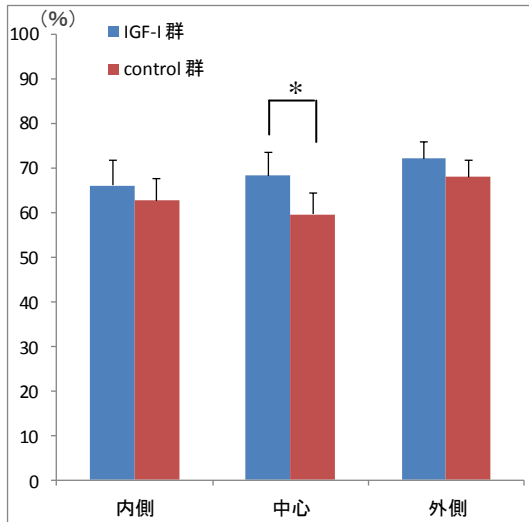
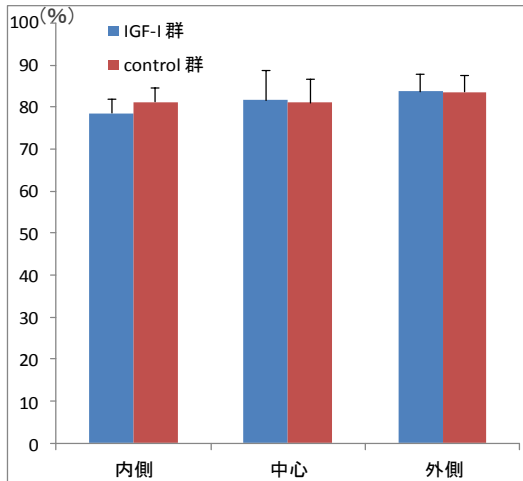


Fig. 10 18週齢ラット骨基質面積(内外側的3層の比較)



(3) 下顎頭の骨芽細胞数の変化

①下顎頭を上下的に3層(軟骨下層、中間層、頸部)に分けた検討の結果、中間層と頸部において、IGF-I群はコントロール群に比較して有意な骨芽細胞数の増加がみられた。軟骨下層において両群間に有意差はみられなかった(14週齢; Fig. 11)。投与中止4週後、いずれの部位においても両群間の骨芽細胞数に有意差はみられなかった(18週齢; Fig. 12)

Fig. 11 14週齢ラット骨芽細胞数(上下的3層の比較)

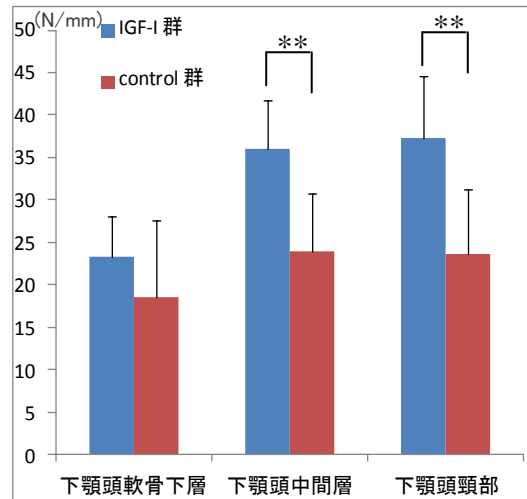
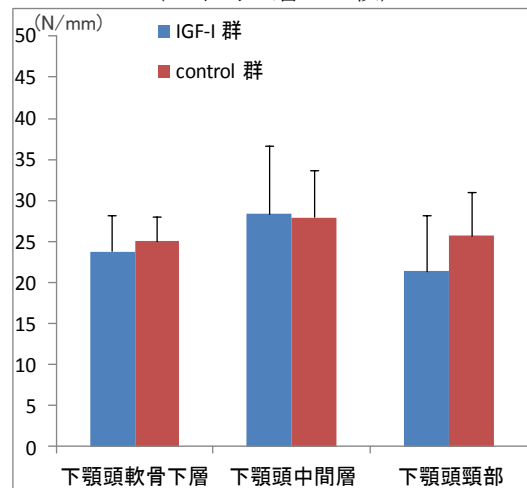


Fig. 12 18週齢ラット骨芽細胞数(上下的3層の比較)



②下顎頭を内外側的に3層(外側部、中心部、内側部)に分けた検討の結果、外側部と内側部において、IGF-I群はコントロール群と比較して有意な骨芽細胞数の増加がみられた。中心部には両群間に有意差はみられなかった(14週齢; Fig. 13)。投与中止4週後、いずれの部位においても両群間の骨芽細胞数に有意差はみられなかった(18週齢; Fig. 14)。

Fig. 13 14週齢ラット骨芽細胞数(内外側的3層の比較)

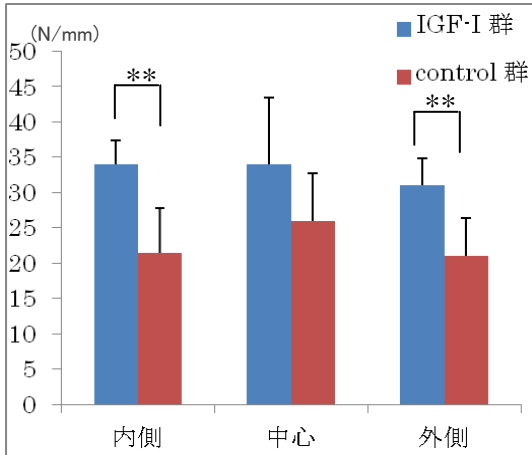
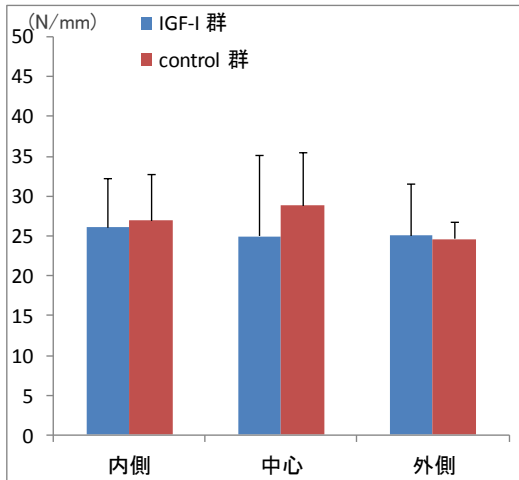


Fig. 14 18週齢ラット骨芽細胞数(内外側的3層の比較)



③下顎頭の破骨細胞数は、上下的に3層(軟骨下層、中間層、頸部)に分けた検討と内外側的に3層(外側部、中心部、内側部)に分けた検討の結果、いずれの部位においても両群間に有意差はみられなかった(14週齢; Fig. 15, 16)。投与中止4週後もいずれの部位においても両群間の破骨細胞数に有意差はみられなかった(18週齢; Fig. 17, 18)。

Fig. 15 14週齢ラット破骨細胞数(上下的3層の比較)

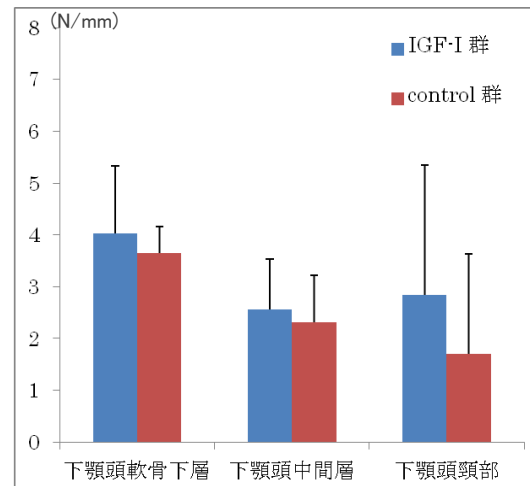


Fig. 16 14週齢ラット破骨細胞数(内外側的3層の比較)

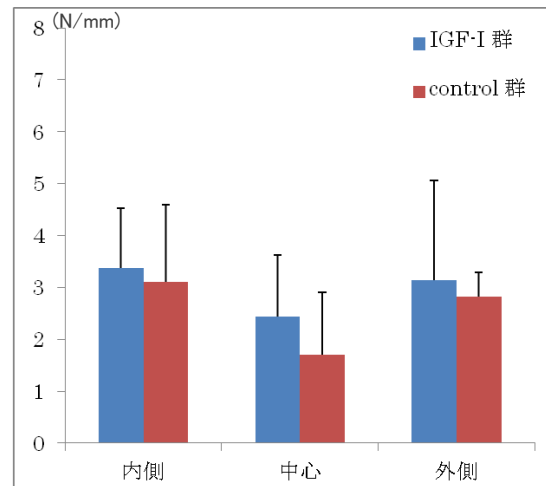


Fig. 17 18週齢ラット破骨細胞数(上下的3層の比較)

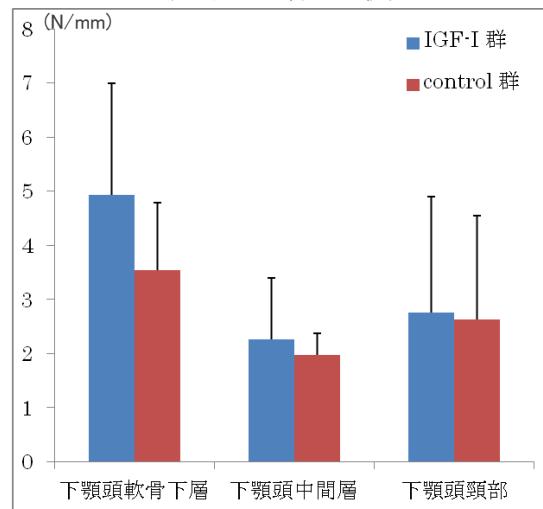
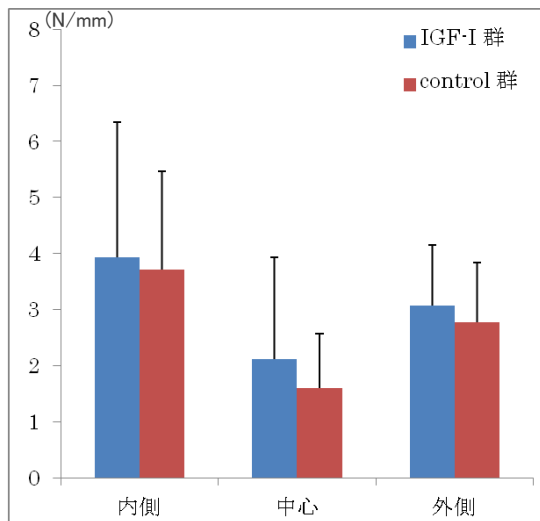


Fig. 18 18週齢ラット破骨細胞数  
(内外側の3層の比較)



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

① Iikubo M, Kojima I, Sakamoto M, Kobayashi A, Ikeda H, Sasano T. Morphological and histopathological changes in orofacial structures of experimentally developed acromegaly-like Rats: An Overview. Int J Endocrinol. 2012;2012:254367. Epub 2012 Feb 28. 査読有

[学会発表] (計2件)

① Iikubo M, Yamamura MJ, Li L, Sasaki M, Kojima I, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Sakamoto M, Kodama T, Sasano T. Mechanisms of edematous changes in masseter muscle evoked by muscle pain. The 18th International Congress of Dento-Maxillo-Facial Radiology. May 25-29, 2011, Hiroshima

② Kojima I, Iikubo M, Sakamoto M, Sasano T. Morphological study on the dental arch in experimentally developed acromegaly-like rats. 8th Asian congress of Oral and Maxillofacial Radiology.

November 14-16, 2010, Seoul

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

小嶋 郁穂 (Kojima Ikuho)

東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：80447169