

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593095

研究課題名(和文) アレルギーによる歯周組織細胞外基質変化と歯の移動時の歯根吸収亢進の関連の解明

研究課題名(英文) Relationship between the change of extracellular matrix due to allergy and the orthodontic force induced root resorption

研究代表者

五百井 秀樹 (Ioi, Hideki)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：10274474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：OVA感作ラットの組織切片を用いて、MMP-2、MMP-9、MMP-13、TIMP-1、TIMP-2について免疫組織学的解析を行ったところ、歯根膜および周囲歯槽骨において、発現が確認された。MMP-9、TIMP-1、TIMP-2について、RT-PCR解析を行ったところ、TIMP-1については有意に矯正力を負荷した群で発現量の上昇が認められ、MMP-9、TIMP-2でも同様の傾向が認められた。さらに、アスピリン投与により、これら細胞外基質代謝酵素やその阻害剤は顕著に減少する傾向があることを観察した。しかし、矯正力を24時間負荷したモデルでは、OVA投与による影響は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：We found the enhanced expression of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 on the surface of the periodontal membrane and alveolar bone in the OVA with orthodontic force group. The expression level of TIMP-1 was significantly higher in the OVA with orthodontic force group than in the other groups after 24 hours of orthodontic force. The same tendencies were observed for the expression levels of MMP-9 and TIMP-2. The expression levels of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 were suppressed due to Aspirin administration. However, no significant effect by the OVA observed in the 24 hours orthodontic force induced rats. Further detailed study would be necessary for the elucidation.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯根吸収 アレルギー 歯の移動 OVA MMP TIMP

1. 研究開始当初の背景

矯正歯の移動時に伴う歯根吸収発生のリスク因子として、これまで過度の矯正力、治療期間の長期化、長距離に及ぶ歯の移動など治療術式に関わる危険因子が着目され、その関連性が報告されてきた。しかしながら、同一術者が同じ矯正力、期間、距離を移動させたのにも関わらず、一方では重篤な歯根吸収を認める場合があることに対し十分な説明が行われてこなかった。我々は、ホスト側に歯根吸収を起こしやすい患者が存在するのではないかという仮説を立て、そのリスク因子としてアレルギー疾患に着目した。我が国におけるアレルギー疾患の罹患率は年々上昇し、小児の約35%、成人の約22%と報告され、まさに国民病とさえ言われている。我々は、疫学調査を通してアレルギー疾患患者は健常者と比較し重篤な歯根吸収の発現頻度が約3倍も大きいことを2004年日本矯正歯科学会にて報告(学術優秀発表賞)し、翌年同学会主催のシンポジウムにてシンポジストとして講演を行った。2006年には国際ジャーナルに世界で初めてその臨床的関連性を示す疫学調査結果を報告した。次に、我々はアレルギーモデルラットを用い、矯正歯の移動に対する影響を調査した。アレルギーモデルラット群は、コントロール群に比較して顕著に歯根吸収量の増加(図)を認められた。

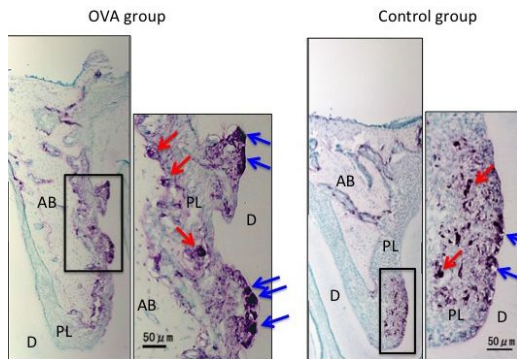


図 OVA投与群非投与群14日後における骨吸収および歯根吸収 (AB: 歯槽骨, D: 象牙質, PL: 歯根膜) 破骨細胞: → 破歯細胞: →

さらに、破骨細胞及び破歯細胞の増加、またこれらの分化と成熟に関わる IL-1, IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインや破骨細胞分化因子である RANKL に加えて、アレルギーを引き起こす脂質メディエーターロイコトリエン合成酵素 (5-LO, FLAP) および受容体 (BLT1, BLT2, CysLT2) の発現が顕著に増加することを示した。本成果を発表した当研究グループの村田は、2008年日本矯正歯科学会学術優秀発表賞を受賞した。しかし、アレルギーモデルラットの歯の移動時の

顕著な歯根吸収の機構については明確になつたとはいえない。

2. 研究の目的

歯周組織微小環境において、アレルギーによりおこる細胞外基質代謝異常に加えて歯の移動という力学的負荷がかかることが病的な歯根吸収を惹起するとの仮説を立て、コラーゲンなどの細胞外基質とその代謝酵素の動態を調べることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、喘息や食物アレルギーモデルとしてよく用いられる卵白アルブミン(OVA)感作を行った Brown Norway (BN) ラットを用いる。

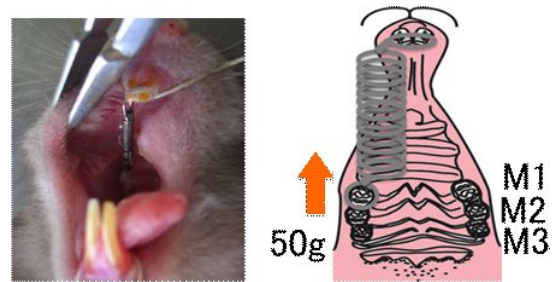


図 超弾性コイルスプリングを用いた上顎第一大臼歯近心への移動方法

OVA 投与群、OVA 非投与群に対し、それぞれ矯正力(OF)負荷群と矯正力非負荷群を設定し、(OVA-/OF-) (OVA-/OF+) (OVA+/OF-) (OVA+/OF+) の4群に分類し評価した。矯正力は、約10gの負荷を持続的に発揮するNi-Tiコイルスプリングを用いた。

各群での歯周組織における MMPs, TIMP-1, TIMP-2 変化を経時的に測定した。

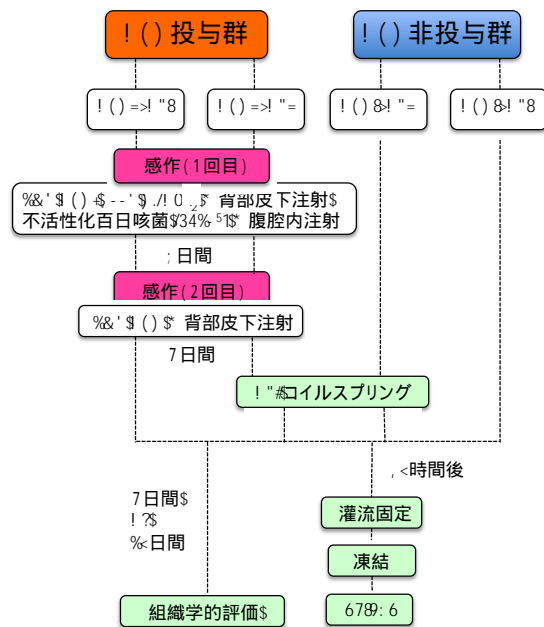


図 実験方法

4. 研究成果

予備実験後、ラットを OVA 投与および矯正力負荷（24 時間）群、OVA 投与群、矯正力負荷（24 時間）群、対照群の 4 群に分けて実験を行い、M1 周囲の組織切片作成および周囲組織の RNA 抽出を行った。

組織切片を用いて、MMP-2、MMP-9、MMP-13、TIMP-1、TIMP-2 について免疫組織学的解析を行ったところ、歯根膜および周囲歯槽骨において、発現が確認された。

RNA サンプルを用いて、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 について real-time RT-PCR 解析を行った。その結果、TIMP-1 については有意に矯正力を負荷した群で発現量の上昇が認められ、MMP-9、TIMP-2 でも同様の傾向が認められた。さらに、アスピリン投与により、これら細胞外基質代謝酵素やその阻害剤は顕著に減少する傾向があることを観察した。しかし、矯正力を 24 時間負荷したモデルでは、OVA 投与による影響は認められておらず、今後さらなる詳細な検討が必要と考えられる。

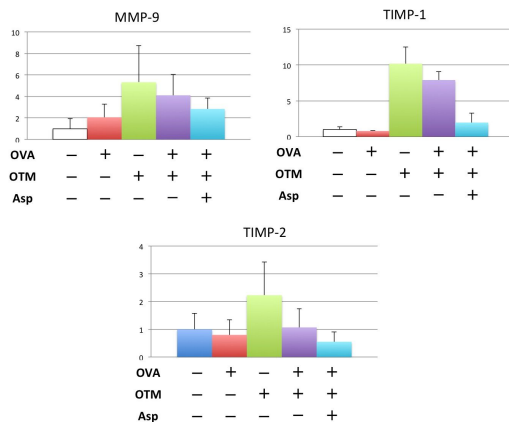


図 MMP-9、TIMP-1 および TIMP-2 の発現

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)

Murata N., Ioï H., Ouchi M., Takao T., Oida H., Aijima R., Yamaza T., Kido M.A. (2013) Effects of allergen sensitization on external root resorption, J Dent Res 92: 641-647.

〔学会発表〕(計 4 件)

村田直久、五百井秀樹、大内雅博、城戸瑞穂、高橋一郎 矯正的歯の移動時におけるアレルギー誘導性歯根吸収促進メカニズムの解明 第 73 回日本矯正歯科学会 2014.10.20 22, 幕張.

村田 直久, 五百井 秀樹, 大内 雅博, 合島 怜央奈, 沖 雄二, 山座 孝義, 高橋 一郎, 城戸 瑞穂. 矯正的歯の移動時におけ

るアレルギー誘導性歯根吸収促進機構. 歯科基礎医学会学術大会, 2013.9.20-22, 岡山.

Ouchi M, Hatakeyama J, Murata N, Yoshinari M, Aijima R, Ioï H, Takahashi I, Kido M. Novel insight into mechanisms of bone loss from allergic inflammation using experimental mouse model. 2nd joint meeting of the international bone and mineral society and the Japanese society for bone and mineral research. Kobe, 2013.

大内雅博、村田直久、五百井秀樹、高橋一郎、城戸瑞穂. アレルギーモデルマウスにおける脛骨骨髄の経時的骨梁変化. 第 53 回歯科基礎医学会学術大会, 2011.9.30-10.2, 岐阜.

〔図書〕(計 1 件)

Ioï H, Kido MA, Nishioka M, Asakawa M, Muroya R, Takahashi I. Orthodontics. Rijeka: Intech. (in press)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

五百井 秀樹 (IOI, Hideki)

九州大学・大学病院・講師・

研究者番号: 10274474

(2) 研究分担者

城戸 瑞穂 (KIDO, Mizuho)

九州大学・歯学研究科 (研究院)・准教授

研究者番号: 60253457

(3) 連携研究者

高橋 一郎 (TAKAHASHI, Ichiro)
九州大学・歯学研究科(研究院)・教授
研究者番号：70241643