

令和元年6月13日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11344

研究課題名(和文) 歯の移動に伴う歯根吸収重篤化に関わる好塩基球性免疫機構の解明と修復活性化の検討

研究課題名(英文) Apical root resorption and repair during orthodontic tooth movement in experimental model

研究代表者

松本 芳郎 (MATSUMOTO, Yoshiro)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：20292980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：矯正歯科治療により生ずることがある歯根の先端部分が吸収する動物実験モデルを作製した。そのモデルの応用によりアレルギー疾患の関与は明確でなかったものの、炎症に関連する因子が歯根吸収の発症に関与することが示唆された。歯根が完成していない歯の移動では明らかな歯根先端部分の吸収は認められなかったが、短期間の歯の移動と比較して比較的長期間の移動では歯根先端が曲がりながら成長するため、歯根長が若干短縮していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

矯正歯科治療で回避したい歯根の先端部分が吸収の動物実験モデルができたことから、原因究明や予防に関する研究が進むことが期待される。歯根が完成していない歯の矯正歯科治療についても新たな知見が得られ、より安全な矯正歯科治療が行われるようになることが期待される。生理的な乳歯歯根吸収ならびに永久歯萌出機構に関する新たな知見も埋伏歯・異所性萌出歯に伴う永久歯歯根吸収の原因究明や予防に活用されていくことが期待される。

研究成果の概要(英文)：An animal experimental model for apical root resorption in orthodontic tooth movement has been established. Inflammatory factors are involved in apical root resorption during orthodontic tooth movement by using the apical root resorption model, although a relation between apical root resorption and allergy diseases is not clarified. Apical root resorption during orthodontic tooth movement in developing root was not found. On the other hand, a length of developing root during orthodontic tooth movement was slightly shortened because of the root growth with apical bending.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：根尖部歯根吸収 歯科矯正学的歯の移動 根未完成歯の移動 生理的歯根吸収

1. 研究開始当初の背景

より良い治療結果を追及する矯正歯科医にとって、矯正歯科治療に伴い生じることがある歯根尖の重篤な吸収は是非とも回避したい問題の一つである。矯正歯科治療に伴う歯根吸収は多因子が重なって生じると考えられており、歯の移動の際に加える矯正力の大きさや種類、期間や歯根を移動させる場所、対合歯との咬合状態など術者が注意できる要因によりある程度回避しうるが、歯根の形態や遺伝的要因など患者側の因子によっても増悪することが知られている。

これまで患者側要因のうち、アレルギー疾患や関節炎の患者において歯根吸収が増悪する可能性が報告されており、さらに近年、卵白アルブミン感作によるラットのアレルギー疾患モデルにおいて、歯の移動に伴う歯根吸収の亢進、顆粒球の浸潤と同時に破骨細胞分化促進因子 RANKL、炎症性サイトカイン (IL-1、TNF)、Th17 関連サイトカイン (IL-17、IL-23)、ロイコトリエン B4 の増加等が報告された。しかしながらアレルギー疾患と矯正歯科治療に伴う歯根吸収増悪との直接の関わりやメカニズムははまだ不明で、予防も困難である。また、好塩基球は白血球のなかで 0.5%と最も数が少なく、長らく謎の組織と呼ばれていたが、好塩基球が慢性アレルギー炎症の病態形成の主役であること、即時型アレルギー反応である全身性アナフィラキシーにも関わるということが明らかになった。

これまで研究代表者は、生理的歯根吸収機構の解明、歯の移動に伴う根尖部歯根吸収機構の探索等を行ってきた。これらの成果により主に病的歯根吸収の場合は、不適切なメカニカルストレスが引き金となって炎症性サイトカイン等が産生されること、吸収される部位により進行速度や修復機構とのバランスが異なることを明らかにしてきた。歯の移動に伴う歯根吸収についても、術者による不適切なメカニカルストレスだけでなく、好塩基球が主役をなす何らかのアレルギー疾患の関与を着想し、本研究課題においてこれまでの研究成果を進展させていくことが研究開始当初の背景であった。

2. 研究の目的

(1) 各種アレルギー疾患モデルの中から歯根吸収重篤化に関与するアレルギー疾患の同定と好塩基球をはじめとした各種アレルギー関連因子の関与並びに、アレルギー疾患モデルにおいて歯根吸収が重篤化しない歯の移動手段の開発を目指していた。しかしながら、歯根吸収が有意に重篤化するアレルギー疾患を再現・同定することができず、当初の目的を達成することができなかった。

(2) そこで本課題では、改めてラットの下顎の歯の移動に伴う歯根尖周囲の歯根吸収モデルを開発することとした。また、歯根尖周囲歯根吸収モデルにおける破骨細胞並びに各種炎症性サイトカインの局在を明らかにすることを目指した。

(3) 一方、発育中の根未完成歯の矯正歯科治療を行う際には一定の配慮が必要と考えられているが、その科学的根拠は十分明らかになっていない。そこで本課題では、機械的矯正力が発育中の歯根に与える影響を明らかにすることも目標として、根未完成歯に対する弱い矯正力を用いた歯の移動モデルを作製し、根未完成歯の比較的短期間の歯の移動モデルにおける根尖部周囲の形態学的変化や各種因子の局在の変化を解明することも目的とした。

(4) さらに、矯正歯科治療より重篤な永久歯歯根吸収が生じることがある埋伏歯・異所性萌出歯について、混合歯列期のウシ下顎前歯部を用い、生理的な乳歯歯根吸収ならびに永久歯萌出機構を解剖学的に明らかにすることも新たな目標とした。

3. 研究の方法

(1) 卵白アルブミン感作によるラットのアレルギー疾患モデル並びにアレルギー特異的な免疫グロブリン E を発現するマウスに in vivo での歯の移動による歯根吸収モデルを適用し、抗マウス好塩基球モノクローナル抗体で好塩基球除去を行った後にアレルギーで暴露する実験群と好塩基球除去を行わずにアレルギー暴露する対照群における、歯根吸収量の差異の有無をマイクロフォーカス X 線 CT (マイクロ CT) にて経時的に定量評価した。

(2) ラット下顎切歯に平行に設置した絶対的固定源の切縁側から 50gf のニッケルチタン合金製クローズドコイルスプリングにて下顎第一臼歯を近心咬合面方向に牽引して、歯科矯正学的な歯の移動に伴う根尖部周囲の歯根吸収モデル作製を試みた。

また、酵素組織化学的手法により TRAP 陽性破骨細胞の同定を行い、酵素抗体法によりインターロイキン-1、インターロイキン-6、腫瘍壊死因子 (TNF)、シクロオキシゲナーゼ-1、シクロオキシゲナーゼ-2、プロスタグランジン E₂ の局在を定量的に検討した。

(3) 生後 21 日齢から 35 日齢の雄性 SD ラットの生理的歯根形成状態をマイクロ CT で撮影・解析し、組織学的な検討を行った。

また、生後 21 日齢と 28 日齢のラットの上顎第一臼歯 (M1) と第二臼歯を相反的に 3 日間移動し、35 日齢時の歯根形成状態をマイクロ CT にて撮影し、第一臼歯近心根歯根長を計測し、組織学的な検討を加えた。

さらに、生後 21 日齢ラットの M1 に 1, 3, 5, 7 日間 3-5gf の矯正力を付与し、マイクロ CT による歯根長や 35 日齢で歯根尖の組織学的形態や EdU を用いた細胞増殖能、ラミニンの局在の変化、I 型コラーゲン 1 mRNA およびオステオカルシン mRNA の発現を評価した。3 日後と 7 日後に矯正力を解放した時の 35 日齢で歯根尖の組織学的形態についても同様に評価した。

(4) 生後 24 か月齢から 29 か月齢のウシ (和牛) の下顎前歯部並びに歯周組織、下顎骨を入手し、乳歯並びに永久歯歯冠幅径・厚径、乳歯並びに永久歯の歯根長、歯槽骨幅径、左右別アーチングスディスクレパンシー、動揺度 (ミラーの分類、ペリオテストによる計測)、歯小囊表層の色等の計測・記録・解析、写真撮影、単純 X 線写真撮影、歯科用コーンビーム CT 撮影をして詳細な解析を行った。

4. 研究成果

(1) 卵白アルブミン感作によるラットのアレルギー疾患モデル、並びにアレルゲン特異的な免疫グロブリン E を発現するマウスにおいて、歯の移動による歯根吸収の有意な増加は認められなかった。好塩基球除去後にアレルゲンで暴露する実験群と好塩基球除去を行わずにアレルゲン暴露する対照群でも歯根吸収量の有意な差が認められなかった。臨床的な予備調査においても、花粉症や喘息などのアレルギー疾患を持つ患者と持たない患者の間に有意な歯根吸収の発現の差が認められず、アレルギー疾患と矯正歯科治療に伴う歯根吸収との関連については今後さらなる検討が必要と考えられた。

(2) 対照群の下顎第一臼歯遠心根遠心面の根尖部付近には歯根吸収窩は全く認められなかったが、8 日・15 日間近心挺出移動群では有意に大きな吸収窩が形成され、歯科矯正学的な歯の移動に伴う根尖部周囲の歯根吸収モデルが確立できた。確立したモデルの実験群の同部位歯根膜には、シクロオキシゲナーゼ-1 陽性細胞の増加は認められなかったが、TRAP 陽性破骨細胞ならびにインターロイキン-1、インターロイキン-6、腫瘍壊死因子 (TNF)、シクロオキシゲナーゼ-2、プロスタグランジン E₂ の各陽性細胞が、対照群に比べ有意に多く認められた。これまで行われてきた上顎の歯の移動に伴う側面部の歯根吸収だけでなく、下顎の歯の移動に伴う根尖部周囲の歯根吸収にも、これらの炎症性サイトカイン等が関与していることが明らかとなり、今後歯の移動に伴う根尖部周囲の歯根吸収を予防していく上で、大きな足掛かりになることが期待された。

(3) 生後 21 日齢から 35 日齢のラットの生理的歯根形成状態を組織学的並びにマイクロ CT にて解析したところ、生後 21 日齢での歯根形成が最も活発であることが明らかとなった。

また、歯根形成が旺盛な生後 21 日齢での歯の移動では、対照群と比較して移動後の歯根長に有意差は認められなかったが、歯根形成がやや鈍る 28 日齢での歯の移動では、移動後の歯根長が有意に減少した。

さらに、生後 21 日齢のラットの上顎第一臼歯と第二臼歯を相反的に 1, 3, 5, 7 日間移動した結果、歯の移動群では、矯正力付与後 1 日と 3 日では、M1 近心根根尖部でラミニンの局在の増加に伴う歯根尖形態の変化が認められた。矯正力付与後 7 日では、歯根尖部が屈曲して発育し、マイクロ CT での解析より、対照群に比べ歯根長が有意に減少した。また、細胞増殖マーカーである EdU の免疫組織化学的手法により根尖部組織の細胞増殖能の低下、および *in situ* ハイブリダイゼーション法により、I 型コラーゲン 1 mRNA およびオステオカルシン mRNA の発現の変化が認められた。また、3 日後に矯正力を解放した群では 35 日齢で歯根尖形態に明らかな異常は認められなかったが、7 日後に矯正力を解放した群では、歯根尖部屈曲の改善が認められなかった。従って、比較的短期間の矯正力付与では明確な悪影響は認められなかったが、比較的長期間矯正力を付与するとヘルトヴィッチ上皮鞘の形態および歯根尖部の細胞動態への影響により歯根尖形態が変化することが明らかとなった。

(4) ウシ下顎前歯部を用いた生理的な乳歯歯根吸収ならびに永久歯萌出機構の実験において、変化が大きかった第 3 切歯では、永久歯の歯根長が長くなるにつれ、乳歯の歯根が吸収され、有意に短くなっていた。また、負のアーチングスディスクレパンシーの絶対値が大きくなるにつれて、乳歯の歯根吸収・動揺・脱落、後継永久歯の歯根形成・萌出が遅延する傾向にあった。また、第 4 切歯歯小囊による歯根吸収の前に、歯槽骨との近接に伴う第 4 乳切歯歯根遠心側の吸収が生じることがあった (27/110)。また、第 3 切歯歯小囊により第 4 乳切歯歯根近心側の吸収が生じることがあり (2/110)、異所萌出永久歯による隣在永久歯の歯根吸収との類似性が示唆され、今後の原因究明や予防への発展に繋がることが期待される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Lu Zhao, Yoshiro Matsumoto, Takashi Ono, Sachiko Iseki: Effects of mechanical force application on the developing root apex in rat maxillary molars. Archives of Oral Biology. 査読有, 2019, Vol. 101, 64-76.

DOI:10.1016/j.archoralbio.2019.03.010

Matsumoto Y, Srirangkariboon S, Ono T: Effects of continuous force application for extrusive tipping movement on periapical root resorption in the rat mandibular first molar. The Korean Journal of Orthodontics, 2018, 査読有, Vol. 48, No. 5, 339-345.

DOI: 10.4041/kjod.2018.48.5.339

Matsumoto Y, Srirangkariboon S, Ono T, Proinflammatory mediators related to orthodontically induced periapical root resorption in rat mandibular molars, The European Journal of Orthodontics, 査読有, 2017, Vol. 30, No. 6, 686-691.

DOI: 10.1093/ejo/cjx033

An JK, Matsumoto Y, Ono T, The relationships between the arrangement of teeth, root resorption, and dental maturity in bovine mandibular incisors, The Korean Journal of Orthodontics, 査読有, 2017, Vol. 47, No. 6, 365-374.

DOI: 10.4041/kjod.2017.47.6.365

〔学会発表〕(計 15 件)

ZHAO Lu, KEO Preksa, MATSUMOTO Yoshiro, ISEKI Sachiko, ONO Takashi, Effects of orthodontic force application on different root development stages in rats. 第76回日本矯正歯科学会学術大会、札幌、2017年10月

Jinkyu An, Yoshiro Matsumoto, Takashi Ono, Morphological study related to physiological exchange of incisors in bovine mandible during mixed dentition, the 49th Annual Scientific Congress of the Korean Association of Orthodontists, Seoul, Korea, 2016年10月

〔図書〕(計 1 件)

監修：小野 卓史，小海 暁，執筆：細道 純，石田 雄之，白見 莉沙，沖原 秀政，上杉俊輔，池田 侑平，今村 俊博，分担執筆：松本 芳郎 他。矯正歯科のための重要16キーワード ベスト 320 論文 (トムソン・ロイターシリーズ)。クインテッセンス出版，2017.10 (ISBN：978-4-7812-0579-3)

〔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

大学ホームページ： <http://www.tmd.ac.jp/dept/dentistry/orts/results/index.html>

<http://www.tmd.ac.jp/dent/ort1/pg9.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：小野 卓史

ローマ字氏名：(ONO, Takashi)

所属研究機関名：東京医科歯科大学

部局名：医歯(薬)学総合研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：30221857

研究分担者氏名：細道 純

ローマ字氏名：(HOSOMICHI, Jun)

所属研究機関名：東京医科歯科大学

部局名：医歯(薬)学総合研究科

職名：講師

研究者番号(8桁)：00420258

(2)研究協力者

研究協力者氏名：安 珍圭

ローマ字氏名：(AN, Jinkyu)

研究協力者氏名：趙 陸

ローマ字氏名：(ZHAO, Lu)

研究協力者氏名：ケオ プレクサ

ローマ字氏名：(KEO, Preksa)

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、研究者個人に帰属されます。