

平成30年6月13日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20602

研究課題名(和文)フラボノイド類の抗酸化活性による歯根吸収抑制効果の検討

研究課題名(英文) A study of effect on orthodontically induced root resorption by the antioxidant activity of flavonoids

研究代表者

森田 幸子 (MORITA, Yukiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教

研究者番号：00631574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、フラボノイドの持つ抗酸化作用による歯の移動時の歯根吸収への影響について検討することである。矯正装置を装着したマウスの歯の移動開始時より各種フラボノイドを口腔内に局所投与し、臼歯を12日間移動させた後、歯の移動と歯根吸収率の評価を行った。対象としたフラボノイドで、対照群と比較してマウスの歯の移動量および歯根吸収量に有意差を認めなかった。また至適投与量を探るため投与量を変化させた実験においても、歯の移動および歯根吸収に影響を与えることは確認できず、フラボノイドの口腔内への局所投与によるフラボノイドの歯根吸収に対する抑制効果は低い可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the effect of antioxidant activity of flavonoids on orthodontically induced root resorption in mice. A nickel-titanium closed coil spring was placed between the incisors and the maxillary left first molar to move the molar mesially for 12 days. Typical flavonoids known as related to bone metabolism and anti-inflammatory were injected to left upper first molar area. The distance between the second molar were measured and root resorption was assessed. In each flavonoid medication group and control group, the significant difference was not observed in the amount of tooth movements and root resorption. Furthermore, to investigate the optimal dose, several dose of flavonoids administered, however, there was no significant difference between medication groups and control group. These results suggested that flavonoids administered locally have no effect on orthodontically induced root resorption in mice.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯根吸収 歯の移動 フラボノイド

## 1. 研究開始当初の背景

歯根吸収は、外傷、再植、および矯正治療（力学的負荷荷重）などによって引き起こされ、歯の寿命を左右する重篤な問題である。矯正治療による歯根吸収についての研究は、矯正治療中の『原因因子の追求』、『組織変化』、『分子メカニズムの解明』などが検討されている。これらの研究の最終目的は歯根吸収の予防であるが、現在のところ、未だ歯根吸収の予測と回避は難しい。

一方、矯正治療における歯の移動メカニズムは、矯正力により圧迫側に誘導される破骨細胞の働きによる骨吸収と牽引側に誘導される骨芽細胞の働きによる骨添加によっておこる歯の位置変化であり骨代謝が密接に関係している。また、これまでの我々の研究成果より、歯の移動量と歯根吸収の程度は、矯正力のかけ方（牽引方法）及び力の大きさに影響を受けることがわかっている（Nakano et al., Angle Orthod. 2014）。つまり、力の大きさと歯の移動量と歯根吸収は大きく関係する。歯根吸収予防法の確立のためには、力の大きさと歯の移動量、そして歯根吸収をそれぞれ検証していく必要がある。

フラボノイドは植物が合成する二次代謝産物で、近年、その構造の特性による抗酸化作用や抗炎症作用などの多彩な作用が注目されており、強化栄養補助食品なども多々開発されている。フラボノイドの効果として、これまでに炎症性メディエーターの抑制（Zhang et al., Inflamm. Res. 2010）や腫瘍細胞の増殖抑制（Xu et al., Mol. Cancer 2010）、また卵巣摘出マウスでの骨量減少抑制（Uchida et al., J. Bone Miner. Metab. 2011）など骨代謝への影響なども報告されている。これらの報告から、フラボノイドは炎症性の歯根吸収に対しても抑制的に働くことが期待され、また骨代謝を促進する（Kim et al., Exp. Biol. Med. 2012）という報告から歯の移動に対する影響も予測される。フラボノイドの一種であるイソフラボンやアントシアニン、カテキンなどはすでに一般に広く知られ、それらを強化した栄養補助食品も数多く開発されている。フラボノイドは天然由来の物質でもあるため、臨床応用した際に患者にとって受け入れやすいと考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究は、近年生体内における酸化ストレスを低減させることが多く報告されている植物代謝産物であるフラボノイドに着目し、マウスの歯の移動実験モデルを用いてフラボノイドの抗酸化作用による矯正学的歯の移動時の歯根吸収への影響を検証することを目的とする。天然由来物質のフラボノイドで矯正治療時の重篤な副作用である歯根吸収予防を図ることを最終目標とし、将来的な

臨床応用への可能性を探ることとする。

## 3. 研究の方法

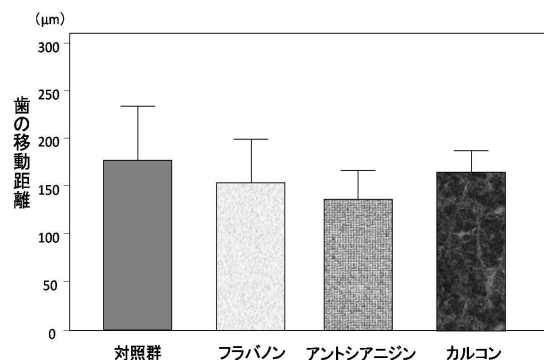
本研究ではフラボノイドによる歯根吸収および歯の移動に対する効果について、歯の移動実験モデル（Yoshimatsu, et al., J. Bone Miner. Metab., 2006）を用いて検討を行う。用いるフラボノイドとして、これまで炎症性メディエーターの抑制や骨代謝への関与が報告されるフラバノン、アントシアニン、カルコンを選択した。

全身麻酔下でマウス（C57BL6/J 雄 8 週齢）の上顎切歯部歯槽骨と左側第一臼歯間に 10gf の NiTi クローズドコイルスプリングを装着し、12 日間、第一臼歯を近心移動する。対象をフラボノイド投与群とコントロール群に分け、歯の移動開始時より、投与群には左側第一臼歯頬側粘膜下に各種フラボノイドを毎日局所投与する。12 日間の歯の移動の後、 $\mu$ CT にて撮影を行い、歯の移動量として第一臼歯と第二臼歯間距離を計測する。その後、第一臼歯を取り出し軟組織を除去、走査型電子顕微鏡にて遠心頬側根近心面口蓋側の歯根の歯根吸収率を求める。

## 4. 研究成果

### (1) 歯の移動および歯根吸収への影響

各フラボノイド投与群および対照群マウスの上顎切歯部歯槽骨と左側第一臼歯間に 10gf の NiTi クローズドコイルスプリングを装着し、左側第一臼歯を近心移動させた。12 日後に  $\mu$ CT にて左側第一臼歯の移動距離を計測したところ、対照群と比較して各群でいずれも有意な差を認めなかった（図 1）。



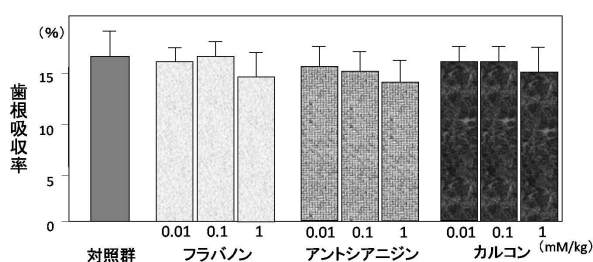
(図 1) 歯の移動距離 (μm)

また第一臼歯を取り出し、軟組織を除去、走査型電子顕微鏡にて、遠心頬側根近心面口蓋側の歯根の歯根吸収率を求めたところ、どの群においても歯根吸収を認め、対照群と比較して歯根吸収率に有意な差を認めなかった。

(2)投与量の違いによる歯の移動および歯根吸収への影響

至適投与量を探るため各実験群を3群に分け、歯の移動開始時より、左側第一臼歯頰側粘膜下に各濃度(0.01mM/kg、0.1mM/kg、1mM/kg)の各種フラボノイドを毎日局所投与した。歯の移動開始12日後にμCTにて左側第一臼歯の移動距離を計測したところ、各群間および対照群と比較していずれも有意な差を認めなかった。

また第一臼歯を取り出し、軟組織を除去、走査型電子顕微鏡下にて、遠心頰側根近心面口蓋側の歯根の歯根吸収率を求めたところ、各群間および対照群と比較して歯根吸収率に有意な差を認めなかった。(図2)



(図2) 歯根吸収率 (%)

投与量を変化させた実験においても、各フラボノイドが歯の移動および歯根吸収に影響を与えることは確認できず、フラボノイドの口腔内への局所投与による歯根吸収への抑制効果は低い可能性が示唆された。

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2件)

Ino-Kondo A, Hotokezaka H, Kondo T, Arizono K, Hashimoto M, Hotokezaka Y, Kurohama T, Morita Y, Yoshida N. Lithium chloride reduces orthodontically induced root resorption and affects tooth root movement in rats. The Angle Orthodontist 査読[有]、印刷中 (2018) DOI:10.2319/112017-801.1

Yoshimatsu M, Kitaura H, Fujimura Y, Kohara H, Morita Y, Yoshida N. IL-12 inhibits lipopolysaccharide stimulated osteoclastogenesis in mice. J Immunol Res. 査読[有] 2015:214878 (2015) DOI:10.1155/2015/214878

[学会発表](計11件)

Keira Arizono, Hitoshi Hotokezaka, Yukiko Morita, Stavros Kiliaridis,

Noriaki Yoshida The effect of masseter muscle hypofunction on experimental tooth movement in rats The 94<sup>th</sup> Congress of European Orthodontic Society 2018

有園ケイラ, 佛坂齊社, 森田幸子, 吉見知子, 近藤崇伸, 井野愛理, 吉田教明 咀嚼筋機能低下が歯の移動に及ぼす影響

第13回九州矯正歯科学会学術大会、2018 有園ケイラ, 佛坂齊社, 森田幸子, 西弘大, 橋本恵, 近藤崇伸, 井野愛理, 有田光太郎, 黒濱武士, 吉田教明

小動物用SPECTを用いた矯正力による歯の移動時の骨代謝の観察

第76回日本矯正歯科学会学術大会、2017 井野愛理, 佛坂齊社, 橋本恵, 有田光太郎, 黒濱武士, 近藤崇伸, 有園ケイラ, 森田幸子, 吉田教明

塩化リチウムによる歯の移動と歯根吸収への影響-ラット実験モデル-

第76回日本矯正歯科学会学術大会、2017 有園ケイラ, 佛坂齊社, 森田幸子, 西弘大, 橋本恵, 近藤崇伸, 井野愛理, 有田光太郎, 黒濱武士, 吉田教明

小動物用SPECTを用いた矯正力による歯の移動時の骨代謝の観察

第57回日本核医学会学術大会、2017 有園ケイラ, 佛坂齊社, 森田幸子, 西弘大, 橋本恵, 近藤崇伸, 井野愛理, 有田光太郎, 黒濱武士, 吉田教明

矯正力による歯の移動時のSPECTを用いた分子イメージング

第12回九州矯正歯科学会学術大会、2017 中村琢也, 藤村裕治, 吉松昌子, 森田幸子, 小原悠, 吉田教明

矯正治療に伴う歯根吸収に対する低出力超音波(LIPUS)照射の効果の検証

第12回九州矯正歯科学会学術大会、2017 井野愛理, 佛坂齊社, 橋本恵, 有田光太郎, 黒濱武士, 近藤崇伸, 有園ケイラ, 森田幸子, 吉田教明

塩化リチウムによる歯の移動と歯根吸収への影響-ラット実験モデル-

第12回九州矯正歯科学会学術大会、2017 Yukiko Morita, Hitoshi Hotokezaka, Yoshiyuki Koga, Keira Arizono, Noriaki Yoshida

Investigation into cephalometric predictor variables determining surgery or non-surgery in skeletal Class cases

The 92<sup>nd</sup> Congress of European Orthodontic Society 2016

Hitoshi Hotokezaka, Yukiko Morita, Takeshi Kurohama, Megumi Hashimoto, Noriaki Yoshida

Corticision increased alveolar bone resorption in proportion to the amount of cut volume, but did not affect any

effect on orthodontic tooth movement  
The 92<sup>nd</sup> Congress of European  
Orthodontic Society 2016  
井野愛理，佛坂齊祉，橋本恵，有田光太  
郎，黒濱武士，近藤崇伸，有菌ケイラ，  
森田幸子，吉田教明  
塩化リチウム投与による歯の移動と歯  
根吸収への影響-ラットを用いた実験-  
第75回日本矯正歯科学会学術大会、2016

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕  
なし

出願状況(計 0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 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森田 幸子 (MORITA, Yukiko)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・  
助教  
研究者番号：00631574

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし