

令和元年6月17日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06661

研究課題名（和文）アンジオテンシン受容体亢進を介した小児高血圧症における骨代謝変調の解明

研究課題名（英文）Differential growth of craniofacial and tibial bones to sympathetic hyperactivity-related hypertension in rats.

研究代表者

上杉 俊輔（UESUGI, Shunsuke）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：60802303

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：近年、代表的な全身疾患である高血圧症は、高齢者のみならず小児の罹患率が増加している多くの先行研究が、高血圧症の診断なしに歯科治療、特に骨代謝が必要不可欠である歯科矯正治療に臨むと、望まない結果をもたらす危険性があることを示している。本実験では、交感神経機能異常を持つSHRを用い、交感神経機能亢進が成長期の顎顔面骨成長を抑制するという仮説を立て実験を行った。我々の目的は交感神経の機能亢進による高血圧が顎顔面骨成長に与える影響を明らかにすることである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本実験では、交感神経機能異常を持つSHRを用い、交感神経機能亢進が成長期の顎顔面骨成長を抑制するという仮説を立て実験を行った。交感神経の機能亢進による高血圧が顎顔面骨成長に与える影響を明らかにすることで、小児患者への矯正治療における高血圧症のリスク、留意点が明らかになると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Hypertension is one of the most common systemic disorders, and affects not only elderly, but also young people. Previous studies revealed that the sympathetic nervous system regulates bone remodeling. In this study, we hypothesized that hyperactivity of the sympathetic nervous system will inhibit craniofacial skeletal growth in SHR. Our aim was to investigate craniofacial skeletal growth in the presence of hypertension due to sympathetic hyperactivity in SHRs.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯科矯正 高血圧 循環器

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

高血圧症は非常に罹患率の高い全身疾患であり、近年は高齢者のみならず若年者でも多く認められる。2013年の調査では、世界中で10億人以上の高血圧症患者が存在すると推測されており、これは25歳以上の成人人口の三分の一以上を占める数である。しかし、小児高血圧症患者の罹患率に関する調査は非常に少ない。数少ない例として、日本では4歳から9歳までの小児の中には0.1から1%程度、高校生では3%程度の隠れ高血圧患者が潜んでいるとの調査結果がある。近年世界的に見ても、肥満、運動不足、ストレス等が原因で小児高血圧患者人口は増加の一途を辿っている。

高血圧症の主な原因としては、交感神経系と副交感神経系の機能異常が挙げられる。交感神経系の機能亢進が高血圧症状を引き起こし、それに伴う骨代謝異常を引き起こすことが明らかにされてきている。交感神経機能に関する研究においてSHRというラットが広く用いられる。このラットは本態性の高血圧症モデルであり、血圧上昇、血中のカテコラミンレベルの上昇、ドーパミン ハイドロキシラーゼの活性上昇といった特徴を持つ。また対照群としてはWKRが広く用いられる。SHRとWKRを用いた過去の先行研究では、交感神経の機能異常が歯槽骨の骨吸収を引き起こすという結果や、抜歯または骨折後の治癒の遅延を引き起こすという結果が数多く報告されている。これらの結果は、高血圧症の診断なしに歯科治療、特に骨代謝が必要不可欠である歯科矯正治療に臨むと、望まない結果をもたらす危険性があることを示している。

## 2. 研究の目的

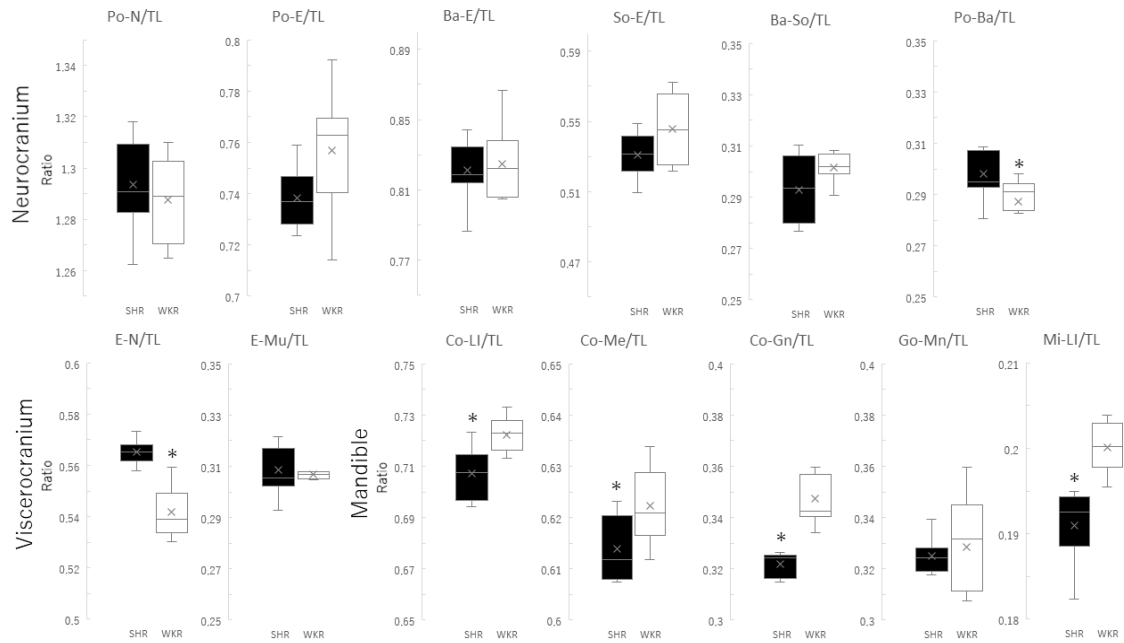
今回の実験では、交感神経機能異常を持つSHRを用い、交感神経機能亢進が成長期の顎顔面骨成長を抑制するという仮説を立て実験を行った。我々の目的は交感神経の機能亢進による高血圧が顎顔面骨成長に与える影響を明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

3週齢SHR雄性ラット(n=9)および3週齢WKR雄性ラット(n=9)を12週齢まで飼育した。毎週齢、決められた時間に、体重、収縮時血圧、拡張時血圧、平均血圧を測定した。12週齢で屠殺し、脛骨および頭蓋骨はX線撮影を行い、脛骨では長径の測定を、頭蓋骨では先行研究に従い正面および側面頭部X線セファログラム分析を行った。セファログラム分析後下顎骨を取り出し、X線撮影を行い、2地点において角度分析を行った。また、脛骨と下顎頭はMicro-CT撮影を行い、3D-BON(Ratoc社)を用い bone mineral density, bone volume/tissue volume, trabecular thickness, and trabecular separation を解析した。

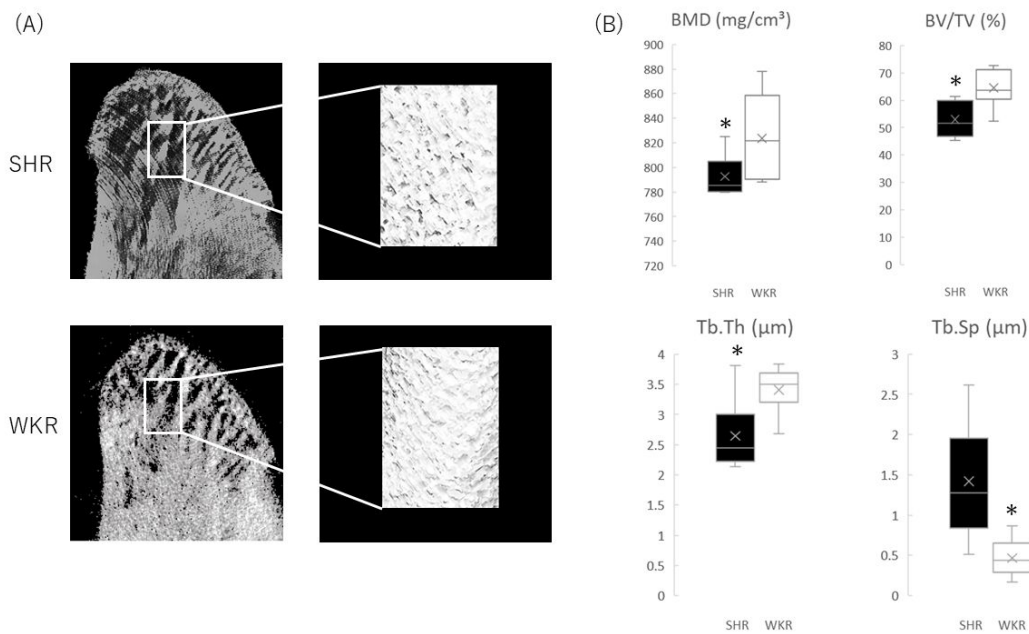
## 4. 研究成果

体重は7週齢以降でWKR群に比べSHR群において有意に小さな値を示した。また、収縮時血圧、拡張期血圧、平均血圧に関しては3週齢から12週齢まで全ての地点でSHR群で有意に高い値を示した。また、12週齢における脛骨長はSHR群で有意に短い値を示した。以上の結果より、交感神経機能亢進による高血圧により、SHR群では全身性の成長抑制が引き起こされていることが明らかとなった。全身性の成長抑制の頭蓋骨への影響を是正するため、頭蓋骨におけるセファログラム分析では脛骨長を用いて補正をし、両群間での比較を行った。その結果、SHR群では頭蓋骨のいくつかの計測点において、WKR群に比べ有意に短い結果を示した。(図1)



(図1)側面頭部 X線セファログラム分析結果

下顎骨の角度分析もまた、2つの計測点において SHR 群で小さな値を示した。Micro-CT 解析では、脛骨においては全ての測定項目で有意差は見られなかった。一方で、下顎頭においては bone mineral density, bone volume/tissue volume, trabecular thickness の値が SHR 群で有意に小さく、trabecular separation の値は有意に大きな結果を示した。(図2)



(図2)下顎頭における Micro-CT 解析結果(A:Micro-CT 画像 B:分析結果)

以上の結果より、交感神経機能亢進による高血圧は成長期における骨成長、特に顎顔面の成長を抑制する可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Uchikawa Y, Hosomichi J, Suzuki J, Yamaguchi H, Ishida Y, Hatano K, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Kaneko S, Uesugi S, Ono T. (2019) Differential growth of craniofacial and tibial bones to sympathetic hyperactivity-related hypertension in rats. Arch Oral Biol, 99, 73-81.

〔学会発表〕(計 1 件)

Uchikawa Y, Hosomichi J, Suzuki J, Yamaguchi H, Ishida Y, Hatano K, Usumi-Fujita R, Shimizu Y, Kaneko S, Uesugi S, Ono T. Differential growth response of craniofacial and limb bones to hypertension with sympathetic hyperactivity in rats. 2019 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition. 2018年7月25日-28日. ロンドン(イギリス)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名：内川 雄太

ローマ字氏名：(UCHIKAWA, Yuta)

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。