

令和 3 年 4 月 6 日現在

機関番号：32404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09843

研究課題名(和文) 矯正治療による歯の移動時の疼痛に対する末梢と中枢からのアプローチ

研究課題名(英文) Peripheral and central intervention to pain during orthodontic tooth movement

研究代表者

須田 直人 (SUDA, Naoto)

明海大学・歯学部・教授

研究者番号：90302885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：矯正力負荷に伴う疼痛と三叉神経節活性に対するTRPV1とTRPA1拮抗薬の歯肉塗布の効果を検討した。その結果、いずれの拮抗薬も矯正装置装着後1日後に塗布することで、単独で用量依存的に鎮痛効果を発現した。しかし、その効果は先行研究のTRPV1拮抗薬全身投与やレーザー照射と比較して有意に低く、三叉神経節のGFAP発現も抑制されなかった。その一方で、両者を併用することで鎮痛効果は有意に増強され、TRPV1拮抗薬の全身投与やレーザー照射と同等の効果を得ることが出来た。また、その際に、歯肉溝温度と直腸温度に変化はみられず、矯正臨床における疼痛制御への有効性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

矯正力負荷に伴う疼痛と三叉神経節活性に対するTRPV1とTRPA1拮抗薬の歯肉塗布の効果を検討した。その結果、いずれの拮抗薬も矯正装置装着後1日後に塗布することで、単独で用量依存的に鎮痛効果を発現した。しかし、その効果は先行研究のTRPV1拮抗薬全身投与やレーザー照射と比較して有意に低く、三叉神経節のGFAP発現も抑制されなかった。しかしながら、両者を併用することで鎮痛効果は有意に増強され、TRPV1拮抗薬の全身投与やレーザー照射と同等の効果を得ることが出来た。また、その際に、歯肉溝温度と直腸温度に変化はみられず、矯正臨床における疼痛制御への有効性が示された。

研究成果の概要(英文)：The effects of topical administration of TRPV1 and / or TRPA1 antagonists to cervical gingiva on the orthodontic force induced pain and the trigeminal excitability were examined. Each TRP antagonist expressed an analgesic effect on orthodontic force induced pain; however, trigeminal excitation (e.g., GFAP expression in ganglia) was not inhibited. Moreover, the co-administration of both TRP antagonists significantly increased the analgesic effect without inducing temperature alteration. Taken together, the cooperative effect of TRP antagonists may play a critical role in controlling orthodontic force-induced pain.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯の移動 疼痛 TRPV1

## 1. 研究開始当初の背景

国民の咬合・歯列に対する改善欲求、矯正専門歯科医院の増加、装置や材料の開発を追風として、矯正歯科治療は社会に定着し治療希望者も増加している。今後は EBM に基づいた医療として広く理解され、歯の移動の効率性だけでなく、歯の移動に伴って生じる疼痛・歯肉退縮・歯根吸収といった症状を防止し、さらなる安全性向上を図ることが求められる。

上記のうち歯の移動に伴う疼痛は、歯根膜痛が主体となる。このような歯根膜痛の抑制として、アスピリン（バファリン®）、イブプロフェン（ブルフェン®）、ロキソプロフェン（ロキソニン®）、ジクロフェナク（ボルタレン®）といった酸性非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）が臨床的に多く用いられている。しかしながら、これらはシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害作用によって、鎮痛作用だけでなく破骨細胞を介した歯槽骨吸収抑制により歯の移動を阻害することが知られている。そのため骨吸収を阻害しない新規の薬剤開発が急務となっている。また理学療法として低出力レーザーによる疼痛抑制も試みられてきたが、その作用機序と効果的な使用方法に関するエビデンスは十分でなく、臨床的に多くの課題がある。

## 2. 研究の目的

これまで開口反射誘発電気刺激閾値（TH）の変化により、矯正力負荷で生じる疼痛を定量評価可能な動物モデルを用いて、疼痛の緩和方法を検討してきた。本モデルでは、矯正力負荷1日後（D1）に右側のTHが左側より有意に減少し、3日後に回復傾向を示し、7日後には上昇する。末梢性疼痛は一次救心性線維神経節のサテライトグリア細胞（SGCs）に、GFAP（Glial fibrillary acidic protein）の発現を伴う興奮を引き起こす。矯正力の負荷も、三叉神経節（TG）のV1、V2領域にGFAPを発現したSGCs（GFAP-IR cells）を有意に増加させることが本モデルで確認された。先行研究では、TRPV1（transient receptor potential vanilloid）拮抗薬の腹腔内投与は、矯正力負荷により生じる右側THの低下を有意に抑制し、GFAP-IR cellsを右側V1、V2で有意に減少させた。同様の効果はレーザー照射でも認められ、その背景には温度上昇による急速な末梢TRPV1抑制の関与が示唆された。そこで本研究では、歯の移動に伴う疼痛と三叉神経節活性に対するTRPV1拮抗薬の歯肉塗布の効果を検討した。

## 3. 研究の方法

1) イソフルラン全身麻酔下のWistar系雄性ラット（約10-11週齢）に、上顎門歯と右側上顎第一臼歯（M1）間にNi-Tiコイルスプリングを装着し、50 g重の矯正力を負荷し、以下の2通りの実験を行った。

1) 上顎門歯と右側上顎第一臼歯（M1）間にNi-Tiコイルスプリングを装着による矯

正力の負荷直後に右側M1領域にCO<sub>2</sub>レーザーと半導体レーザーの照射 (CO<sub>2</sub>: 0.5 W; 距離20 cm; 時間30 s, 半導体: 0.5 W; 距離3.2 cm; 時間30 s) を行い (PI-D群), 1・3・7日後に, 再度気管挿管によるイソフルラン全身麻酔下で心電図, 筋電図 (顎二腹筋) 採取ワイヤーならびに両側M1部歯肉に電気刺激用電極を留置した. M1部に電流値を徐々に上昇させながら連続電気刺激 (0.2 Hz) を加え, 3/5 回以上の頻度, かつ, 安定した latency (刺激後から筋活動発現までの時間) で顎二腹筋活動を誘発する刺激強度を開口反射誘発閾値 (TH) とした. 開口反射活性を検討するために, THならびに閾上刺激で誘発された顎二腹筋活動 (latency, duration: 筋活動の持続時間, area under the curve (AUC): 筋活動の強度) も併せて評価した.

2) 矯正力負荷1日後に, 1) と同様に全身麻酔下で筋電図採取ワイヤーと電気刺激用電極を留置し, 開口反射活性を評価後, 右側M1部にのみCO<sub>2</sub>レーザー照射 (CO<sub>2</sub>: 0.5 W; 距離20 cm; 時間15 s, 30 s, 600 s, 半導体: 0.5 W; 距離3.2 cm; 時間30 s, 600 s) を行い, 開口反射活性を30分間隔で60分間測定した (D1群). なお, PI-D群・D1群とも, レーザー照射のみが及ぼす開口反射活性への影響を検討する目的で, 矯正力を負荷せず照射のみを行った対照群の開口反射活性を同様に検討した. なお, 動物個体間のTHの差を均等化するためTH比 (右側のTH / 左側のTH (%)) を算出し評価に用いた.

2) イソフルラン麻酔下で, 雄性Wistarラット (10~11週齢) の上顎両側門歯と右側第一臼歯 (M1) 間にコイルスプリングで矯正力 (50 g) を負荷した (D1群). 翌日, ラットに気管挿管を行いイソフルラン麻酔下で, 筋電図採取用電極 (顎二腹筋) と電気刺激用電極 (両側M1歯肉) を留置した. 下肢回避反射発現まで麻酔濃度を下げ, 右側M1に電流刺激 (200  $\mu$ s, 0.2 Hz,  $\times$  5) をascendingに与え, 一定潜時で60%以上の確率で顎二腹筋活動を引き起こす刺激強度をTHとした. 続いて, 閾上刺激を与え, 筋活動性の変化も記録した. 左側M1も同様に刺激し, THを求め標準化に用いた. その後, TRPV1拮抗薬を右側M1歯頸部歯肉に表面塗布 (0.05 mg) し, 30分間隔で60分間THの計測を行った. TRPV1拮抗薬の塗布用量は, AMG9810 (AMG: 1, 2, 4, 8%), A-889425 (A-8: 8%) とし, 基剤 (10% DMSO: 親水クリーム = 1:4) のみの塗布も行った. 2%と4%のAMGを矯正力負荷直後に塗布した群 (前処置群) には, 翌日にTH測定のみを行った (D1群, 前処置群とも n = 5). 実験終了後, 過麻酔下のラットを4%パラホルムアルデヒドで灌流し, TGを摘出した. 10  $\mu$ mのTGの水平凍結断切片を作製し, 通法に従いIGFAP免疫蛍光染色を行った. 150  $\mu$ m毎のスライスを共焦点レーザースキ

ヤン顕微鏡にて観察し、TGのV1、V2、V3領域においてGFAP-IR cellsに周囲2/3以上を囲まれている神経細胞数を計測した。

#### 4. 研究成果

- 1) 対照群では、TH の左右差に有意差は認められず、いずれのレーザーの照射も開口反射活性に影響を与えなかった。レーザーのガイド光である緑色 LED も上記と同様に、TH の左右差に影響を与えなかった。D1 群における矯正力負荷は、TH 比を有意に減少させた ( $P < 0.05$ )。D1 群では、CO<sub>2</sub> レーザー照射 (30 および 600 秒) 後、TH 比は有意に上昇した ( $P < 0.05$ )。半導体レーザー照射 (30 および 600 秒) は、TH 比を変化させなかった。PI-D 群では、いずれのレーザー照射も 1 日後の TH 比を有意に上昇させた ( $P < 0.05$ )。更に CO<sub>2</sub> レーザーにより TH 比の有意な上昇が、3 日後まで続いた ( $P < 0.05$ )。

以上の結果から CO<sub>2</sub> レーザーと半導体レーザーは発痛抑制が期待でき、さらに CO<sub>2</sub> レーザーでは慢性疼痛を鎮痛したと考えられる。このような 2 種のレーザー間における効果の差やそのメカニズムを明らかにすることで、Low Level Laser Therapy (LLLT) の作用機序の解明につながると考えられる。

- 2) 矯正力負荷 1 日後に有意に低下する D1 群の右側 TH は、2~8% AMG、8%A-8 では塗布 30 分後から有意な上昇を認めた。しかしながら、左側 TH と比較すると依然として有意な低下が認められた。また、基剤のみ、8% AMG および 8%A-8 の塗布は、GFAP-IR cells に影響を与えなかった。一方、前処置群では、右側 TH の有意な上昇は認められなかった。これらの結果は限定的ではあるが、末梢の TRPV1 拮抗が歯の移動に伴う疼痛の制御に有効であることを示す。今後、より効果的な鎮痛作用や抗炎症作用を得るためには TRPV1 以外の TRPA1 などの温度依存性受容体を遮断する必要があると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 長谷川拡也、真野樹子、野尻尚子、土屋隆子、藤本舞、藤本航大、須田直人	4. 巻 79
2. 論文標題 術前顎矯正治療における光学印象の試み（第3報） - 撮像時の専用パウダー噴霧の影響と両側性唇顎裂児への口蓋床の装着 -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Orthodontic Waves	6. 最初と最後の頁 11-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大貫那未、佐々木会、須田直人	4. 巻 29
2. 論文標題 上顎両側中切歯の抜去と切歯乳頭を切除した一例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 東京矯正歯科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 118-120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長谷川尚哉、真野樹子、須田直人	4. 巻 48
2. 論文標題 ニッケルアレルギーを有し上下顎歯列の狭窄に伴う上顎前歯重度叢生症例の一例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 明海歯科医学	6. 最初と最後の頁 57-65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Dashdondog Otogontuya, Ganburged Ganjargal, 須田直人	4. 巻 48
2. 論文標題 モンゴル人の顔面非対称女性症例の特徴	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 明海歯科医学	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 東金由莉、佐々木会、大塚雄一郎、上里忠成、川尻朱美、山口浩司、園川拓哉、小沢智宣、虻川東嗣、高橋伸年、鬼頭真司、嶋田淳、須田直人	4. 巻 29
2. 論文標題 Short lingual osteotomyを施行した骨格性下顎前突症における術後安定性と内側翼突筋の三次元評価	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本顎変形症学会雑誌	6. 最初と最後の頁 269-279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakagami H, Watanabe T, Hoshino T, Suda N, Mori K, Yasui T, Yamauchi N, Kashiwagi H, Gomi T, Oizumi T, Nagai J, Uesawa Y, Takao K, Sugita Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 Recent Progress of Basic Studies of Natural Products and Their Dental Application.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medicines (Basel)	6. 最初と最後の頁 pii: E4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines6010004.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Machiya A, Tsukamoto S, Ohte S, Kuratani M, Fujimoto M, Kumagai K, Osawa K, Suda N, Bullock AN, Katagiri T.	4. 巻 111
2. 論文標題 Effects of FKBP12 and type II BMP receptors on signal transduction by ALK2 activating mutations associated with genetic disorders.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 101-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2018.03.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 湯川未郷、土屋隆子、長谷川尚哉、佐々木会、安達一典、須田直人
2. 発表標題 三叉神経節サテライトグリアのGFAP活性に対する矯正治療の影響
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suda N
2. 発表標題 Irregular alignment in orthodontic treatment
3. 学会等名 The 7th Annual meeting of Mongolian association of Orthodontists (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suda N
2. 発表標題 Vertical correction in short face cases with cleft lip and palate
3. 学会等名 The 58th Congress of the Korean Association of Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgeons (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大塚雄一郎、大島隆史、箕田碧、須田直人
2. 発表標題 4つの咀嚼筋の情報を付加した顎矯正手術三次元シミュレーション
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本航大、佐々木会、川尻朱美、山口浩司、上里忠成、東金由莉、大塚雄一郎、須田直人
2. 発表標題 下顎窩の三次元的位置と下顎骨体長の関連性
3. 学会等名 第78回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suda N
2. 発表標題 Orthodontic treatment for traumatic cases
3. 学会等名 6th Meeting of Mongolian Association of Orthodontists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須田直人
2. 発表標題 .マルファン症候群の早期発見と矯正歯科. 知っておきたい先天異常の特徴.
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土屋隆子、湯川未郷、長谷川尚哉、安達一典、須田直人
2. 発表標題 実験的歯の移動に伴う疼痛に対するCO2レーザーと半導体レーザーの照射効果
3. 学会等名 第77回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 須田直人	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 912
3. 書名 Down症候群の医療管理	



1. 著者名 須田直人 (編者: 飯田順一郎ら他5名)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 43-57
3. 書名 歯科矯正学 第6版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	村本 和世  (MURAMOTO Kazuyo)  (10301798)	明海大学・歯学部・教授    (32404)	
研究分担者	安達 一典  (ADACHI Kazunori)  (20349963)	明海大学・歯学部・教授    (32404)	
研究分担者	坂上 宏  (SAKAGAMI Hiroshi)  (50138484)	明海大学・歯学部・教授    (32404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------