

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17246

研究課題名（和文）リラキシンを応用した新規顎矯正治療法開発に関する動物実験的研究

研究課題名（英文）Analysis of the relaxin effect for orthopedic treatment

研究代表者

伊藤 洋介（Ito, Yosuke）

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：50706918

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：イヌの実験に先立ち、磁性制御型リポソームにより標的指向化されたRLNの骨縫合の拡大に対する作用を解析するために、ラット正中口蓋縫合を使用して予備実験を行った。その結果、RLNはMMP-1およびiNOSの分泌を介して縫合部の拡大を促進させ、オステオジェニックフロント近傍に存在する骨芽細胞におけるPOSTNの発現を介して骨形成を亢進する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リラキシンを顎矯正治療へ応用した報告は過去に認められず、学術的に独自性を有するものと考えられ、効果が立証できれば、効果的に顎整形力を作用させることが可能となるため、治療効率の向上とともに、骨格的不正咬合の発現抑制に寄与する研究であると考えられる。したがって、EBMに基づく医療の確立と、骨格的不正咬合の発現抑制の可能性を持つ新しい顎矯正歯科治療法の開発に寄与する本研究成果は、成長期に顎矯正歯科治療を行うことで外科的矯正治療の適応症例を減少させる可能性を有する臨床に直結した卓越した成果が期待できる研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We performed preliminary experiment using rat mid-palatal suture. This study analyzed the effect of RLN on the expansion of rat mid-palatal suture (MPS) with a magnetically target-directing liposome-based drug delivery system. Taken together, magnetically directed Relaxin2 carried by liposomes were found to be a unique, effective method for suture expansion. Our data revealed that Relaxin2 enhanced suture expansion via MMP-1 secretion in the sutural fibroblasts and new bone formation via periostin expression in osteoblasts at the osteogenic front.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：リラキシン 顎顔面骨縫合 縫合の拡大 歯学 歯科矯正学 顎矯正治療

## 1. 研究開始当初の背景

III 級不正咬合は骨格性要因や歯性要因、またはそれらの合併によって生じるが、上顎劣成長がその一要素となりうることから、上顎の成長促進を図る治療がしばしば行われてきた。しかし、従来用いられてきたフェイスマスクによる上顎前方牽引治療では、歯を介して間接的に顎整形力を作用させるため、上顎の成長促進効果が十分に発揮されず、好ましくない歯槽性変化も生じてしまうことがあり、これらの問題の解決が重要な課題と考えられてきた。近年、上下顎骨にミニプレートを埋入し、ミニプレート間で顎間牽引を行う Bone-anchored maxillary protraction (BAMP) と呼ばれる新たな成長期顎矯正歯科治療が報告され、国外において臨床報告が散見されている。一方で、リラキシンは insulin-like hormone family に属するペプチドホルモンの一種で、子宮弛緩因子と呼ばれる。骨形成に関する当分野の過去の研究において、マウスを用いた頭蓋矢状縫合の拡大にリラキシンを作用させた結果、縫合部の骨のリモデリングが活性化され、リラキシンが縫合部の骨形成を促進することを報告している。

## 2. 研究の目的

BAMP は国外において臨床報告が散見されているが、形態学的・組織学的観点から作用機序や治療効果に関する詳細な検討を行った報告は、申請者が 2014 年に行った一報告のみであり、BAMP によって上顎骨頬骨縫合部の骨形成の促進効果が生じることを組織学的に実証した。その知見を発展させ、申請者は BAMP にリラキシンを応用する方法を考案し、牽引時に上顎骨頬骨縫合部にリラキシンを作用させることで、縫合部における骨形成を促進する計画を立案した。本研究では成長期ビーグル犬の BAMP の動物実験モデルを用い、上顎骨頬骨縫合部へリラキシンを作用させる新たな治療法を開発し、臨床応用の可能性を模索することを目的とする。

## 3. 研究の方法

イヌの実験に先立ち、ラット正中口蓋縫合(MPS)を用いて予備実験を行った。磁性制御型リボソームにより標的指向化されたリラキシン(RLN-liposome)を MPS に局在させるために、ネオジウム製マグネットシートを MPS 直上の口蓋粘膜に縫合固定した。36 匹の雄性 SD ラットを Control 群(非拡大群)、Vehicle 群(liposomes のみを投与)、RLN-lipo 群(RLN2-liposome を投与)の 3 群に分け実験に用いた。Vehicle 群および RLN-lipo 群は 7 日間の MPS 拡大を行った。さらに、各群を 7 日間の拡大を行った拡大群と、拡大後 14 日間の保定を行った保定群の 2 群に分け各種解析を実施した。In vivo imaging により、投与 72 時間後においても MPS にリボソームの局在を認めた。免疫組織化学的染色では MPS における RLN の局在を認めた。RLN 受容体 2(RXFP2)は RLN-lipo 群の osteogenic front(OF)に発現し、RLN 受容体 1(RXFP1)は全ての群で発現していた。MPS の拡大および拡大後の OF における骨形成は、RLN-lipo 群で亢進していた。RLN-lipo 群では OF における鋸歯状の骨改造を認め、MPS におけるペリオスチン(POSTN)、誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)、マトリックスメタロプロテアーゼ-1(MMP-1)の発現が亢進していた。上顎骨におけるスクレロスチン(SOST)の発現は有意に減少した。これらの知見より RLN2 は MMP-1 および iNOS の分泌を介して縫合部の拡大を促進させ、OF 近傍に存在する骨芽細胞における POSTN の発現を介して骨形成を亢進する可能性が示唆された。

#### 4 . 研究成果

##### 【雑誌論文】

1. Kamimoto H, Kobayashi Y, Moriyama K.  
Relaxin 2 carried by magnetically directed liposomes accelerates rat midpalatal suture expansion and subsequent new bone formation. *Bone Reports*. 2019. 10:100202

##### 【学会発表】

1. 紙本裕幸、小林起穂、森山啓司  
磁性制御型リポソームにより標的指向化されたリラキシンはラット正中口蓋縫合拡大と骨形成を促進する **第84回口腔病学会学術大会**（2019年12月6-7日、東京都）（口演発表）
2. Kamimoto H, Kobayashi Y, Moriyama K.  
Relaxin accelerates rat mid-palatal suture expansion and subsequent new bone formation. **96th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research**. (July 25-28, 2018, London, UK) (Poster presentation).
3. Kamimoto H, Kobayashi Y, Moriyama K.  
Relaxin accelerates rat mid-palatal suture expansion and subsequent new bone formation. **American Society for Bone and Mineral Research 2018 Annual Meeting**. (September 20-23, 2018, Montreal, Canada) (Poster presentation).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kamimoto H, Kobayashi Y, Moriyama K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Relaxin 2 carried by magnetically directed liposomes accelerates rat midpalatal suture expansion and subsequent new bone formation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone reports	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bonr.2019.100202.	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 紙本裕幸、小林起穂、森山啓司
2. 発表標題 磁性制御型リボソームにより標的指向化されたリラキシンはラット正中口蓋縫合拡大と骨形成を促進する
3. 学会等名 第84回口腔病学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kamimoto Y, Kobayashi Y, Moriyama K
2. 発表標題 Relaxin Accelerates Rat Mid-palatal Suture Expansion and Subsequent Bone Formation
3. 学会等名 96th General Session & Exhibition of International Association for Dental Research（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kamimoto Y, Kobayashi Y, Moriyama K
2. 発表標題 Relaxin Accelerates Rat Midpalatal Suture Expansion and Subsequent Bone Formation
3. 学会等名 ASBMR 2018 Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 紙本裕幸、小林起穂、森山啓司
2. 発表標題 磁性制御型リボソームにより標的指向化されたリラキシンはラット正中口蓋縫合各台と骨形成を促進する
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0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------