

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K17247

研究課題名（和文）Periostinが関与する咬合刺激低下歯の歯周組織回復メカニズムの解明と応用

研究課題名（英文）Elucidation and Application of Periostin-mediated Recovery Mechanism of Periodontal Tissue in Occlusal Hypofunctional Teeth

研究代表者

白見 莉沙 (Usumi-Fujita, Risa)

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：90706946

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）：頭蓋顔面領域の軟骨形成と骨形成における各バリエーションの役割について論文にまとめられた。具体的には対照群にはC56BL6 / Nマウス、および各バリエーションタイプのマウスを使用し、各バリエーションの効果を形態学的および組織学的に測定した。Micro-CT撮影では、特に下顎骨において Ex17、Ex21、および Ex17&21の頭蓋顔面骨が対照群よりも小さな値を示したことから、下顎頭に焦点を当て、ペリオスチンのEx17 またはEx21の欠如は、不十分な軟骨細胞の分化につながり、小さな頭蓋顔面骨を形成する傾向があることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ペリオスチンの各スプライシングバリエーションの役割について検討した顎顔面領域の研究は皆無である。特に軟骨細胞肥大に重要な役割を果たし、exon17については軟骨形成、骨形成の抑制につながっている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The role of each variant in cartilage formation and osteogenesis in the craniofacial region is summarized in the paper. Specifically, C56BL6 / N mice were used as the control group, as well as mice of each variant type, and the effects of each variant were measured morphologically and histologically; Micro-CT imaging showed that Ex17, Ex21, and Ex17&21 craniofacial bones, particularly in the mandible, were smaller values were observed, focusing on the mandibular head, indicating that the lack of Ex17 or Ex21 in periostin tends to lead to inadequate chondrocyte differentiation, resulting in smaller craniofacial bones.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：ペリオスチン スプライシングバリエーション 軟骨形成 歯科矯正

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生体は、適度なメカニカルストレスを受けながら、細胞の構造や機能を変化させる。例えば、宇宙空間のような無重力状態、寝たきり状態やギプス固定などの不動化状態に持続的に曝されると、骨や筋肉の萎縮が起こることはよく知られている。同様に、矯正歯科臨床において、咬合刺激低下歯に急激に矯正力を加えると、歯根吸収や骨性癒着、歯髄壊死などが生じることが知られているが、その詳細なメカニズムについては不明であり、この点は本研究課題の核心をなす学術的「問い」である。

我々は、咬合機能の生物学的意義を明らかにするため、咬合刺激というメカニカルストレスを低下させた時の歯周組織の変化に関し、微小血管・歯根膜機械受容器・歯槽骨における様々な廃用性変化を明らかにしてきた。血管系の変化については、血管内皮増殖因子である Vascular endothelial growth factor (VEGF) がメカニカルストレスにより産生され、血管新生や骨リモデリングを活発に誘導することが報告されている。

一方、歯根膜の細胞外マトリックスは、I型コラーゲンが主な構成要素であり、結合組織増殖因子 (Ctgf) と periostin によって産生が促進される。特に periostin は、骨リモデリングに重要な前骨芽細胞の特異的マーカーであり、メカニカルストレスの伝達を担うと言われている<sup>8</sup>。しかしながら、咬合刺激低下歯にメカニカルストレスを加え、矯正学的移動を行った際に、血管系や細胞外マトリックスが受ける影響は明らかにされておらず、我々は矯正力による違いや、組織障害および修復過程に与える影響という観点から詳細な検討を行い、咬合刺激低下歯における効率的な矯正学的移動システムの構築を行っている。

### 2. 研究の目的

これまで我々は、咬合刺激低下後に矯正力を用いてラット臼歯を移動させる実験系において、咬合刺激の低下が歯根膜における退行性変化をもたらし、そのような咬合刺激低下歯を矯正力によって移動した場合、正常咬合歯とは異なる移動様相を呈し重篤な虚血障害を生じることが明らかにした。さらに、LIPUS 照射によりその萎縮変化を軽減することを明らかにし、その結果、血管系だけでなくコラーゲン線維の産生および改造を担う Twist1-related periostin の関与が重要であることを発見した。

そこで本研究は、上述した申請者の一連の研究結果を踏まえ、未知である periostin が関与する咬合刺激低下歯の歯周組織回復メカニズムの解明を目的とした。

### 3. 研究の方法

計画立案時の実施計画としては Twist 依存性 periostin が関与する咬合刺激低下歯の賦活化を挙げている。歯の移動開始後 3-7 日において VEGF-1 および VEGFR-2 は、CD31 陽性細胞だけでなく他の歯根膜細胞にも発現が認められ経時的に増加することから、組織再生・修復過程への関与が疑われたため、歯根膜細胞における VEGF-A による VEGFR-2 の発現誘導、ならびに Twist1 による periostin 発現誘導に関して、不死化歯根膜クローン細胞の作製を行うこととした。しかし安定した細胞株の樹立が困難であり、ペリオスチンの exon-17 部位、exon-21 部位および exon-17&21 部位の欠失したスプライシングバリエーションのマウスの骨・歯を対象とした予備的解析により、ペリオスチンの骨縫合や歯の萌出についてペリオスチン・スプライシングバリエーション間の骨・歯の疾患における機能的差異を検討することとした。具体的には対照群には C56BL6/N マウス、および各バリエーションタイプのマウスを使用し、頭蓋顎顔面における各バリエーションの効果形態学的および組織学的に測定した。

### 4. 研究成果

Micro-CT 撮影では、特に下顎骨において ΔEx17、ΔEx21、および ΔEx17&21 の頭蓋 顔面骨が対照群よりも小さな値を示した (Fig.1) ことから、下顎頭に焦点を当てた。最も特徴的な組織学的結果としては、各ノックアウト群が対照群よりも肥大した軟骨細胞を持っていたことであった (Fig.2)。さらに、ペリオスチンの Ex17 または Ex21 の欠如は、不十分な軟骨細胞の分化につながり、小さな頭蓋顔面骨を形成する傾向があることも明らかとなった。軟骨細胞の形成に重要な RUNX2、SOX9、Pthrp は全てのノックアウト群で対照群よりも有意に大きな値を示し、中でも Ex17 が他群と比較し顕著に大きな値を示し、Bmp1、Mef2c、Igf1 は Ex17 のみが対照群よりも大きな値を示した (Fig.3)。これらの結果から、各バリエーションが軟骨細胞肥大に重要な役割を果たし、軟骨形成、骨形成の抑制につながっている可能性が示唆された。(Periostin splice variants affect craniofacial growth by influencing chondrocyte hypertrophy. Ishihara S, Usumi-Fujita R, et al., J Bone Miner Metab. 2023 Mar;41(2):171-181.)

Fig.1

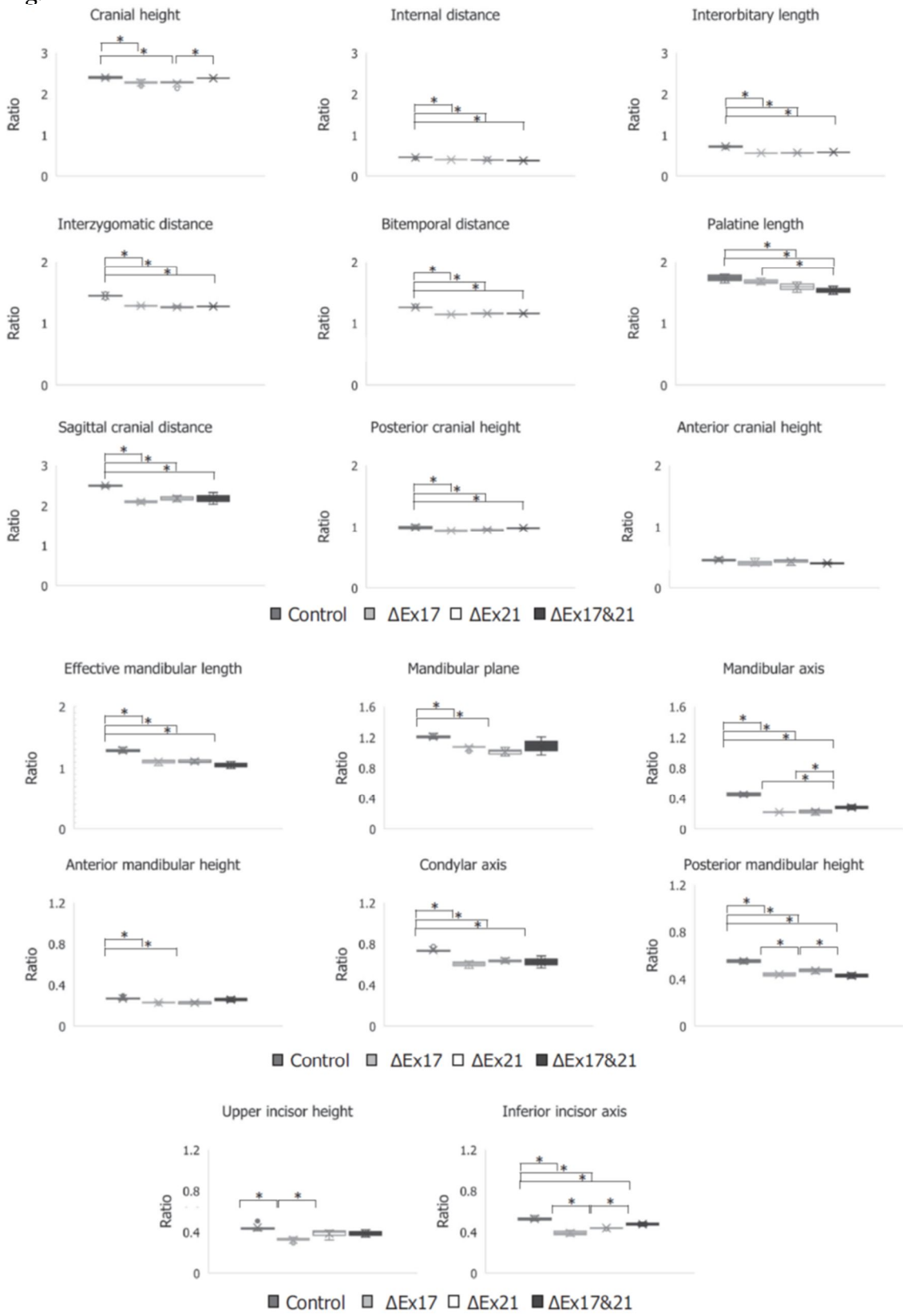


Fig.2

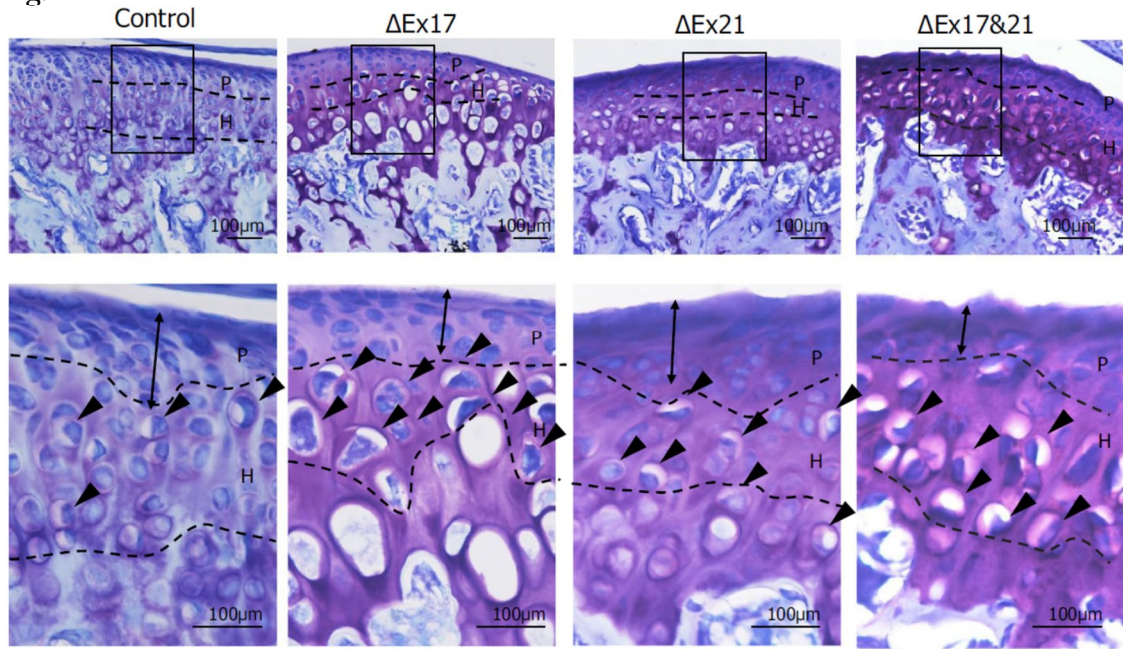
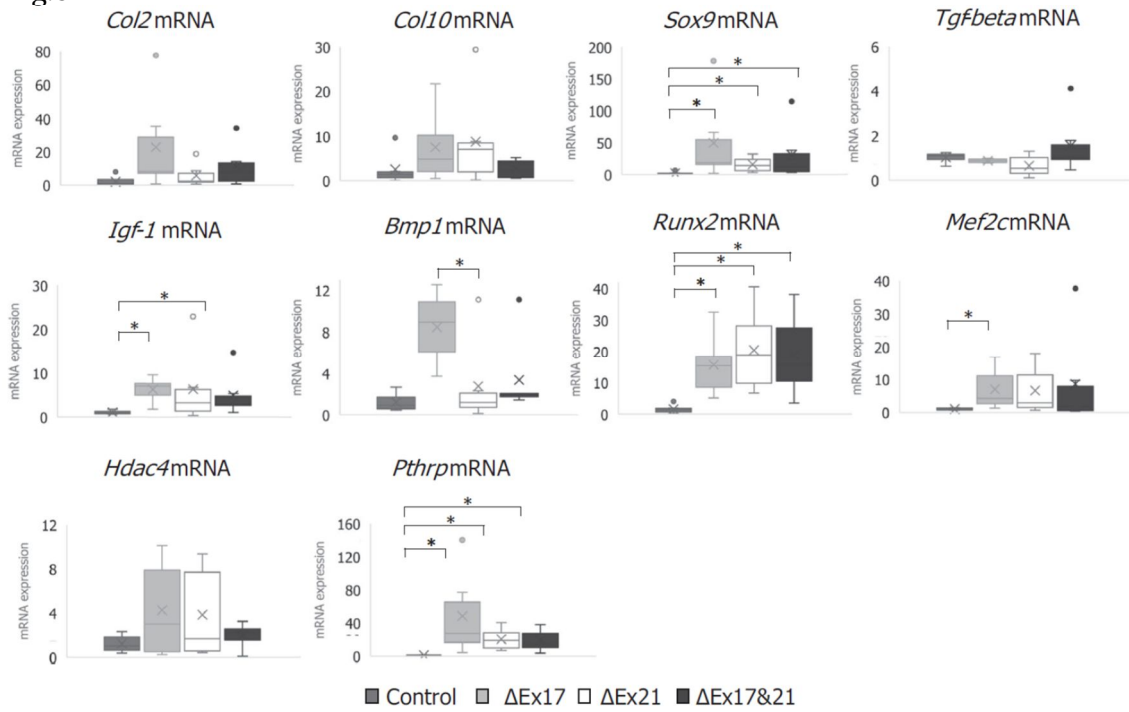


Fig.3



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 Seiko Ishihara, Risa Usumi-Fujita, Yuki Kasahara, Shuji Oishi, Kana Shibata, Yasuhiro Shimizu, Yuji Ishida, Sawa Kaneko, Makoto Sugiura-Nakazato, Makoto J Tabata, Jun Hosomichi, Yoshiaki Taniyama, Takashi Ono	4. 巻 41(2)
2. 論文標題 Periostin splice variants affect craniofacial growth by influencing chondrocyte hypertrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab.	6. 最初と最後の頁 171-181
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00774-023-01409-y	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石原聖子、白見莉沙、笠原由紀、大石修史、柴田佳那、清水康広、石田雄之、金香佐和、細道純、谷山義明、小野卓史
2. 発表標題 ペリオスチンスプライスバリエントの頭蓋骨および歯の形成における役割の解明
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

〔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
---------	---------