

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2010

課題番号：19592414

研究課題名（和文） 口腔エイジング解析によるリジュヴェネーション

研究課題名（英文） Rejuvenation by the aging analysis of oral area

研究代表者

松坂 賢一（MATSUZAKA KENICHI）

東京歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：70266568

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会系歯学

キーワード：老年歯科学 口腔加齢

### 1. 研究計画の概要

高齢化社会における健康推進には、多角的・多面的な研究を集約し臨床応用へ展開することがきわめて重要である。生理的な老化は進行が穏やかであるが、その過程において病的な要素が加わると、老化が進む（病的な老化）といわれている。口腔機能はアンチエイジングに密接に関わるだけでなく、特有の防御機構と修復機構を発達させた特異な器官でもある。この機能は口腔のみならず全身へも多大な影響を与えることの見解も示されてきた。

口腔組織の老化に伴う研究は、近年さまざまな分野で始められており、歯根膜組織の弾力性的変化を検索したものでは、歯根膜線維の緊張度の観点から定量的に検索し、加齢に伴って弾力がなくなることが報告されている。また、ヒトの唾液腺組織の加齢変化を検索したものでは、腺房の割合が経年齢的に減少し、線維性結合組織が増加していることを証明している。加齢変化に伴う形態学的、細胞学的な研究は近年始まったばかりで、本研究のように詳細、かつ緻密に検索するものはこれまでに存在しない。一度崩壊した組織を再生させるという再生医療が注目されてきて十数年が経つが、歯科領域でも顎骨や歯周組織、粘膜、唾液腺の再生など様々なものが試みられている。その中でも、組織工学や多分化能を有する細胞の応用も試みられており、特に SP 細胞を分離して再生を行う研究が注目されている。全身のエイジングに関して、さまざまな分野で検討されてきており、口腔のエイジングについても近年注目されてきている。しかし、口腔エイジングに関しては、臨床的・疫学的な調査にとどま

り、生体を構成している組織、細胞レベルでの検討がほとんど行われていない。本研究は口腔組織・細胞のエイジングを解析することによって、口腔のアンチエイジング、さらには全身のアンチエイジングを実現することを目的とし、口腔の健康維持が全身の健康維持へとつながることを社会的に認識させる。

### 2. 研究の進捗状況

H19～20 年度にかけて、加齢に伴う歯牙の喪失患者の QOL 向上のために、歯科インプラントの早期荷重負荷に関する病理組織学・形態計測学的にインプラントの骨接触率を検討した。その結果、早期荷重負荷がオッセオインテグレーションに有効に働くことが明らかとなった。さらに、加齢に伴って顎骨の吸収が著しくなった場合に、遮蔽膜により骨が形成されるスペースを作り、骨形成を有利に進める GBR 法が臨床で用いられている。GBR 法で行われたスペース内には免疫組織化学的に CBFA-1 陽性細胞、osteocalcin 陽性細胞、VEGF 陽性細胞に満たされていた。この結果から、GBR 法は骨形成が有利に行われることを実験的に証明した。

H21 年度には、歯根膜の恒常性維持に関連していると言われるマラッセの上皮遺残細胞（MER）と老化を促進する喫煙との関連について検討した。その結果、ニコチンは MER の自己修復タンパクである HSP70 の発現を上昇させる一方、歯根膜への影響供給に重要な内皮細胞増殖因子の mRNA の発現を減少させた。骨の代謝に関しても加齢による著明な変化が伺われるが、適切な力の負荷により維持させることが可能であることから、骨芽細胞を用いて実験的に力学的負荷を与えた。さら

に、加齢あるいは疾患によって失われた骨の再生医療に関して、骨原性細胞を応用することが臨床で行われている。これまで、骨髄を用いることが多かったが、患者への負担が大きいという欠点が挙げられている。本研究では骨膜細胞と骨髄細胞の機能的検討を行った結果、骨膜細胞の骨形成に関連するmRNAの発現が有意に大きい結果が得られた。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

旧来からの加齢変化に関する報告は形態学的なものが大部分を占めていたが、本研究により口腔諸組織、特に歯肉、歯髄、歯根膜などの加齢に伴う機能的なデータを収集することが出来た。これらのデータは、口腔のエイジング解析の基礎を担っていると考えられる。

### 4. 今後の研究の推進方策

本研究の口腔諸組織の加齢変化を機能的に分析したデータを基に、実年齢よりも機能的に加齢している口腔組織をこれ以上過度の加齢変化を惹起させない様々な治療効果の判定に用いることを推進する。

### 5. 代表的な研究成果

(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8件)

- ①Matsuzaka K, Kokubu E, Ito F, Ishida S, Endoh T, Katakura A, Yoshinari M, Inoue T Age-related differences in the expression of heat shock protein 27 by rat periodontal ligament cells in culture, Oral Med Pathol 14, 2010 in press 査読あり
- ②Sato D, Matsuzaka K, Kokubu E, Inoue T Effect of mechanical loading on cultured osteogenic cells derived from different stages of bone wound healing in rats: experimental models for immediate or early loading implant models, Oral Med Pathol 14, 2010 in press 査読あり
- ③ Senzui S, Matsuzaka K, Fukuhara F, Shintani S, Inoue T Responses of immature dental pulp under hypoxic conditions in vitro, Oral Med Pathol 14, 107-111, 2010 査読あり
- ④Yamawaki K, Matsuzaka K, Kokubu E, Inoue T Effects of epidermal growth factor and/or nerve growth factor on Malassez's epithelial rest cells in vitro: mRNA expression of osteopontin, BMP-2 and VEGF, J Periodont Res, on line publication, 2010 査読あり

⑤Soumiya H, Matsuzaka K, Shibahara T, Inoue T Molecular and morphological analyses of the osteogenic activity of rat cultured periosteum cells in vivo and in vivo, Oral Med Pathol 14, 19-28, 2009 査読あり

⑥Naito K, Matsuzaka K, Ishigami K, Inoue T Mechanical force promotes proliferation and early differentiation of bone marrow derived osteoblast-like cells in vitro. Oral Med Pathol 13, 151-157, 2009 査読あり

⑦Nakagawa E, Matsuzaka K, Naruse S, Naito K, Inoue T Effects of nicotine on Malassez' epithelial rest cells in early primary culture: cell proliferation and mRNA expression of heat shock protein 70 and vascular endothelial growth factor, Oral Med Pathol 13, 41-45, 2009 査読あり

⑧Matsuzaka K, Muramatsu T, Katakura A, Ishihara K, Hashimoto S, Yoshinari M, Endo T, Tazaki M, Shintani M, Sato Y, Inoue T Changes in the homeostatic mechanism of dental pulp with age: Expression of CBFA-1, dentin sialoprotein, VEGF and HSP-27 mRNAs, J Endodontics, 34, 818-821, 2008 査読あり

[学会発表] (計0件)

[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：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 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]