

平成 21 年 4 月 21 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19791631

研究課題名(和文) 顎骨および咀嚼筋に対する IGF-I のアンチエイジング作用の解明

研究課題名(英文) Study of IGF-I effect on anti-aging for the jawbone and masticatory muscles

研究代表者

小嶋 郁穂 (Kojima Ikuho)

東北大学・病院・医員

研究者番号：80447169

研究成果の概要：

ラットへのIGF-Iの持続投与により、下顎骨は歯列弓の幅が大きくなり、舌は舌体部重量が増加し、組織学的に筋線維束の幅および細胞間隙、上皮の厚さが増大していることが明らかとなった。この舌肥大が、下顎骨の形態学的変化をひき起こしていることが示唆された。さらに、下顎頭の軟骨層の厚さおよび骨基質面積比、骨芽細胞数が増大していることがあきらかとなり、下顎骨の過成長は、下顎頭における軟骨性成長の促進によりひき起こされていることが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	240,000	2,040,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：IGF-I、下顎骨、舌

1. 研究開始当初の背景

急速に進行している超高齢化に伴い、加齢による退行期骨粗鬆症が大きな社会問題となっている。現在、様々な治療薬が開発され骨粗鬆症の治療に用いられているが、その副作用の問題が指摘されている。特に顎骨では、骨粗鬆症治療薬が顎骨壊死をひき起こすことが問題となっている。これまで私は、顎骨の老化防止および成長発育に最も深く関連する物質として Insulin-like growth factor I (以下 IGF-I) に注目してきた。IGF-I は、ペプチド性成長因子の1つで、種々の組織の成長促進作用を有し、加齢とともにその血中量は減少する。IGF-I は骨芽細胞、軟骨芽細胞

の分化・増殖を促進し、骨形成・骨成長作用を有する。また、IGF-I と筋肉との関係については、IGF-I は衛星細胞依存性の筋肥大や筋芽細胞の増殖・分化を促進させることによる筋線維の肥大を誘導することが知られている。このように IGF-I は骨や筋肉の健康維持に必要な不可欠な物質であることから、血中 IGF-I 濃度の減少が顎骨や咀嚼筋を老化させる可能性は高い。逆に IGF-I の減少を抑制し顎骨の老化防止ができれば顎堤の吸収や歯周病の骨吸収等を予防し、咀嚼筋の活動を維持することによって脳血流の維持による痴呆防止にもつながる。すなわち、IGF-I の顎骨および咀嚼筋のアンチエイジングは

国民の健康維持のために重要である。

これまでの IGF-I と骨 (特に顎骨) との関係に関する報告は、いずれも下垂体摘出ラットやトランスジェニックマウスを用いた報告であり、IGF-I 投与中止後の後戻りについて検討することは不可能であった。そこで我々は、normal ラットに IGF-I を全身的に持続投与することにより世界で初めて高 IGF-I 血症ラットモデルを作製し、一連の研究を進めてきた。さらに、このラットモデルは、IGF-I 投与中止により血中 IGF-I 濃度は正常化することが明らかとなっている。このラットを用いることにより、それまでは全く困難であった IGF-I 投与中止後の後戻り現象についても解析することが可能である。これは本研究に必須の事項である。

このラットモデルを用いたこれまでの成果から、IGF-I は上顎骨、大腿骨に比較し下顎骨に著明な骨変化を引き起こすこと (Horm Metab Res. 2004 年、歯科放射線. 2005 年) が明らかとなり、IGF-I が顎口腔組織の成長や老化防止に関与する可能性は大きく、IGF-I 投与による顎骨や咀嚼筋の変化について詳細な形態変化および組織学的変化を検討することにより、IGF-I のアンチエイジング作用のメカニズムを解明し、顎骨および咀嚼筋の老化防止の治療に臨床応用することを目指す。

2. 研究の目的

本研究においては、顎口腔領域における IGF-I の作用を解明することを目的に下顎骨と舌の形態および組織学的変化について検討した。

3. 研究の方法

実験動物は、10 週齢ウイスター系ラット雄を用いた。IGF-I 群には、IGF-I 製剤を背部皮下組織より 4 週間持続投与し、高 IGF-I 血症ラットを作製した。コントロール群には、生理食塩水を 4 週間持続投与した。両群ともに、投与中止直後 (14 週齢) および投与中止後さらに 4 週間飼育した後 (18 週齢) に屠殺し、試料を摘出した。摘出した試料を用い、以下の計測を行った。

(1) 舌

舌の分界溝より前の部分を舌体部とし、舌体部舌体部重量を計測した。

舌の組織学的変化として、舌冠状断 HE 染色標本の上皮～上縦舌筋部の規格化した部位および領域で以下の計測を行った。

- ①筋繊維束の幅
- ②細胞間隙/筋繊維束の比率
- ③上皮の厚さ

(2) 上下顎歯列弓の形態計測

屠殺する直前に行った印象採得により上下顎歯列弓の歯型模型を作製し、上下顎歯列弓の形態変化を計測した。上下顎歯列弓の長径、幅径、角度を測定した。

(3) 下顎頭

下顎頭冠状断組織標本の HE 染色、抗オステオカルシンモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学染色、TRAP 染色標本上の規格化した部位および領域で以下の計測を行った。

- ①下顎頭軟骨層の厚さ
- ②下顎頭骨基質面積比
- ③骨芽細胞数
- ④破骨細胞数

4. 研究成果

(1) 舌

舌体部重量が増加し (Fig. 1)、組織学的に筋線維束の幅、細胞間隙、上皮の厚さが増大していることが明らかとなった (Fig. 2-5)。IGF-I 投与中止後 (18 週齢時)、これら舌の変化はいずれも消失した (Fig. 1-5)。

Fig. 1 舌体部重量

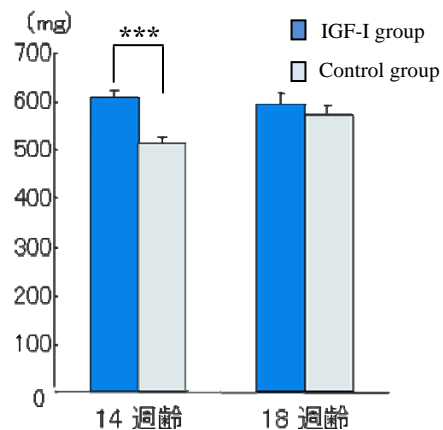
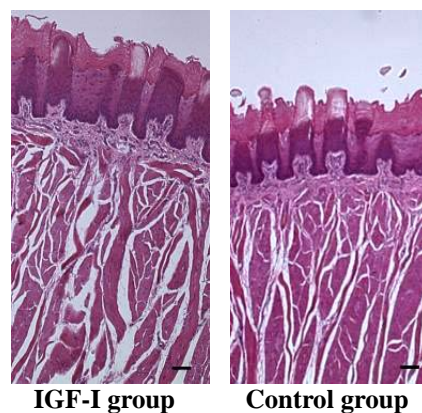
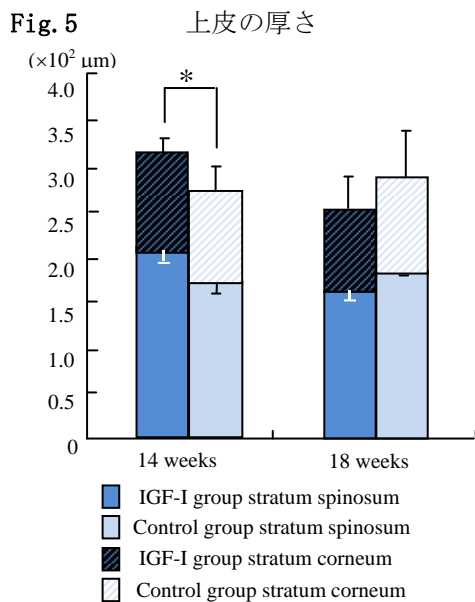
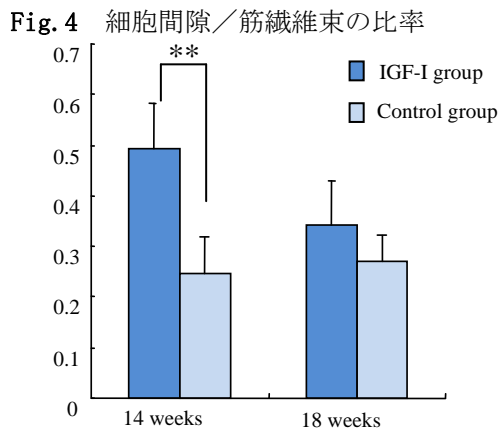
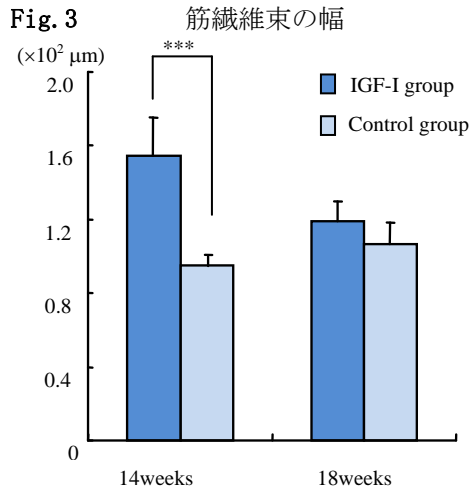


Fig. 2 上縦舌筋の HE 染色標本 (14 週齢)

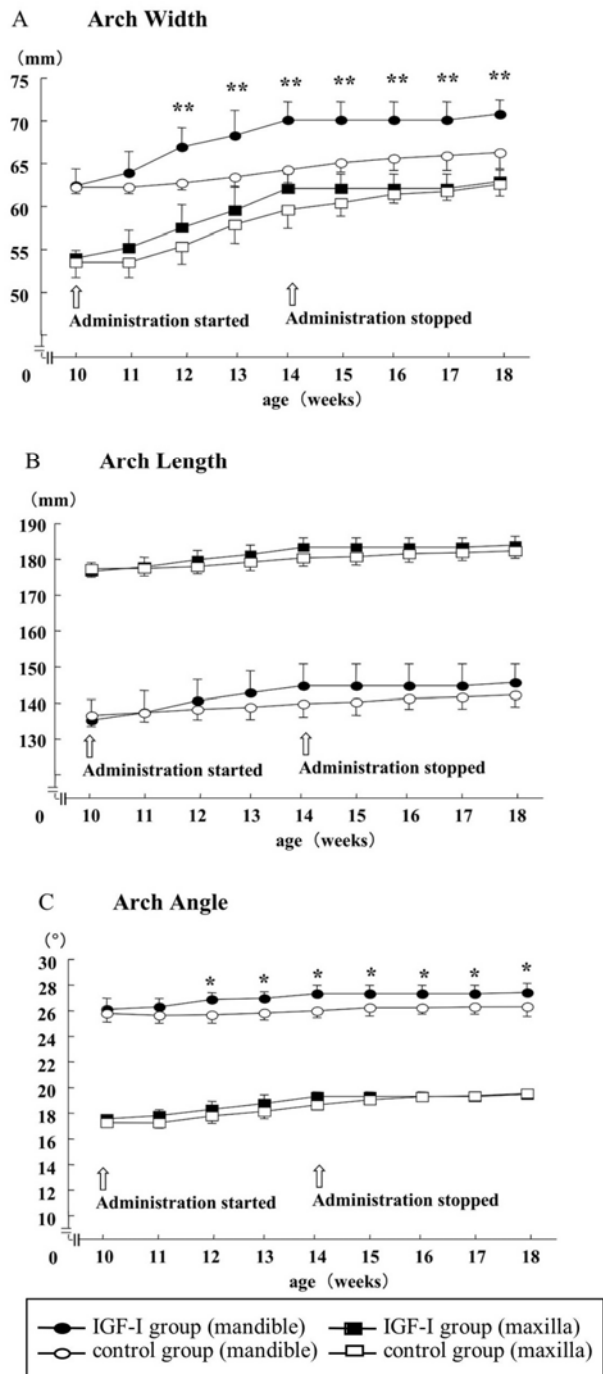




(2) 上下顎歯列弓の形態計測

下顎歯列弓において幅が大きくなり、IGF-I投与中止後もこの下顎歯列弓の形態変化はそのままであった (Fig. 6A-6C)。下顎歯列弓の長さ、上顎歯列弓の長さおよび幅に形態変化はみられなかった。以上により、舌肥大がこれらの下顎骨の形態学的変化をひき起こし、血中IGF-I値の正常化後、舌は後戻りがみられるが、下顎骨の形態は元に戻らないことが示唆された。

Fig. 6 上下顎骨歯列弓の形態変化



(3) 下顎頭の組織学的変化

下顎頭の組織学的変化は軟骨層の厚さ、骨基質面積比、骨芽細胞数のいずれも増加することが明らかとなった(Fig.7-9)。また、破骨細胞数に変化はみられなかった(Fig.10)。IGF-I投与中止後(18週齢時)はこれらの変化は消失した(Fig.7-9)。以上により、IGF-Iの持続投与による下顎骨の過成長は、下顎頭の軟骨性成長の促進により引き起こされている可能性が示唆された。

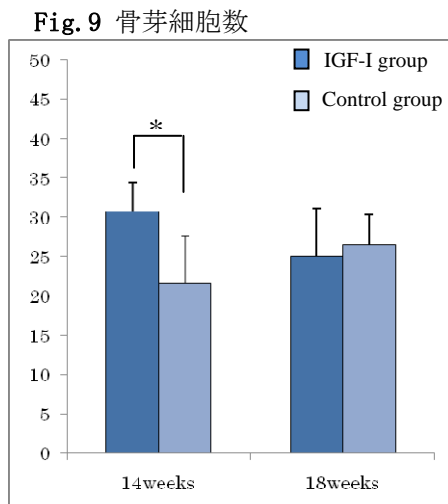
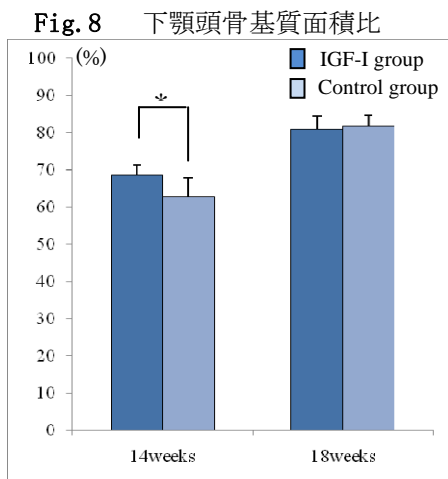
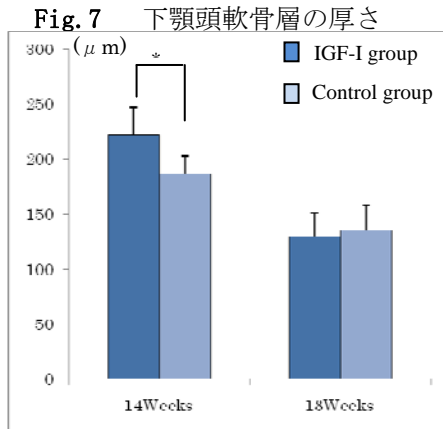
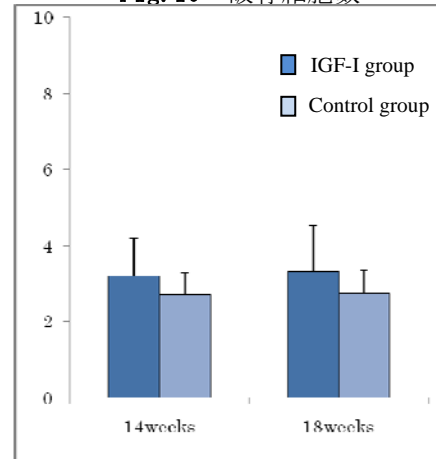


Fig. 10 破骨細胞数



5. 主な発表論文等

(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2件)

① Kojima I, Iikubo M, Kobayashi A, Ikeda H, Sakamoto M, Sasano T. High serum levels of IGF-I contribute to promotion of endochondral ossification in mandibular condyle and cause its specific elongation in acromegaly-like rats. Horm Metab Res. 40: 533-538. 2008. 査読有

② Iikubo M, Kobayashi A, Kojima I, Ikeda H, Sakamoto M, Sasano T. Excessive Lateral Dental Arch Expansion in Experimentally Developed Acromegaly-like Rats. Arch Oral Biol. 53 (10): 924-927. 2008. 査読有

[学会発表] (計3件)

① Kojima I, Iikubo M, Kobayashi A, Ikeda H, Sakamoto M, Sasano T. Histomorphologic Changes in the Mandibular Condyle of Acromegaly-like Rats. IADR 86th General Session & Exhibition, Toronto, 4 July 2008.

② 小嶋郁穂、飯久保正弘、阪本真弥、池田秀敏、笹野高嗣、末端肥大症様ラットモデルにおける下顎頭過成長の組織学的変化、第5回バイオサイエンスシンポジウム、2008年5月19日、仙台

③ 小嶋郁穂、飯久保正弘、小林あかね、池田秀敏、阪本真弥、笹野高嗣、末端肥大症様ラットモデルにおける顎・口腔組織の動的変化に関する研究—下顎頭の形態学的変化および組織学的変化について—、第3回アクロメガリー・フォーラム、2007年10月6日、東京

〔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 0 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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小嶋 郁穂 (Kojima Ikuho)

東北大学・病院・医員

研究者番号：80447169