

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10411

研究課題名(和文) 矯正痛の発現機構解明と制御方法の探索

研究課題名(英文) The pain associated with tooth movement : Search for new therapeutic agents and elucidation of expression mechanism

研究代表者

佐々木 会 (SASAKI, AU)

明海大学・歯学部・講師

研究者番号：60580230

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：歯の移動に不可欠な破骨細胞由来の酸刺激に着目し、TRPV1拮抗薬の投与が開口反射閾値に及ぼす影響を検討した。TRPV1拮抗薬の全身投与は、歯の移動に伴う疼痛を制御することが可能であるが、炎症性サイトカインの発現抑制がアスピリンよりも著しいことが確認された。また、同実験モデルを用いて、疼痛緩和の代替療法で使用される low level laser therapy (LLLT) が歯の移動に伴う疼痛の制御に有効で、その急性作用にも TRPV1拮抗が関与することも明らかになった (Tsuchiya et al. Front Neurol. 2020 doi: 10.3389)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請の特色は、矯正処置によって生じる疼痛をやわらげ、骨の代謝に影響しない鎮痛薬の探索をおこなう点である。今回研究を進めたことにより、痛みは装置装着後1日目で発現し、7日目には痛みが消失。骨を溶かす細胞数は1日から7日目にかけて増加し、歯の移動量も同様に7日目で最大移動量を示すことも報告した。また、鎮痛薬としてアスピリンの投与が痛みに及ぼす影響を検討した。アスピリンの投与により、痛みは減少し、骨を溶かす細胞も減少した。このような結果は疼痛の原因解明ならびに治療法確立に貢献する可能性も高い。以上から本研究は、矯正患者を苦痛から少しでも解放するために非常に重要なアプローチであったことが考えられた。

研究成果の概要(英文)：Focusing on osteoclast-derived acid stimulation, which is essential for tooth movement, we investigated the effect of administration of a TRPV1 antagonist on opening reflex threshold. It was confirmed that systemic administration of a TRPV1 antagonist can control pain associated with tooth movement, but suppresses the expression of inflammatory cytokines more markedly than aspirin. In addition, using the same experimental model, low level laser therapy (LLLT), which is used as an alternative therapy for pain relief, is effective in controlling pain associated with tooth movement, and its acute effects also involve TRPV1 antagonism. (Tsuchiya et al. Front Neurol. 2020 doi: 10.3389).

研究分野：歯科矯正学分野

キーワード：矯正治療 痛み 開口反射 動物実験モデル

1. 研究開始当初の背景

矯正治療は不正咬合や審美的要因の改善のため、小児から成人まで幅広い年齢層を対象として行われる。矯正力負荷後1~7日間に、患者の多くは歯の移動に伴う激しい疼痛を訴える。このような激しい疼痛は、摂食障害を引き起こし、矯正治療継続に対するモチベーションを低下させる原因となる。歯科領域の疼痛管理には酸性非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が頻用される。酸性NSAIDsは、シクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害してプロスタグランジン(PG)類の産生を抑制し、炎症部位で鎮痛・消炎効果を示す。しかしながら、PG類は生体内で破骨細胞前駆細胞の分化誘導に関わっている。つまり、酸性NSAIDsの投与が疼痛緩和とともに破骨細胞の抑制(骨吸収抑制)を引き起こすことから、歯の移動を目的とした治療時には、投与を避けるべきと考えられている。また、歯科領域でもオピオイドなどの中枢作用性鎮痛薬が用いられることもあるが、耐性や依存の問題が存在し、矯正治療時に使用するの一般的ではない。これらのことから、歯の移動時の疼痛管理については有効な手段がなく、患者の苦痛軽減のためにもその確立が強く求められている。このような社会的要請に応えるべく、明海大学歯学部形態機能成育学講座矯正学分野では、歯の移動に影響を与えない鎮痛薬の探索・開発を目的として系統的に研究を行っていた。

2. 研究の目的

矯正治療は国民のデンタルIQ向上に伴い症例数は増加している。また、矯正装置や理論の進歩から矯正期間短縮などがもたらされ、患者満足度も向上している。しかし歯の移動には、個人差はあるが疼痛は存在する。我々は歯の移動時に生じる疼痛の管理方法の確立を目的とし、矯正力に由来する疼痛強度を定量評価可能な動物モデルを確立し、その妥当性の評価しつつ歯の移動に伴う疼痛に関与する受容体機構の検討を行っていた。本申請では、研究を更に進め、本モデルを用いた新規疼痛管理薬物・方法の探索ならびに矯正力負荷で生じる侵害受容機構の変化を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

動物モデルとして、イソフルラン麻酔下のラットの上顎両側門歯と上顎右側第一大臼歯(移動歯)をニッケルチタンコイルスプリング矯正装置にて連結し、30~50gの矯正力を負荷する。ラットを矯正装置装着から1日ごとに7日目までの群に分け、以下の実験に用いる。新規治療薬・方法の探索として、薬物投与とLLLTの適切な投与(照射)量とスケジュールを開口反射活性の変化を指標として決定し、それらの処置をおこなったラットの歯の移動量、破骨細胞浸潤、三叉神経節活性、炎症性サイトカインなどの変化と併せて最大7日間の評価をおこなう。開口反射活性測定後のラットを過麻酔下で灌流固定し、以下の検討をおこなう。

薬物投与：TRPV1 拮抗薬として AMG9810 10-15 $\mu\text{mol/kg}$ 相当の投与を検討している。また、A-889425 は全身投与であったが、口腔内局所投与の可能性も検討する。他の受容体拮抗薬として P2X_{2/3}/受容体拮抗薬 TNP-ATP (<1mM) (adachi et al., Mol Pain 2010) の投与をおこなう。

歯の移動量：矯正装置前後の上顎精密印象採得から模型を作成し、で示達マイクロスコープを用いて矯正歯の移動量を精密に二重盲験法で測定する。

破骨細胞浸潤：矯正歯周囲を上顎骨毎採取し、5 μm の切片を作成し TRAP 染色によって、多核破骨細胞の数を計測する。この検討も二重盲験法でおこなう。

三叉神経節活性：両側三叉神経節を摘出し、5 μm の切片を作成し GFAP 免疫染色をおこなう。レーザー顕微鏡で GFAP 陽性サテライトグリア細胞に包囲された神経細胞数を計測する。

炎症性サイトカイン量：矯正歯ならびにその対称歯の歯根膜を摘出し、ELISA 法で炎症性サイトカイン量の変化を網羅的解析し、RT-PCR 法にて再確認をおこなう。

4. 研究成果

本モデルでは、上顎両側第一臼歯部歯肉に電気刺激を加え、開口反射を誘発する閾値を左右で比較することで疼痛を評価することが可能で、閾値は装置装着後 1 日目では右側が有意に低く、3 日目ではほぼ左右差が消滅し、7 日目には左右差が反転するという結果を得た (図 1A)。成熟破骨細胞数は 1 日から 7 日目にかけて増加し、歯の移動量も同様に 7 日目で最大移動量を示す (図 1B、C) ことを報告した。

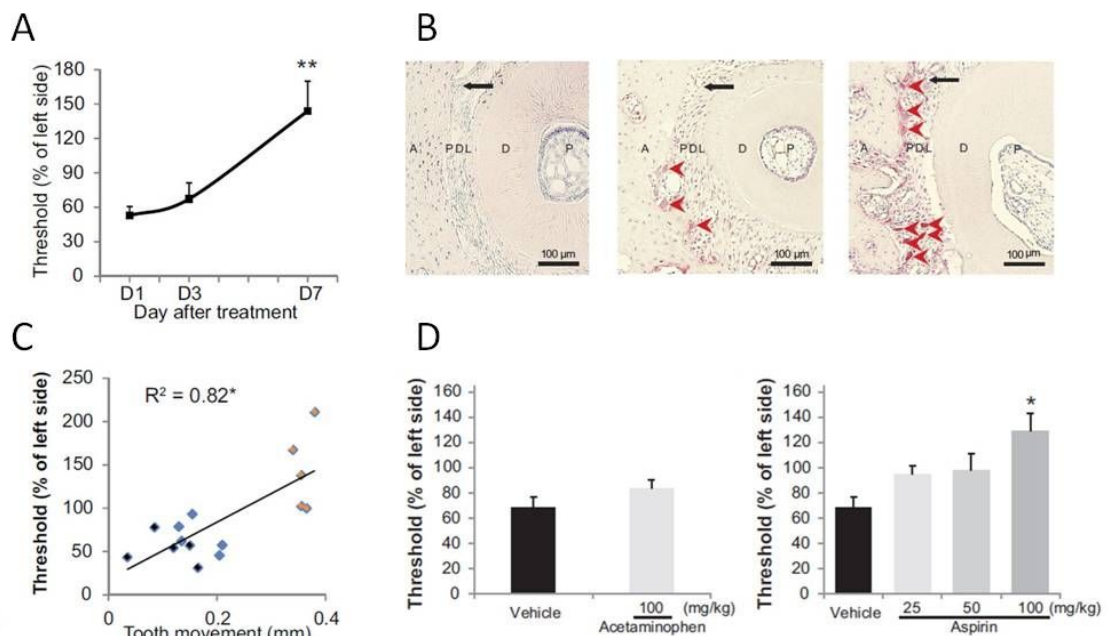


図 1 A:開咬反射を誘発する口腔内刺激閾値の変化 B:成熟破骨細胞の経時的変化
C:歯の移動距離 D: アセトアミノヘン一日投与とアスピリン一日投与での
開咬反射閾値変動

また、炎症性サイトカインを評価することで、作用機序の解明を行っている。歯の移動に伴う突痛の発現機序の解明を行うために、末梢神経節 GFAP (Glial fibrillary acidic protein) の発現を評価した。矯正装置を付加することで、三叉神経節のサテライトグリア活性が上昇する事も予備実験で確認がした (図 2)。

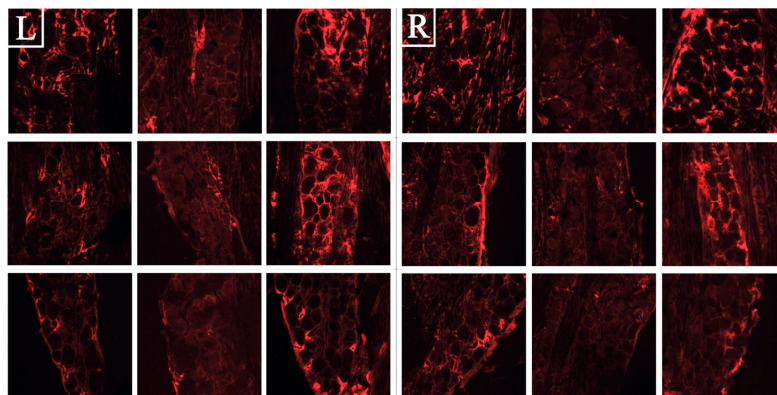


図 2 三叉神経節サテライトグリア細胞の活性化：右側への矯正力の負荷が両側性の活性化を示している

しかしながら、こちらは現在、まだ定量評価には至って居らず、現在解析中である。

歯の移動に不可欠な破骨細胞由来の酸刺激に着目し、TRPV1 拮抗薬の投与が開口反射閾値に及ぼす影響を検討した。TRPV1 拮抗薬の全身投与は、歯の移動に伴う疼痛を制御することが可能であるが、炎症性サイトカインの発現抑制がアスピリンよりも著しいことが確認された(図 3)。

また、同実験モデルを用いて、疼痛緩和の代替療法で使用される low level laser therapy (LLLT) が歯の移動に伴う疼痛の制御に有効で、その急性作用にも TRPV1 拮抗が関与することも明らかになった (Tsuchiya *et al.* Front Neurol. 2020 doi: 10.3389)。これらのことから歯の移動に伴う疼痛に TRPV1 が積極的に関与していることが示唆された (図 4)。

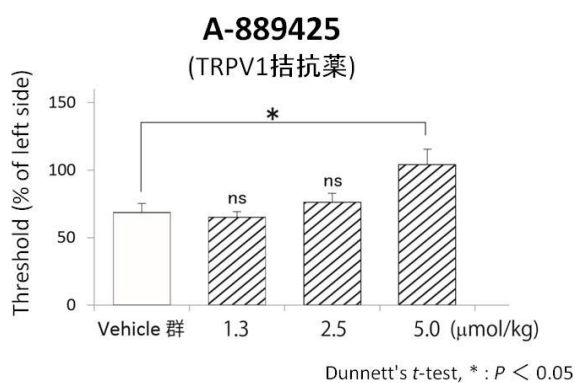


図 3 TRPV1 拮抗薬投与の影響

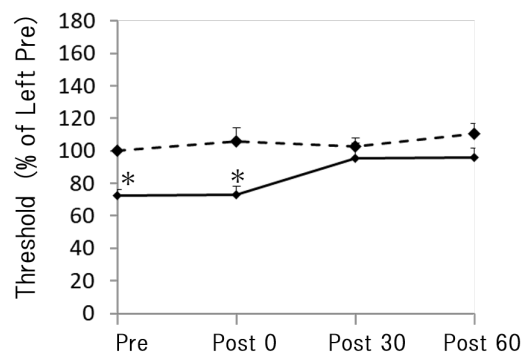


図 4 CO₂レーザー照射で低下していた開咬反射閾値が上昇する

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujimoto Mai, Mano Mikiko, Sasaki Au, Hasegawa Hiroya, Suzuki Masaharu, Nojiri Naoko, Minami Yuri, Tokioka Kazuyuki, Suda Naoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Three-dimensional Analysis of Factors Related to the Effective Alveolar Molding in Presurgical Infant Orthopedics: Findings From a Pilot Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Cleft Palate-Craniofacial Journal	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） 10.1177/10556656221083804	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 -

1. 著者名 Sasaki Au, Fujimoto Mai, Fujimoto Kouta, Shinagawa Rei, Sonokawa Takuya, Takusagawa Toru, Suda Naoto	4. 巻 161
2. 論文標題 Orthodontic treatment of a skeletal Class III malocclusion with severe root resorption of the maxillary anterior teeth. Autotransplantation using a 3-dimensional printed replica of the donor tooth	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics	6. 最初と最後の頁 281 ~ 292
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajodo.2020.10.028	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 -

1. 著者名 Tsuchiya Takako, Hasegawa Naoya, Yugawa Misato, Sasaki Au, Suda Naoto, Adachi Kazunori	4. 巻 11
2. 論文標題 Different Therapeutic Effects of CO2 and Diode Laser Irradiation on Tooth Movement-Related Pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2020.00481	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 -

1. 著者名 Nomura Tsutomu, Sasaki Au, Fujimoto Mai, Mano Mikiko, Suda Naoto, Kondo Kenji	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of jaw movement in bimaxillary orthognathic surgery on the upper airway: Computational fluid dynamics analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orthodontics & Craniofacial Research	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） 10.1111/ocr.12627	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 -

1. 著者名 Sasaki Au, Fujimoto Mai, Sonokawa Takuya, Fujita Takafumi, Yamaguchi Koji, Kato Yuho, Otsuka Yuichiro, Suda Naoto	4. 巻 2
2. 論文標題 Comprehensive dental treatment of a patient with skeletal Class II, deepbite, severely narrow arches, and scissor bite	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 AJO-DO Clinical Companion	6. 最初と最後の頁 484 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xaor.2022.04.004	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 -

〔学会発表〕 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0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 湯川 未郷, 佐々木 会, 佐藤 慶太郎, 安達 一典, 須田 直人
2. 発表標題 TRPチャネル拮抗薬の歯肉塗布による歯の移動に伴う疼痛抑制とCINC2発現抑制
3. 学会等名 第81回日本矯正歯科学会学術大会.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 湯川 未郷, 佐々木 会, 安達 一典, 須田 直人
2. 発表標題 矯正力負荷における疼痛と三叉神経節活性に対するTRPV1およびTRPA1拮抗薬の歯肉塗布の効果
3. 学会等名 東京矯正歯科学会雑誌
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湯川 未郷, 佐々木 会, 安達 一典, 須田 直人
2. 発表標題 歯の移動に伴う疼痛に対するTRPチャネル拮抗薬の歯肉塗布の効果
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会.
4. 発表年 2021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
---------	---------