

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19288

研究課題名（和文）矯正力に対する歯根膜の部位特異的な組織応答メカニズムの解明

研究課題名（英文）Site-specific tissue response mechanisms of the periodontal ligament to orthodontic forces.

研究代表者

北見 公平 (Kitami, Kohei)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：20804579

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）：歯根膜は生体の中でも力学的負荷に対して極めて鋭敏に反応する組織であるが、歯根膜の細胞がどのように力学的負荷を感知し、歯周組織の維持・改変を制御しているかについては依然として明らかでない。本研究では、細胞表面に突出した小器官で、シグナル受容体が集積するプライマリーシリアの組織内偏在と、矯正力負荷に伴う、プライマリーシリアの発現頻度の減少傾向を明らかにした。また組織改変に必要な歯根膜幹細胞が、根尖周囲から歯根膜全体に波及する様子が観察され、歯根膜全体の組織改変と、プライマリーシリア発現頻度の減少との関連性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯根膜は周囲を硬組織に囲まれた非石灰化組織であり、咬合力を受け止める緩衝領域と機能しながら、歯周組織の恒常性維持の中心的役割を担っている。対合歯抜去による咬合力負担の喪失など、力学的刺激を失った歯根膜は廃用性萎縮を起こし、その機能を十分に発揮できなくなることは知られている。それにもかかわらず、力学的刺激を歯根膜はどのような機序で受容し、どのようなプロセスで歯周組織のリモデリングをコントロールしているのかについて、その詳細は未だ不明である。本研究は、歯根膜組織の力学的負荷受容メカニズムの一端を明らかにすることで、歯根膜の維持や再生を可能とする治療法の基礎となるものである。

研究成果の概要（英文）：The periodontal ligament is one of the most sensitive tissues to mechanical loading, but it remains unclear how the periodontal ligament cells sense mechanical loading and regulate periodontal tissue maintenance. In this study, we investigated primary cilia, which are organelles protruding from the cell surface and in which signal receptors accumulate. The decreasing trend in the frequency of expression of primary cilia with orthodontic force loading. The results also showed that periodontal ligament stem cells, which are necessary for tissue remodeling, spread from the periapical area to the entire periodontal ligament, indicating a relationship between tissue remodeling of the entire periodontal ligament and a decrease in the frequency of primary cilia expression.

研究分野：矯正歯科

キーワード：矯正歯科 歯根膜 プライマリーシリア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯根膜は周囲を硬組織で囲まれた非石灰化領域であり、力学的負荷に対して極めて鋭敏に反応する。力に対する歯根膜の反応特性が矯正学的な歯の移動を可能としているが、力学的負荷受容メカニズムに対する理解は依然として乏しい。たとえば、適正な矯正力は歯槽骨のリモデリングを促す一方で、同じ硬組織であるセメント質の吸収はなぜ起きないのか、その詳細は未だ明らかになっていない。

プライマリーシリア(以下シリア)は、細胞表面に突出した非運動性の繊毛である。シリアは、細胞周期や細胞内タンパク輸送など、多様な細胞機能に作用していることから、シリアの欠失あるいは機能不全は組織発生や維持に多大な影響を及ぼすことが知られている。一方、歯根膜細胞におけるシリアの存在は既に1970年代には報告されているものの、その機能に関しては依然として明らかでない。近年の報告で、力学的負荷に対する細胞応答が、歯根膜のセメント質側と歯槽骨側では異なることが報告されていることから、力学的負荷を受けた歯根膜の部位選択的な組織応答に、シリアを発現している細胞の偏在が関与しているのではないかと仮説に至った。

シリアが制御するシグナル・カスケードの中で、最も代表的なものはヘッジホッグシグナル(Hedgehog: Hh)である。顎関節の軟骨組織や、骨折の治癒過程において、Hhシグナルが骨芽細胞の増殖と分化を制御していることが示されており、Hhが力学的負荷による細胞の増殖/分化に関与していることは明らかである。Hhは歯胚や歯根の発生段階においても極めて重要であることが知られているが、歯根完成後の歯根膜維持期の機能についてはこれまでほとんど報告がなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、矯正力の負荷された歯根膜組織における、シリアの組織内局在の変化と、シリアを介したHhシグナルの機能を明らかにすることである。

3. 研究の方法

- (1) 矯正力の負荷条件下における歯根膜組織中のシリアの発現と局在の解析
- (2) 矯正力の負荷条件下における Hh シグナルの解析

4. 研究成果

(1) 野生型マウス(C57BL/6J, 8週齢)の上顎左側第一臼歯と上顎前歯の間に、直径0.9mm Ni-Ti クローズドコイルスプリングを結紮し、上顎左側第一臼歯の実験的歯の移動を行った。上顎右側第一臼歯を対照群とし、コイル設置後1、7、14日後にそれぞれ屠殺し、組織学的解析を行った。シリアを発現する細胞は、歯槽骨側と比較して歯根側に多く発現しており、歯根膜内でのシリア発現細胞の偏在がみられた。さらに、矯正力負荷後も歯根側への偏在の傾向は維持され、歯周組織のリモデリングが進んでいる14日後は、全体の発現率が低下する傾向がみられた(図1)。

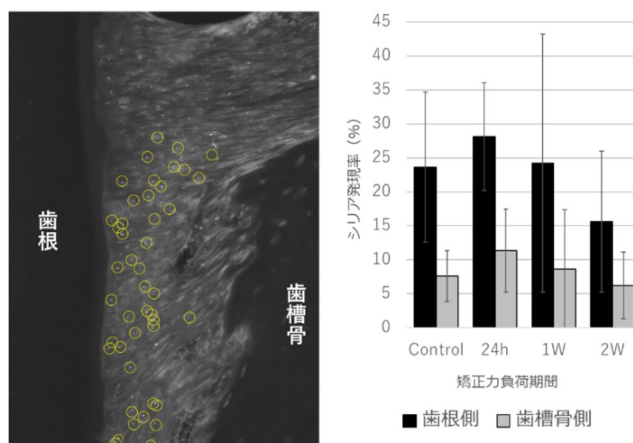


図1 シリアの歯根膜内偏在

(2)Hh シグナルの下流にある細胞内シグナル分子 Gli1 の発現を、遺伝学的手法 (Cre-LoxP システム) を用い、薬剤 (タモキシフェン) 投与により時期特異的に Gli1 を標識できるマウス (Gli1-Cre^{ERT2}; GRR) を使用して検出を試みた。歯根完成期にあたる 4 週齢において、Gli1 発現細胞は根尖周囲に局在していた (図 2)。シリアが制御するシグナルカスケードの中で、最も代表的なものは Hh シグナルであるが、歯根膜においてはシリアの発現部位と、Hh シグナル (Gli1) の発現部位の相似性はみられなかった。

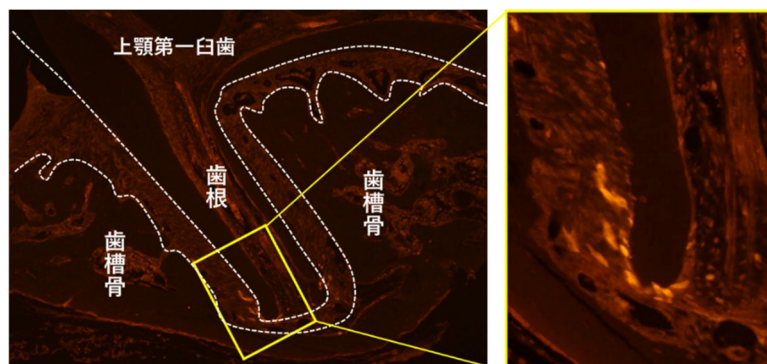


図 2 根尖周囲の Gli1 陽性細胞

(3)一方で、根尖周囲に限局していた Gli1 陽性細胞から由来する細胞群は、時間経過とともに歯根膜全体へと波及していく様子が観察された (図 3)。これは根尖周囲の Gli1 発現細胞が、歯根膜全体の幹細胞として機能していることを示唆している。

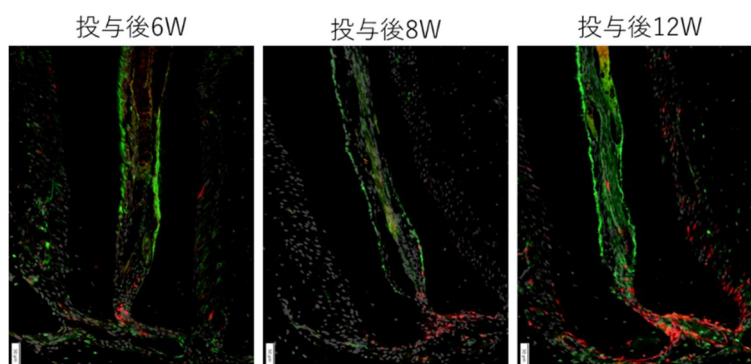


図3 Gli1陽性細胞の動態

シリアはその構造上、細胞の増殖期には発現せず、分化成熟が進んだ G0 期に発現するものと考えられる。そのことから、矯正力負荷後の歯根膜プライマリーシリア発現頻度の減少は、力学的負荷により歯根膜細胞が分化成熟期から増殖期に移行したことを示し、かつ増殖活性の高い細胞は根尖周囲の Gli1 陽性細胞由来のものである可能性が示唆された。

歯根膜の力学的負荷受容メカニズムとシリア発現細胞との関連性を明らかにするため、今後はシリアを介した別のシグナル経路についてさらなる探求が必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 北見公平、水越 優、新井萌生、加来 賢、齋藤 功
2. 発表標題 矯正学的歯の移動時における一次繊毛を有する歯根膜細胞の局在
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
---------	---------