

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592389

研究課題名（和文） 老化にともなうEPH/ephrinシグナルの骨リモデリング機構変化の解明

研究課題名（英文） The elucidation of Bone Remodeling Change of EPH/ephrin signal with the Aging

研究代表者

小池 真理子 (KOIKE MARIKO)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：50376779

研究成果の概要（和文）：若いラットと高齢ラットを用いて歯周組織の変化を比較検討した。歯根根尖部に多くみられていた神経ペプチドの一つの CGRP は、加齢により発現が減少し骨芽細胞、破骨細胞の活性を低下させていると考えられた。また歯根膜における bFGF の産生の低下が認められ、歯根膜の再生を遅延させることにより、高齢者における矯正治療に影響を与えることが考えられた。

研究成果の概要（英文）：The changes in periodontal tissue with growth and aging were analyzed. The expression of CGRP-ir nerve fibers in the PDL is most active in the growth period and decreases gradually with aging. Moreover, age-related decreases in the expression of bFGF may delay the regeneration of the periodontal ligament. Such an effect may act unfavorably in the case of tooth movement.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児歯科学

キーワード：老化、骨リモデリング、歯周組織

1. 研究開始当初の背景

近年、審美的問題ばかりでなく、機能的問題をあげ、矯正治療を希望される成人患者が増えており、今後さらなる高齢化社会を迎えるにあたり、健康的な生活をおくるために歯科矯正治療の果たす役割は大きくなっていると考えられる。高齢者における歯科矯正治療の矯正力に対する生物学的応答が子供とは異なることが臨床的に認められている。

口腔内においては咬合力などmechanical stressが、骨を含めた歯周組織の恒常性の維

持に関与し、歯科矯正分野では歯に矯正力を付与することによりその歯根周囲の歯根膜に、圧迫側、牽引側が生じ、骨芽細胞、破骨細胞による歯槽骨の骨形成、骨吸収という骨の新鮮化を伴いながら歯の移動を起している。

これまで加齢に伴い、多くの組織に退行性萎縮がみられ、細胞数は減少し生理機能も低下することが明らかにされており、さらに栄養素、ホルモン、サイトカインに関連し、老化に伴い骨密度が低下することは知られている。

。しかし、これまで老化による歯周組織の退行性変化の詳細な検討は未だ不十分である。

2. 研究の目的

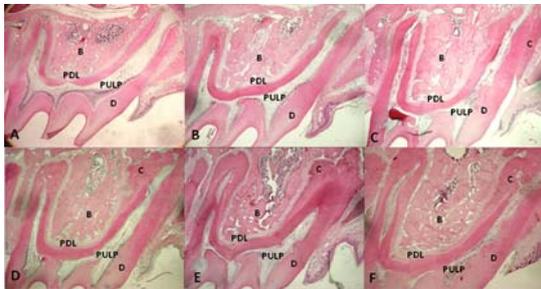
矯正分野で重要な骨の代謝メカニズムにおける老化の影響を明らかにすることを目的に実験を行った。

3. 研究の方法

5、9、15週の若いラットと、6、12、18ヶ月または24ヶ月の加齢ラットを用い骨芽細胞や歯骨細胞に影響を与える歯周組織の remodeling を調節する神経ペプチドの一つ CGRP の発現や、細胞の増殖や、分裂、アポトーシスを調整する線維芽細胞増殖因子 (bFGF) にどのような変化が起こるか組織学的に検討を行った。

4. 研究成果

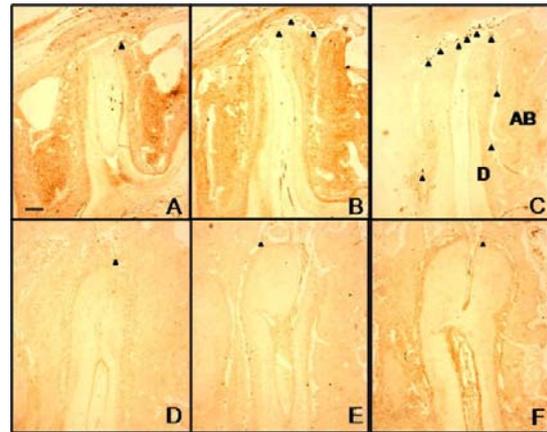
加齢による歯周組織の変化を組織学的に検討した結果、5週齢ラットの上顎第1大臼歯の根尖はまだ開いており、歯根が比較的短く、歯髄、歯根膜ともに広い。9、15週齢になると歯根は長くなり、根尖も完成されてくる。6ヶ月になると、第2象牙質が形成され、12ヶ月になると、歯冠の咬耗、セメント質の増加が認められ、さらに18ヶ月(24ヶ月)になると破骨細胞の増加による歯槽骨の吸収による歯髄腔の拡大、歯槽骨レベルの低下、歯の挺出が認められた。(図1)



(図1:加齢による歯周組織の変化 (A) 5週齢(B) 9週齢(C) 15週齢(D) 6ヶ月(E) 12ヶ月(F) 18ヶ月、D,象牙質; B, 歯槽骨; C,セメント質; PDL,歯根膜. Bar □=□ 100 μm; original magnification 20×.)

歯周組織には、calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, vasoactive intestinal peptide といった神経ペプチドが存在しており、これらの神経ペプチドは歯の移動の際に増加することが言われており、歯の移植をおこなって咬合刺激を排除すると、減少することが明らかになっている。これらの反応は、血管、神経細胞、破骨細胞、骨芽細胞、線維芽細胞をコントロールすることが明らかにされている。その神経ペプチドの一

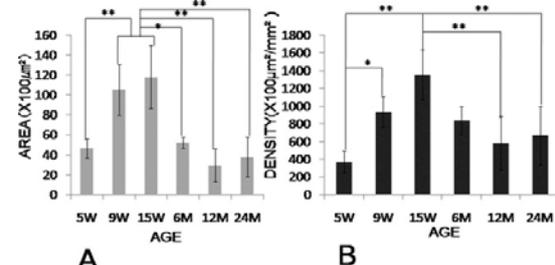
つである CGRP の発現が5、9、15週の成長期ラットの根尖部において著明に発現が増加し、加齢に伴いの発現が減少していた。



(図2)

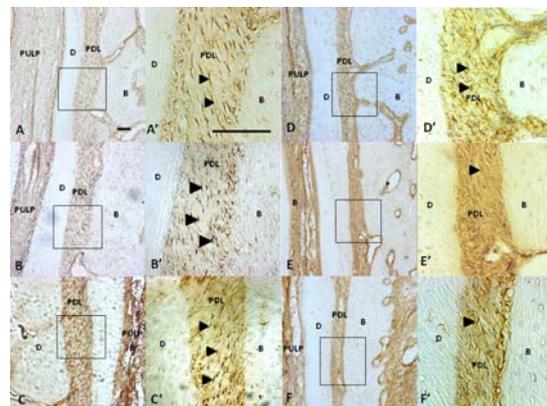
図2: CGRP の免疫染色。矢頭が染色された部位。(A) 5週齢(B) 9週齢(C) 15週齢 (D) 6ヶ月(E) 12ヶ月(F) 24ヶ月、AB 歯槽骨; P, 歯髄; D, 象牙質; C,セメント質. Bar □=□ 200 μm.

神経ペプチドの CGRP の歯根膜における発現パターンが加齢によって全く異なるこ



とを明らかにした。(図3)

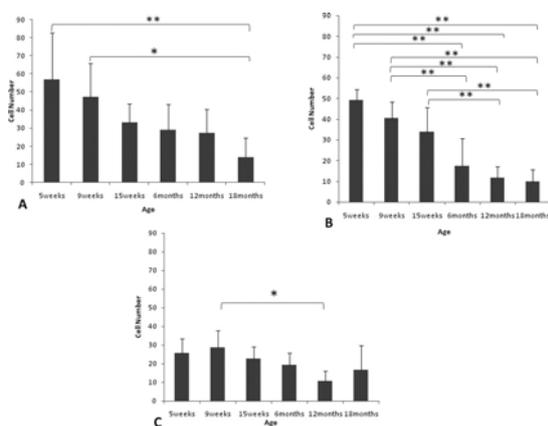
図3: CGRP ir 神経線維の歯根根尖部歯根膜における発現 (*P < .05, **P < .01)。15週齢で一番発現が増加し、6、12、24ヶ月と有意に減少していた。



月と有意に減少していた。

(図4 ラット上顎第1大臼歯遠心根近心面における basic fibroblast growth factor (bFGF)免疫染色。矢頭が染色部位(A) 5週齢(B) 9週齢(C) 15週齢(D) 6ヶ月(E) 12ヶ月(F) 18ヶ月、D,象牙質; B,歯槽骨; C,セメント質; PDL,歯根膜。Bar = 100 μm; original magnification 100× (A-F); 200× (A'-F').)

bFGF は歯根膜において破骨細胞の活動を増強し、I型コラーゲンの産生を減少させ、アルカリフォスファターゼ活性を抑制する。遠心根近心側中央部歯根膜における bFGF の産生は加齢に伴い低下した(図4)が、根尖部においては変化が少なく、咬合力の影響を大きく受けていると考えられる根分岐部においては発現が多く見られた。歯根の部位によりその発現パターンが異なることを明らかにした。(図5)



(図5 bFGF 免疫組織学的による染色細胞の定量分析(A) 歯根分岐部(B) 遠心根近心面の歯根流応部(C) 根尖部 * P < .05; ** P < .01.)

これらの結果より、加齢により神経ペプチドの CGRP の発現減少が骨芽細胞、破骨細胞の活性を低下させ、さらに bFGF の産生の低下により歯根膜の再生を遅延させることにより、高齢者における矯正治療に影響を与えることが考えられた。

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7件)

① Jung H, Horiuchi M, Soma K Changes in the distribution of nerve fibers immunoreactive to calcitonin gene-related peptide according to growth and aging in rat molar periodontal ligament. The Angle Orthodontist 査読有 80(2)2010.309-15

② Sako E, Hosomichi J. Alteration of bFGF expression with growth and age in rat molar periodontal ligament. The Angle Orthodontist 査読有 80(5)2010 904-11

③ Abbassy MA, Watari I, Soma K. The effect of diabetes mellitus on rat mandibular bone formation and microarchitecture. European Journal of Oral Science 査読有 118(4): 364-369, 2010.

④ Shibutani N, Hosomichi J, Ishida Y, Soma K. Influence of occlusal stimuli on the microvasculature in rat dental pulp. The Angle Orthodontist 査読有 80(2): 316-321, 2010.

⑤ Influences of occlusal stimuli on the expression of IGF-1 and IGF-1 receptor in the rat periodontal ligament. Saewadee Termsuknirandorn, Jun Hosomichi, Kunimichi Soma. Angle Orthodontist. 査読有.78:610-616.2008.

⑥ Influence of occlusal hypofunction on the mechanical properties of rat alveolar bone. Hirotsugu Wada, Jun Hosomichi, Yasuhide Shimomoto, Kunimichi Soma. Orthodontic Waves. 査読有.67:9-14. 2008.

⑦ The influence of occlusal stimuli on basic fibroblast growth factor expression in the periodontal healing of transplanted teeth. Fang-Wei Hu, Jun Hosomichi, Zuisai Kanno, Kunimichi Soma. Journal of Medical and Dental Sciences. 査読有.55:129-135.2008.

[学会発表] (計3件)

① Jung H, 堀内真理子, 相馬邦道 ラット臼歯歯根膜におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチドの成長、加齢に伴う分布と変化 第67回日本矯正歯科学会 2008年9月16-18日、幕張

② Jung H, Horiuchi M, Soma K Changes in the distribution of nerve fibers immunoreactive to calcitonin gene-related peptide according to growth

and aging in rat molar periodontal ligament. 韓国矯正歯科学会、 2008 年 11 月 7 日、Seoul

- ③ 酒向絵美、細道純 ラット臼歯歯根膜における塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) の成長, 加齢に伴う発現変化 第 68 回日本矯正歯科学会 2009 年 11 月 16-18 日、福岡

[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

小池 真理子 (KOIKE MARIKO)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 50376779

(2) 研究分担者

松本 芳郎 (MATSUMOTO YOSHIRO)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・講師
研究者番号: 20292980

金香 佐和 (KANEKO SAWA)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 80372449

細道 純 (HOSOMICHI JYUN)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 00420258

渡 一平 (WATARI IPPEI)

東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・助教
研究者番号: 10431941

(3) 連携研究者

()

研究者番号: