

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23593020

研究課題名(和文) 歯肉歯槽骨リモデリングにおけるペリオスチン発現制御による歯肉退縮回避の追求

研究課題名(英文) Research of the prevention of gingival recession by the regulation of periostin expression during periodontal tissue remodeling

研究代表者

金香 佐和 (Kanko, Sawa)

東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：80372449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ペリオスチンは、歯周組織・骨組織では歯根膜と骨膜に特異的に発現する細胞外マトリックスタンパク質で、メカニカルストレスに応答する。咬合刺激低下歯の周囲歯肉では組織成分が変化し、矯正治療により歯肉退縮が生じる。実験的歯肉退縮モデルの確立を目的に、12週齢SD系雄性ラットを用いて、臼歯部の咬合刺激を排除し、咬合刺激低下状態にした。2週間後にワイヤーにて上顎第一臼歯に舌側方向に矯正力をかけ、移動開始7日後、14日後に歯の移動量および移動様相の観察を μ CTによる歯槽骨構造解析、硬組織時刻描記法による歯槽骨形態計測を行った。その結果、実験条件が歯槽骨リモデリングに影響を与えていることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Periostin is the extracellular matrix protein that specifically localized at the periodontal ligament and the periosteum in the periodontal tissue. The expression of periostin is mediated by mechanical stress. Orthodontic force often causes the gingival recession in the occlusal hypofunctional teeth through impaired expression of extracellular matrix proteins. The aim of this research project was to clarify the influence of occlusal loss on the alveolar bone remodeling through periostin in rat maxillary occlusal hypofunctional molar moved by orthodontic wires. Data showed that occlusal hypofunctional causes impaired teeth movement with atrophic changes in alveolar bone in occlusal hypofunctional molars.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯科矯正学 咬合刺激低下 矯正移動 歯周組織 骨改造

1. 研究開始当初の背景

咬合刺激の低下は、犬歯低位唇側転位など咬合接触の喪失を呈する不正咬合において生じる。臨床的には咬合刺激低下歯の矯正移動の際に、骨性癒着や歯髄症状が認められることがある。また、組織学的研究により、咬合刺激低下歯の歯根膜においては、歯根膜腔の狭窄、線維の走行変化、血管腔の収縮や血管数の減少などの廃用性変化を呈することが明らかにされている。

しかしながら、矯正歯科臨床において、適切な咬合関係を獲得するために咬合刺激低下歯を移動させる必要があるが、咬合刺激低下歯を移動させた際の歯根膜の改造変化は未だ明らかになっていない。

矯正力が伝達された歯根膜内では、歯根膜血管を介して歯周組織に種々の細胞や液性因子が運搬され、歯槽骨、歯根膜組織の改造が誘導される。歯根膜血管の血流変化は歯根膜や歯槽骨の代謝に影響を与える。したがって、歯根膜血管の廃用性変化が生じた咬合刺激低下歯は、矯正力に対して異なった組織反応を呈することが予測される。

歯肉粘膜、歯根膜および歯槽骨から構成される歯周組織は、各種の細胞外マトリックスタンパク質により構造が維持され、さらに、矯正力による組織のリモデリングが制御される。歯周組織に特有の細胞外マトリックスタンパク質として、ペリオスチンがあり、メカニカルストレスに応答する歯周組織のリモデリングへの関与が言われている。

2. 研究の目的

これまでの背景を踏まえ、咬合刺激や矯正力などのメカニカルストレスによる歯肉組織の変化に歯槽骨骨膜を介した歯槽骨変化の関与しているのではないかと仮設のもと、実験的咬合刺激低下モデルの確立と動物モデルの歯牙への矯正力の負荷実験を行い、咬合機能歯槽骨の粗鬆化や移動様式

の変化を解明するとともに、組織生化学的解析を行うことを目的とする。最終的には、ペリオスチンの局在の観察を実験目的とする。

3. 研究の方法

雄性 12 週齢 SD ラットを対照群 (N 群)、咬合刺激低下のみの群 (H 群)、歯の移動のみの群 (M 群)、咬合刺激低下と歯の移動群 (HM 群) の 4 群に分けた。実験期間中、Suhr et al. (2002) の方法に準じ、H/HM 群では上顎切歯にバイトプレート、下顎切歯にメタルキャップを装着し咬合挙上を行い、M/HM 群では Ti-Ni ワイヤを前歯に固定し、上顎第一臼歯 (M1) に頬側から口蓋側方向に 10gf の力をかけ、14 週齢から歯の移動を 2 週間行った。

歯の移動の評価のため、M1 の移動距離と傾斜角度の計測を行い、各動物は実験開始 4 週後に屠殺し、M1 根間中隔部の歯槽骨を、マイクロ CT を用いて 3 次元画像構築・解析し、同部位の実験期間中に施した蛍光標識を組織学的に観察した。

代表的な歯周組織である歯根膜を対象に、組織生化学的解析を実施した。

4. 研究成果

M 群、HM 群ともに、歯の移動開始から 3 日間の移動距離は大きく、3 日から 8 日目の移動距離は減少し、その後 15 日目までの距離は再び徐々に増加した。全ての測定時点において、HM 群が M 群より歯の移動距離は大きかった。

口蓋平面と M1 遠心口蓋根のなす角は、N 群と H 群の間には有意差が認められなかったが、M 群と HM 群においては N 群と比較して有意に角度が小さくなっていた。特に、HM 群は最も角度の変化量が著しく歯の傾斜移動が大きかったことが示唆された。マイクロ CT の三次元再構築画像において、H 群の根間中隔の骨は N 群と比較してやや疎であった。M 群と HM

群においては骨構造がさらに粗造になっており、特に HM 群においてその傾向が著しかった。マイクロ CT の解析では、TV は、N 群と M 群はほぼ同量であったが、HM 群では有意に減少していた。BV/TV は、H 群において N 群より有意に減少していた。歯の移動を行った M 群と HM 群においても N 群と比較して BV/TV は有意に減少しており、HM 群は全ての群の中で最も減少していた。BMD については N 群と H 群に有意な差は認められなかったが、M 群と HM 群の値は有意に低く、HM 群は最少であった。Tb.Th は、H 群と M 群では N 群と比較して小さく、HM 群では最小であった。Tb.N は、H 群では N 群と比較して減少しており、歯の移動群においてはさらに減少していた。Tb.Sp においては、N、H、M 群間では有意な差は認められず、HM 群では有意に広がっていた。

骨蛍光標識による組織学的観察では、N 群においては口蓋側歯槽頂と根間中隔の骨基質に 5 本の連続した蛍光標識が明瞭に観察された。H 群においては 3 本の連続した線あるいは 2 本の細い線が根間中隔部の口蓋側と頰側に認められるのみだった。M 群においては、2 本の蛍光標識が認められるのみで、これらは不連続で分枝する傾向にあり、根間中隔部口蓋側にのみ観察された。HM 群においては、1 本あるいは 2 本の不連続な蛍光標識が M 群と同じく根間中隔部口蓋側にのみ、粗造な骨梁構造上に認められた。

組織生化学では、以下の結果が得られた。

HM 群は M 群と比較して移動開始時において有意に CD31 陽性細胞の発現が少なかった。移動期間中、CD31 は正常咬合群の牽引側歯根膜において経時的に増加したのに対し、HM 群では圧迫側および牽引側ともに減少した。

VEGFR-2 は、M 群と比較して HM 群において移動開始時から有意に発現が少なかった。M 群では 3 日後から 7 日後にかけて VEGFR-2 の

発現量が増加したのに対し、HM 下群は圧迫側および牽引側ともに減少し、7 日後においても発現量の増加は認められなかった。

VEGF-A については、歯の移動開始後、M 群の歯根膜全体でその発現量が大きく増加し、移動期間中、咬合刺激低下群と比較し有意に大きな値を示した。

アポトーシスを示す TUNEL 陽性細胞は、歯の移動開始後、HM 群において CD31 陽性細胞を含め様々な歯根膜細胞で発現した。その発現量は HM 群において移動開始時と比較して大きく増加したのに対し、M 群では僅かであった。

結論として、咬合刺激低下歯の矯正学的移動では、歯の移動距離が増大し、歯槽骨、特に根間中隔部の骨量および骨密度が有意に低下することが示された。さらに、本研究において、矯正力による咬合刺激低下歯の移動様相は正常咬合歯とは異なり、歯根膜内の血管新生の抑制と歯根膜細胞のアポトーシスを惹起した。以上のことから、効率的な矯正学的な歯の移動を行う上で咬合刺激が重要であることが示唆された。

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 5 件)

Kuma Y, Usumi-Fujita R, Hosomichi J, Oishi S, Maeda H, Nagai H, Shimizu Y, Kaneko S, Shitano C, Suzuki J, Yoshida K, Ono T. Impairment of nasal airway under intermittent hypoxia during growth period in rats. Arch Oral Biol. 査読有. 59.2014. 1139-1145.

DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.06.005.

Shimizu Y, Ishida T, Hosomichi J, Kaneko

S, Hatano K, Ono T. Soft diet causes greater alveolar osteopenia in the mandible than in the maxilla. Arch Oral Biol. 査読有. 58, 2013, 907-911.

DOI: 10.1016/j.archoralbio.2013.02.003.

Shitano C, Baba O, Kaneko S, Hosomichi J, Shimizu Y, Shibutani N, Usumi-Fujita R, Takano Y, Ono T. Alveolar bone loss induced by the orthodontic tooth movement under hypofunctional conditions in rats. Orthod Waves. 査読有. 72, 2013, 148-155.

DOI: 10.1016/j.odw.2013.07.002

Usumi-Fujita R, Hosomichi J, Ono N, Shibutani N, Kaneko S, Shimizu Y, Ono T. Occlusal hypofunction causes periodontal atrophy and VEGF/VEGFR inhibition in tooth movement. Angle Orthodontist. 83, 2013, 48-56.

DOI: 10.2319/011712-45.1.

Shimizu Y, Hosomichi J, Kaneko S, Ono T. Effect of sympathetic nervous activity on alveolar bone loss induced by occlusal hypofunction in rats. Arch Oral Biol. 査読有. 56, 2011, 1401-1411.

DOI:

10.1016/j.archoralbio.2011.05.004.

[学会発表](計6件)

隈 陽一郎, 白見 莉沙, 細道 純, 大石 修史, 永井 恒志, 清水 康広, 金香 佐和, 舌野 知佐, 鈴木 淳一, 吉田 謙一, 小野 卓史. 成長期における間欠的低酸素がラット鼻腔気道の三次元形態に与える影響. 2013年10月07日~2013年10月09日. 第72回日本矯正歯科学会大会. 松本市(キッセイ文化ホール・松本市総合体育館).

大石 修史, 清水 康広, 細道 純, 隈陽一郎, 前田 秀将, 白見 莉沙, 金香 佐和, 舌野 知佐, 鈴木 淳一, 吉田 謙一, 小野 卓史. 間欠的低酸素はラット顎顔面領域の骨成長を抑制し形態の不調和をもたらす. 2013年10月07日~2013年10月09日. 第72回日本矯正歯科学会大会. 松本市(キッセイ文化ホール・松本市総合体育館).

Shitano C, Baba O, Kaneko S, Hosomichi J, Shimizu Y, Shibutani N, Usumi-Fujita R, Takano Y, Ono T. Alveolar bone loss induced by hypofunctional tooth movement in rats. 第61回JADR&第2回IADR Asia Pacific Region 第61回JADR&第2回IADR Asia Pacific Region. 2013年08月21日~2013年08月23日. バンコク(タイ).

舌野 知佐, 馬場 麻人, 金香 佐和, 細道 純, 渋谷 直樹, 清水 康広, 白見 莉沙, 高野 吉郎, 小野 卓史. 咬合刺激低下歯の矯正学的移動に伴う歯槽骨の変化について. 第71回日本矯正歯科学会. 2012年10月26日~2012年10月28日. 盛岡市(盛岡市民文化ホール・盛岡地域交流センター・アイーナ・アイスアリーナ).

白見 莉沙, 小野 法明, 細道 純, 渋谷 直樹, 金香 佐和, 小野 卓史. 咬合刺激低下は歯根膜血管新生の抑制を介して矯正学的な歯の移動に影響を与える. 第70回日本矯正歯科学会. 2011年10月17日~2011年10月20日. 名古屋市(名古屋国際会議場).

Shimizu Y, Hosomichi J, Kaneko S, Ono T. -Adrenergic Receptor Antagonist Suppresses Occlusal Force

Unloading-Induced Alveolar Bone Loss in Rats. アメリカ骨代謝学会. 2011年9月. サンディエゴ(アメリカ).

〔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：
出願年月日：
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

金香 佐和 (KANEKO, Sawa)
東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師
研究者番号：80372449

(2) 研究分担者

松本 芳郎 (MATSUMOTO, Yoshiro)
東京医科歯科大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：20292980

簡野 瑞誠 (KANNO, Zuissei)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師
研究者番号：40345301

細道 純 (HOSOMICHI, Jun)
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師
研究者番号：00420258

石田 雄之 (ISHIDA, Yuji)
東京医科歯科大学・国際交流センター・特任助教
研究者番号：00516297

(3) 連携研究者 なし