

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24593097

研究課題名(和文) 高血糖ハイリスクの歯根吸収への影響

研究課題名(英文) Effect of hyperglycemia on root resorption

研究代表者

佛坂 斉社 (HOTOKEZAKA, Hitoshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授

研究者番号：90199513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病が矯正力による歯の移動と副作用の歯根吸収に及ぼす影響をラットを用いた実験で調べることを目的とした。Sprague-Dawleyラット(オス)を3つのグループ(コントロール、糖尿病、糖尿病ラット+インスリン投与)に分けた。糖尿病はストレプトゾトシンを投与して誘導した。10gのNiTiコイルスプリングを2週間、上顎左側第一臼歯と切歯の間に装着し、歯の移動量を測定した。また歯根吸収を測定した。歯の移動量は糖尿病群で有意に減少した。また、歯根吸収量も同様に減少した。一方、インスリンを投与した群の歯の移動量と歯根吸収量はコントロールレベルに近似した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the effects of diabetes on orthodontic tooth movement and orthodontically induced root resorption in rats. 10-week-old male Sprague-Dawley rats divided into control, diabetes, and diabetes + insulin groups. Diabetes was induced by an injection of streptozotocin. A Ni-Ti closed-coil spring of 10 g was applied for 2 weeks to the maxillary left first molar in all rats to induce mesial tooth movement. Tooth movement was measured using micro-CT images. To quantify the root resorption, the surfaces of the roots of the first molar were analyzed using both scanning electron microscopy and scanning laser microscopy. Diabetes significantly reduced orthodontic tooth movement and orthodontically induced root resorption in rats. The regulation of blood glucose level through insulin administration largely reduced these abnormal responses to orthodontic force application.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：糖尿病 生活習慣病 矯正治療 歯の移動 歯根吸収

1. 研究開始当初の背景

がん、心疾患、脳卒中、高血圧、糖尿病、腎不全、肝臓病などがあり、7大生活習慣病とも呼ばれている。中でも、糖尿病患者は多く、316万人が糖尿病と言われ、糖尿病が強く疑われるものは950万人である。糖尿病とは、インスリンの作用不足によって生じる慢性的に高血糖を呈する代謝疾患で、主に1型糖尿病と2型糖尿病に分類されている。2型糖尿病は主に若年者に発症し、その発症は1万人に1人とされている。自己免疫疾患により膵臓の細胞が破壊され、絶対的にインスリンの不足を生じ、高血糖となるタイプである。2型糖尿病とは、おもに40歳以降に生じ、全糖尿病の95パーセントを占める。インスリンの相対的な減少、インスリンの抵抗性によって高血糖状態を示す。初期の段階では、運動や食事指導での改善可能であるが、重篤になるとインスリン投与が必要になることもある。糖尿病における死因のほとんどは動脈硬化による合併症であることから、糖尿病は血管病ともいわれている。2000年を境に、糖尿病の研究では糖尿病と内皮細胞の研究報告が急激に増えている。高血糖はAGE(終末糖化産物、タンパク質の糖化反応(メイラード反応)によって作られる生成物の総称)を増加させ、体の老化に関与する物質として知られ、糖尿病による血管系合併症の主な原因代謝産物とされている。LDLは超悪玉コレステロールと言われ、LDLを異化するLDLレセプターに対する親和性が低下しており、血中滞在時間が長いことがわかっている。正常のLDLでは血中の滞在時間は2日、small dense LDLは5日と言われているが、Small LDLはそれ自身が小さいため、血管壁に侵入しやすく酸化変性のストレスにさらされやすく、動脈硬化の主因である酸化LDLになりやすいといわれている。これらにより、血管内皮細胞の機能障害が生じ種々の合併症を引き起こすことが知られている。

1948年にalbrightらによって、長期間に高血糖状態が続くと、骨粗しょう症を合併することが報告され、骨代謝との関係性がはじめて報告された。一方で、矯正治療の社会的な認知により矯正希望患者の年齢も上がり、40歳を越えた初診患者も少なくない。そのため、糖尿病をはじめとする、生活習慣病患者に対しての治療も考慮する必要性がでてきている。矯正治療は、歯槽骨を含めた、歯周組織の改造を利用して、歯を任意の位置に移動するものであり、骨代謝に大きく影響を受ける。しかしながら、糖尿病における骨代謝異常が、矯正力による歯の移動と歯根吸収に影響を及ぼすことが考えられるが、これに関する報告はほとんどない。そこで、骨代謝の変化が矯正治療に及ぼす影響を調べる必要があると考えて本研究計画を立案した。

2. 研究の目的

糖尿病モデルラットにおいて、糖尿病(潜在的高血糖を含む)患者に矯正治療をした場合

の歯の移動と歯根吸収への影響を調べる。

3. 研究の方法

10週齢SD雄性ラットに、60mg/kgのストレプトゾトシンを腹腔内注射を行い血糖値が250mg/dl以上のものを糖尿病群とし、それらをインスリンで治療した群と、同量の生理食塩水を投与したコントロール群の3群に分けた。ストレプトゾトシンはグルコースと同様にGLUT2によって細胞内に選択的に取りこまれ、グアニンが障害され細胞内のDNA鎖をアルキル化し切断する。DNAが損傷すると、ポリADPリボース合成酵素の活性かがおこり、細胞エネルギーに産生に必須なNADの枯渇を起こし細胞の機能停止と死がおこり糖尿病を発症します。インスリン治療群には、血糖値が180mg/dlを下まわるようにインスリン3-5Uを毎日投与した。コントロール群と、糖尿病群には同量の生理食塩水を投与した。ストレプトゾトシンの安定のために2週間をおき、装置の装着を行った。歯の移動期間は2週間にし、装置の装着2週間後に安楽死させ、上顎骨の摘出、上顎左側第一臼歯の抜歯を行った。歯の移動距離の計測のため、装置装着時、歯の移動終了時に動物実験用マイクロCTの撮影を行った。移動前のコンタクトポイントをリファレンスポイントとし、移動後の同部位との距離を測定した。また、歯の移動動態を知るために歯の傾斜角度を計測した。歯根吸収の測定には近心根、遠心類側根、および遠心口蓋根の歯頸側3分の2を使用した。走査型電子顕微鏡(SEM)にて、歯根吸収窩境界を決定し歯根面積を測定した。同部位に相当する部位の歯根吸収窩を走査型レーザー顕微鏡にて観察し、歯根吸収の深さを計測した。これらの計測値の積を歯根吸収体積とした。

4. 研究成果

実験期間を通してのコントロール群の血糖値は 116 ± 14 mg/dlでSDラットにおける正常値を示していた。糖尿病群では平均値 392 ± 68 mg/dl、下は350-上限は500mg/dlで明らかに高血糖の状態を呈していた。インスリン治療群では血糖値が平均値 158 ± 26 mg/dlで初期の糖尿病に相当する値になった。

実験期間を通しての体重の変化は、コントロール群では実験終了時に 478 ± 17 gでSDラットにおける正常な体重の増加を示した。糖尿病群では実験終了時に 289 ± 63 gで実験期間で体重の減少がみられた。インスリン治療群では実験終了時に 424 ± 25 gとコントロール群に近い値を示した。血糖値の変化、体重の変化により糖尿病群がストレプトゾトシンによって糖尿病を発症し、高血糖状態となったことを確認した。

歯の移動距離については、糖尿病群では、歯の移動距離が抑制され、インスリン治療により歯の移動距離はコントロール群に近づいた。歯冠の移動距離と同様に糖尿病群では61度で、コントロール群の67度と比較して有意に傾斜移動が抑制された。インスリン治療

群では 64 度とコントロール群の値に近づいた。

歯根吸収面積の合計では、糖尿病群 $15.6 \pm 1.1 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ で、コントロール群の $34.3 \pm 7.7 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ で有意に抑制された。インスリン治療群では、 $39.4 \pm 8.5 \times 10^4$ でコントロール群の値に近づいた。それぞれの根においても同様の傾向を示した。歯根吸収の深さでは、糖尿病群で $28 \pm 6 \mu\text{m}$ 、コントロール群 $45 \pm 8 \mu\text{m}$ で有意に歯根吸収の深さが浅くなった。インスリン治療群では $42 \pm 11 \mu\text{m}$ でコントロール群の値に近づいた。歯根吸収体積は、糖尿病群で、 $5.7 \pm 4.2 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ で、コントロール群の $15.5 \pm 4.2 \times 10^6$ と比べて有意に小さい値を示した。なお、インスリン治療群においては、 $19 \pm 7.2 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ でコントロールの値に近づいた。

これらのことから、次のようなことを推察する。本研究を開始した当初の仮説は、糖尿病ラットは骨粗鬆症になるため、我々が行った卵巣摘出による骨粗鬆症モデルと同様に、歯の移動は大きくなると考えていた。すなわち、破骨細胞の骨吸収能の亢進が相対的に強くなると想定していた。しかしながら本研究では、歯の移動は小さくなり、歯根吸収も抑制されたことから、骨代謝の低回転による破骨細胞の機能低下のほうが相対的に強くなったことが考えられる。あるいは糖尿病による毛細血管の障害により組織修復代謝の低下の結果、歯根周囲の代謝不良がおこったことによるものであったかもしれない。

糖尿病とその他の合併症の関係については、次のようなことが考えられる。AGE, LDL の増加によって、内皮細胞の機能障害がおき、血管障害がおき種々の合併症がおきる。これらの、血流障害による骨芽細胞や破骨細胞をふくめた代謝障害によって歯の移動と歯根吸収は小さくなったのかもしれない。あるいは、歯の移動では、まず歯根膜が圧迫され、移動開始後 1 日目で歯根膜が虚血による変性壊死いわゆる硝子様変性を起こすことが報告されている。5 日目には多核の巨細胞が出現し、硝子様変性組織を貪食する。糖尿病群では代謝の不良、血流の減少により多核の巨細胞の出現が遅れ、また数も減少し吸収能も低下すると報告されている。硝子様変性組織が貪食され、歯槽骨が吸収されることにより、歯は移動するがその際、その副作用による歯根吸収も破骨細胞によって引き起こされる。コントロール群では、正常に硝子様変性組織が吸収され、歯の移動をおこり、歯根吸収も起こるが、糖尿病群では、血流の障害によって破骨細胞、破骨細胞の出現の減少により歯の移動は抑制され、歯根吸収も抑制されたのかもしれない。

これらの結果から、結論として以下のようなことがいえる。糖尿病ラットにおいて、第一臼歯を近心移動させた場合、歯の移動は抑制されるが歯根吸収も抑制されることがわかった。また、高血糖患者に矯正治療をすると

歯の移動が遅くなることが示された。さらに、糖尿病罹患患者においても、血糖値をコントロールすれば正常に近い歯の移動をす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 3 件)

Kurohama T, Hotokezaka H, Hashimoto M, Tajima T, Arita K, Kondo T, Ino A, Yoshida N. Increasing the amount of corticotomy does not affect orthodontic tooth movement or root resorption, but accelerates alveolar bone resorption in rats. *European Journal of Orthodontics*, 2016, 1-10. doi:10.1093/ejo/cjw038. 査読有.

Arita K, Hotokezaka H, Hashimoto M, Nakano-Tajima T, Kurohama T, Kondo T, Darendeliler MA, Yoshida N. Effects of diabetes on tooth movement and root resorption after orthodontic force application in rats. *Orthod Craniofac Res*. 19, 83-92 (2016), 2016 Jan 20. doi: 10.1111/ocr.12117. 査読有.

Takako Nakano, Hitoshi Hotokezaka, Megumi Hashimoto, Irin Sirisoontorn, Kotaro Arita, Takeshi Kurohama, Darendeliler MA, Yoshida N. Effects of different types of tooth movement and force magnitudes on the amount of tooth movement and root resorption in rats. *Angle Orthod*. 2014 Nov;84(6):1079-85. doi: 10.2319/121913-929.1. 査読有.

[学会発表](計 9 件)

近藤崇伸、佛坂資社、橋本恵、中野昂子、有田光太郎、黒濱武士、吉田教明. 歯の移動様式が抵抗中心の移動量に及ぼす影響-ラット実験モデルによる解析-. 第 10 回九州矯正歯科学会学術大会, 長崎大学, 長崎県長崎市, 3月 7-8 日, 抄録 P18, 2015.

黒濱武士、佛坂資社、橋本恵、中野昂子、有田光太郎、近藤崇伸、吉田教明. 歯の移動におけるコルチコトミーの骨切削量の検討-ラットを用いた実験-. 第 10 回九州矯正歯科学会学術大会, 長崎大学, 長崎県長崎市, 3月 7-8 日, 抄録 P18, 2015.

黒濱武士、佛坂資社、橋本恵、中野昂子、有田光太郎、近藤崇伸、井野愛理、吉田教明. コルチコトミーの骨切削量は矯正力による歯の移動には影響を及ぼさず歯槽骨を減少させる -ラット実験モデル-. 第 74 回日本矯正歯科学会学術大会, 福岡国際会議場, 福岡県福岡市, 11月 18 - 20 日, 抄録集 p.181, 2015.

近藤崇伸、佛坂資社、橋本恵、中野昂子、有田光太郎、黒濱武士、井野愛理、吉田教明

歯の移動様式と牽引力の大きさが抵抗中心の移動量に及ぼす影響 - ラット動物実験モデルによる解析 - . 第 74 回日本矯正歯科学会学術大会,福岡国際会議場,福岡県福岡市, 11月18 - 20日,抄録集, p.180, 2015.

中野昂子, 佛坂齊社, 橋本恵, スイリストーンアイリン, 有田光太郎, 黒濱武士, 吉田教明: 傾斜移動と歯体移動で歯根吸収のリスクは異なるか? 第 8 回九州矯正歯科学会学術大会,九州歯科大学, 福岡県北九州市, 2月2 - 3日,抄録集, p.56, 2014.

橋本恵, 佛坂齊社, スイリストーンアイリン, 中野昂子, 有田光太郎, 田中基大, 吉田教明: 歯の移動速度と骨形態計測値の相関について - 卵巣摘出ラットを用いた実験 - . 第 8 回九州矯正歯科学会学術大会,九州歯科大学, 福岡県北九州市, 2月2 - 3日,抄録集, p.57, 2014.

有田光太郎, 佛坂齊社, 橋本 恵, スイリストーンアイリン, 中野昂子, 黒濱武士, 近藤崇伸, 吉田教明. 糖尿病ラットにおける歯の移動. 第 72 回日本矯正歯科学会大会, キッセイ文化ホール, 長野県松本市, 10月7-9日,抄録集, p.177, 2013.

佛坂齊社. 「歯根吸収の基礎と臨床 - 機序、危険因子予防 - 」力の大きさと歯の移動動態が歯根吸収に及ぼす影響、日本矯正歯科学会サテライトセミナー 1, 第 72 回日本矯正歯科学会, キッセイ文化ホール, 長野県松本市, 10月7-9日,抄録集, p113, 2013.

Hotokezaka H, Hashimoto M, Sirisoontorn I, Hotokezak Y, Yoshida N. The velocity of orthodontic tooth movement is correlated with the bone morphometric measurements. 89th Congress of the European Orthodontic Society, June 26-29, Mjesto održavanja, Reykjavík, Iceland, SP358, 2013.

〔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
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佛坂 齊社 (HOTOKEZAKA, Hitoshi)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・
准教授
研究者番号: 90199513

(2) 研究分担者

吉松 昌子 (YOSHIMATSU, Masako)
長崎大学・病院(歯学系)・助教
研究者番号: 20420630

(3) 連携研究者

田中 基大 (TANAKA, Motohiro)
長崎大学・工学研究科・客員研究員
研究者番号: 90420629