

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890062

研究課題名(和文)咬合異常に伴う骨量減少及び骨成長抑制に対する アドレナリンレセプターの関与

研究課題名(英文) Effects of beta-adrenergic receptor signaling on occlusal disharmony-induced osteoporosis.

研究代表者

清水 康広 (Yasuhiro, Shimizu)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医員

研究者番号：60631968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円、(間接経費) 570,000円

研究成果の概要(和文)：過去の文献を参考に成長期咬合異常マウスモデルを確立した。近年、血中グルココルチコイド濃度と骨芽細胞上のアドレナリンレセプターとの密接な関係が示唆されており、咬合異常群の血中グルココルチコイド濃度を測定したところ対照群と比較して有意に増加していた。末梢骨用定量的CT(pQCT)により、脛骨において咬合異常に伴い有意な骨量減少および骨強度の減少が確認された。マイクロCTによる骨微細構造の解析では、咬合異常群における椎骨の骨量および骨梁幅の有意な減少が認められた。

研究成果の概要(英文)：Five-week-old C57BL/6J male mice were used in this study. In our murine occlusal disharmony model, a 0.5 mm increase in the vertical height of the occlusion was induced for seven days by the use of a composite resin. The serum corticosterone levels were significantly increased after the induction of occlusal disharmony. Radiological analyses revealed the presence of osteopenia in the lumbar vertebrae and long bones, and a reduction of the mechanical properties in the tibiae and femurs was uncovered by peripheral quantitative computed tomography.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：咬合異常 グルココルチコイド

1. 研究開始当初の背景

(1) 歯科臨床において咬合異常により全身症状を訴える患者は多い。動物実験においては、成長期における咬合異常が副腎皮質ホルモンであるグルココルチコイドを増加させることが報告されてきていた。(J Dent Res 2001, Neuroscience Letters 2007, 2009, 2011, 2013)

(2) グルココルチコイドの過剰分泌は、成長期および成人の両時期において骨量を減少させることは広く知られている。(Nat Rev Rheumatol. 2012)

(3) ステロイド(グルココルチコイド)誘発性骨粗鬆症が アドレナリンレセプター遮断薬投与によって回復するといった報告などから、グルココルチコイド誘発性の骨粗鬆症に交感神経系が関与していることが示唆されていた。また、グルココルチコイド投与により骨芽細胞上の アドレナリンレセプターの発現が増加することから、血中グルココルチコイド濃度と アドレナリンレセプターとの関連が示唆されていた。(PNAS 2006, Endocrinology 2011)

2. 研究の目的

(1) 過去の文献を参考に、成長期咬合異常マウスモデルを確立する。咬合異常モデルについては、我々がこれまでの研究で使用してきたモデル(Y Shimizu et al. Arch Oral Biol. 2011)や、過去の文献(J Dent Res 2001, Neuroscience Letters 2009, 2011)をもとに、マウスの上下顎切歯にレジンを築盛することで作成する。

(2) 咬合異常が副腎皮質ホルモンに与える影響を明らかにする。

(3) 咬合異常に伴う副腎皮質ホルモンの上昇が、全身の骨代謝へ与える影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 実験動物として、成長期に当たる5週齢の C57BL/6 mice を用いる。咬合異常モデルは過去の文献を参考に、上下顎切歯にコンポジットレジンを築盛することで作成する。

(2) 実験開始前に、食品形状の変化に伴うストレス反応が惹起されていないことを確認するため、固形飼料から粉末飼料への変更前後において、糞便中のコルチコステロン濃度を計測する。

(3) 屠殺時に眼窩静脈叢より血液を採取し、血清中のグルココルチコイド濃度を測定し、咬合異常マウスにおける副腎皮質ホルモンの上昇を確認する。

(4) 観察部位の下肢骨に対して、末梢骨用定量的 CT (pQCT)による骨密度や骨強度の評価を行い、さらにマイクロ CT による骨微細構造の解析を行い、形態変化の詳細を明らかにする。

4. 研究成果

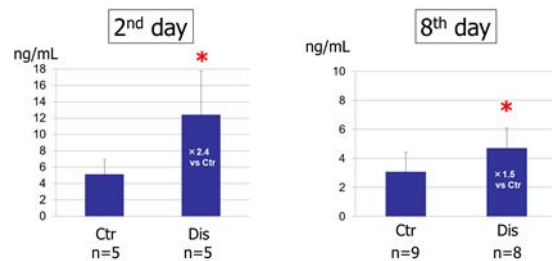
(1) まずは過去の文献を参考に、上下顎切歯にコンポジットレジンを築盛することで成長期咬合異常マウスモデルを確立した。

実験開始前に固形飼料から粉末飼料へ変更を行い、前後で糞便中のコルチコステロン濃度を計測したところ、食品形状の変化に伴うストレス反応は惹起されていなかった。



(図1) 実験タイムスケジュール

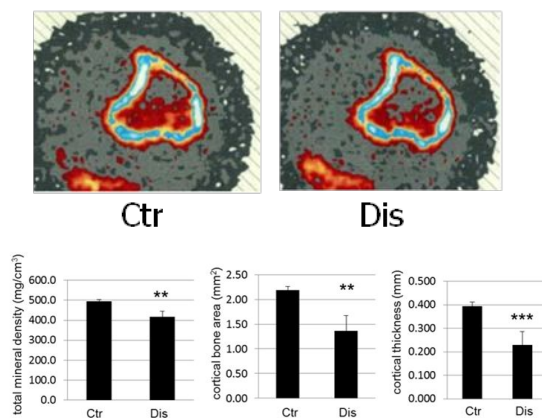
(2) 近年、血中グルココルチコイド濃度と骨芽細胞上の アドレナリンレセプターとの密接な関係が示唆されており、咬合異常群の血中グルココルチコイド濃度を測定したところ対照群と比較して有意に増加していた。

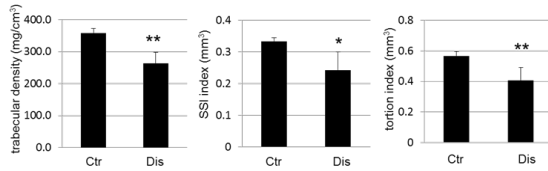


(図2) 咬合異常付与後、血中のグルココルチコイドは有意に増加していた。

Ctrl:対照群 Dis:咬合異常群

(3) 末梢骨用定量的 CT (pQCT)により脛骨において咬合異常に伴い有意な骨量減少および骨強度の減少が確認された。

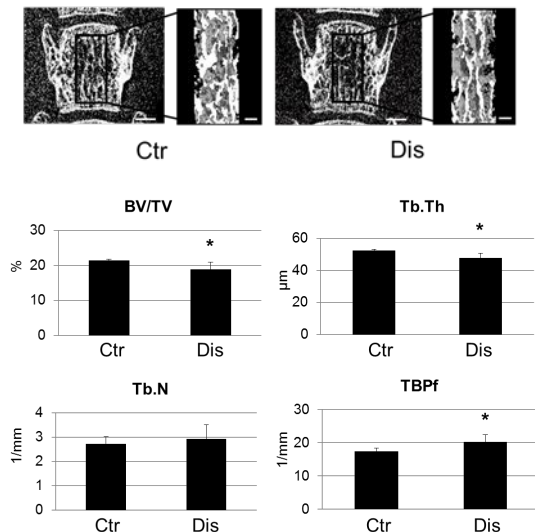




(図3) 咬合異常付与により、1週間後の脛骨の骨密度は有意に減少し、骨の強度指標 (Strength Strain Index: SSI) は有意に減少 (pQCT: 末梢骨用定量的CTを用いて測定) していた。

Ctr: 対照群 Dis: 咬合異常群

また、椎骨に対するマイクロCTによる骨微細構造の解析では、咬合異常群の骨量および骨梁幅の有意な減少が認められた。



(図4) 咬合異常付与1週間後において、椎骨(L3)の骨量減少が認められた。

Ctr: 対照群 Dis: 咬合異常群

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

Yasuhiro Shimizu, Jun Hosomichi, Saeko Nakamura, Takashi Ono.

Changes of the molar periodontal ligament space and alveolar bone proper induced by occlusal hypofunction in rats

The Korean Journal of Orthodontics, Mar 18, 2014. Accept (In press) 査読有

Yasuhiro Shimizu, Ikuo Yonemitsu, Takashi Ono.

Facilitating mandibular horizontal growth in a Class II high-angle case with a modified functional appliance

Journal of the World Federation of Orthodontists, 07 February e27-e39. 2014.

査読有

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejwf.2014.01.002>

Chisa Shitano, Otto Baba, Sawa Kaneko, Jun Hosomichi, Yasuhiro Shimizu, Naoki Shibutani, Risa Usumi-Fujita, Yoshiro Takano, Takashi Ono.

Alveolar bone loss induced by the orthodontic tooth movement under hypofunctional conditions in rats. Orthodontic Waves, Dec; 72(4):148-55. 2013. 査読有

<http://dx.doi.org/10.1016/j.odw.2013.07.002>

Yasuhiro Shimizu, Takayoshi Ishida, Jun Hosomichi, Sawa Kaneko, Kasumi Hatano, and Takashi Ono.

Soft diet causes greater alveolar osteopenia in the mandible than in the maxilla.

Archives of Oral Biology,

Aug;58(8):907-11. 2013. 査読有

DOI: 10.1016/j.archoralbio.2013.02.003.

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, Jan;83(1):48-56. 2013.

査読有 DOI: 10.2319/011712-45.1.

〔学会発表〕(計9件)

Genki Kato, Yasuhiro Shimizu, Yasutaka Sugamori, Mariko Takahashi, Yukihiko Tamura, Takashi Ono, Keiichi Ohya, Kazuhiro Aoki.

The effects of the RANK-like peptide on murine rheumatoid arthritis model.

第87回日本薬理学会年会、2014/3/19-21、仙台

Genki Kato, Yasuhiro Shimizu, Md Abdullah Al Mamun, Ramachandran Murali, Keiichi Ohya, Kazuhiro Aoki.

An Osteoprotegerin-like Peptide Prevents Bone Loss in Collagen-Induced Murine Arthritis. The 3rd Tri-University Consortium on Oral Science and Education, 2013/11/6-7, Tokyo

大石修史, 清水康広, 細道純, 隈陽一郎, 前田秀将, 臼見莉沙, 金香佐和, 舌野知佐, 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顎顔面領域の骨成長に及ぼす影響について

第72回日本矯正歯科学会大会、2013/10/7-9、松本

隈陽一郎, 臼見莉沙, 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元形態に与える影響

第72回日本矯正歯科学会学術大会、2013/10/7-9、松本

C. SHITANO, O. BABA, S. KANEKO, J.

HOSOMICHI, Y. SHIMIZU, N. SHIBUTANI, R.  
USUMI-FUJITA, Y. T AKANO, T. ONO.  
Alveolar bone loss induced by  
hypofunctional tooth movement in rats.  
IADR APR Regional Meeting and Co-Annual  
Scientific Meeting of IADR Divisions,  
2013/8/21-23, Bangkok

清水康広、青木和広、カーン・マスード、  
細道純、金香佐和、大谷啓一、小野卓史  
咬合異常によるストレスホルモンの上昇が  
骨密度に与える影響 ~ マウス成長期咬合  
異常モデルを用いた長管骨骨密度解析 ~  
第 11 回日本歯科骨粗鬆症研究会学術大会、  
2013/3/2、東京

清水康広、石田宝義、細道純、金香佐和、  
小野卓史  
軟性飼料飼育した成長期ラットの歯槽骨は  
上下顎骨において異なる構造変化を示す  
第 71 回日本矯正歯科学会大会、2012/9/26-28、  
盛岡

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大会、2012/9/26-28、  
盛岡

加藤千帆、白見莉沙、呉育子、清水康広、  
小池紗里奈、古森佐知子、柴田真衣、石田宝  
義、渡一平、簡野瑞誠、小野卓史 矯正患者  
の顎関節症状に関するアンケート調査  
第 71 回日本矯正歯科学会大会、2012/9/26-28、  
盛岡

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

清水 康広 (Yasuhiro Shimizu)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医  
員

研究者番号 : 60631968

### (2) 研究分担者 なし

### (3) 連携研究者

青木 和広 (Aoki Kazuhiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・准教授

研究者番号 : 40272603