

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463097

研究課題名(和文) アレルギーで誘導される歯根吸収は抗炎症性脂質メディエーターで抑制できるか

研究課題名(英文) Effects of anti-inflammatory lipid mediators on the allergy-induced root resorption.

研究代表者

村田 直久 (Murata, Naohisa)

九州大学・歯学研究院・共同研究員

研究者番号：70614303

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)：矯正治療の際に起こる歯根吸収は解決すべき重要な課題である。本研究では、矯正歯の移動時におけるアレルギー誘導性の歯根吸収に対する抗炎症性脂質メディエーターの抑制効果を検討した。アレルギー疾患モデルラットに対して矯正歯の移動を行ったところ、抗炎症性脂質メディエーターLipoxin A4投与群では、非投与群より歯の移動量が抑制され、歯根吸収量および破骨細胞数が減少した。さらに、歯の移動局所の歯槽骨中のRANKLおよび炎症性サイトカイン、IFN- $\gamma$ の発現量が抑制された。これらの結果、抗炎症性脂質メディエーターの投与が、矯正歯の移動時に生じる歯根吸収への治療方法となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：In orthodontic tooth movement (OTM), we need to be concerned about external root resorption (ERR) as an undesirable iatrogenic problem. In this study, we attempted to prevent ERR progression during OTM by anti-inflammatory lipid mediators. In the allergy-model rats, the amounts of OTM and ERR, as well as the number of osteoclasts, were decreased by treatment of anti-inflammatory lipid mediators. Furthermore, the expression levels of RANKL, pro inflammatory cytokines and IFN- $\gamma$  were suppressed. The present findings indicate that the administration of anti-inflammatory lipid mediators could be a new therapeutic approach.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯根吸収 矯正歯の移動 脂質メディエーター アレルギー リポキシン 破骨細胞 骨吸収 骨代謝学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 矯正歯科治療に伴う歯根吸収は、歯の動揺による咬合力の低下をもたらし、将来の歯の喪失にもつながる。重度な場合には歯根の1/3から1/2が吸収することもあるため、歯根吸収は歯科矯正治療において克服すべき重要な課題であるにもかかわらず、その機構は未だ明らかになっておらず予防法も確立されていない。

(2) 1927年に、Ketchamが矯正治療に伴い歯根吸収が発症することがあることを報告して以降、歯根吸収には、矯正力の強さ、治療期間などの治療手技に伴うリスクだけでなく、遺伝的要因やホルモンバランスなどの患者の内在性のリスクファクターが呈示されてきた。2000年にDavidovitchが、喘息やアレルギーが矯正治療に関係している可能性について総説に初めて記述しているが、明確な科学的証拠は得られていない。

(3) 近年、喘息やアトピー性皮膚炎といったアレルギー疾患に罹患する患者は日本のみならず世界的に増加し、これらアレルギー疾患を持つ矯正歯科受診患者も増加している。これまでアレルギー疾患患者における歯科治療のリスクはほとんど注目されてこなかったが、申請者のグループでは、九州大学病院矯正歯科における歯根吸収を起こした患者のアレルギー既往と歯根吸収の関連性を検討し、喘息などのアレルギー疾患が歯根吸収を亢進するリスクファクターである可能性を明らかにした(Nishioka, et al. Angle Orthod. 2006)。

(4) 炎症収束脂質メディエーターとして知られるLipoxin A<sub>4</sub> (LXA4) は細胞表面に特異的受容体ALXに結合し細胞内に情報を伝達する。ALXは好中球、マクロファージ、線維芽細胞など多彩な細胞に発現し、LXA4はALXを介して炎症を引き起こすエイコサノイドであるロイコ

トリエンB<sub>4</sub>の受容体への作用を抑制する。また炎症局所への好中球や好酸球などの炎症細胞浸潤を抑制し、IL-1やIL6などの炎症性サイトカイン産生を抑制する (Serhan CN. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005)。

## 引用文献

Ketcham, A. H (1927) A radiographic study of orthodontic tooth movement; a preliminary report, J. Amer. Dent. Ass., 14: 1577-1598.

Davidovitch Z, Lee XJ, Counts AL, Park YG (2000). The immune system possibly modulates orthodontic root resorption. In: Biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation. Davidovitch Z, Mah J, editors. Boston, MA: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, pp. 207-217.

Nishioka M, Ioi H, Nakata S, Nakasima A, Counts A (2006). Root resorption and immune system factors in the Japanese. Angle Orthod 76:103-108.

Serhan CN (2005). Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 73(3-4):141-62.

## 2. 研究の目的

(1) 我々は疫学調査や動物実験により、アレルギー疾患自体が歯根吸収のリスクを高める可能性を報告してきた。本研究では、炎症性メディエーターLipoxin A<sub>4</sub> (LXA4) のアレルギー誘導性歯根吸収を抑制効果につい

て、ラットアレルギー疾患モデルを用いて調べる。

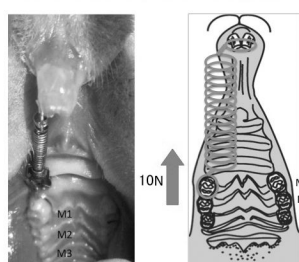
(2) ラットアレルギー疾患モデルに対して矯正歯の移動を行う際に LXA4 を投与し、歯の移動量、歯根吸収面積、移動局所の破骨細胞数への抑制効果を調べる。

(3) (1)の効果について、そのメカニズムを調べるため、歯の移動局所の歯周組織において、破骨細胞分化に重要な役割を果たす RANKL、炎症性サイトカイン、免疫関連サイトカインについて発現量を解析する。

### 3. 研究の方法

(1) 高 IgE 血症を示し喘息や食物アレルギーモデルとして知られている Brown Norway (BN) ラット(6週齢雄性)に2回の卵白アルブミン感作を行い、アレルギー疾患モデルを作製した。作製したアレルギーモデルラットに対して上顎切歯と第一臼歯(M1)間にニッケルチタン製コイルスプリングを装着して10Nの矯正力を負荷し、矯正歯の移動を行った。

コイルスプリングによる歯の移動



さらに同様の実験において、矯正力負荷4日前よりLXA4を48時間ごとに尾静脈投与を行った。

(2) 歯の移動7日後および14日後にラットを屠殺して上顎骨を採集後、CT撮影にてM1の近心移動量を調べた。また、採集した上顎骨を脱灰後、免疫組織学的解析を行い、歯根吸収窩面積および、歯の移動局所の破骨細胞

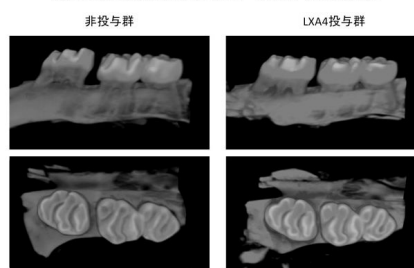
数および破骨細胞数を調べた。

(1) 同様のモデルを用いて、歯の移動24時間後にM1周囲歯槽骨を採集し、歯の移動局所のタンパク抽出を行い、ELISA法にてLXA4投与の有無による炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6)の発現動態を解析した。また、併せてRNA抽出を行い、採集したRNAに対してReal-time PCR法を用いてRANKL、免疫関連サイトカイン(IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13)についても発現動態の比較を行った。

### 4. 研究成果

上顎第一大臼歯(M1)への矯正歯の移動7日後および14日後、LXA4投与群では非投与群と比較して歯の移動量が減少していた。

LXA4投与による歯の移動14日目への影響(MicroCT像)



また歯の移動局所の免疫組織学的解析により、歯根吸収窩面積、破骨細胞数および破骨細胞数がLXA4投与群で減少していた。

さらに歯の移動局所における抽出タンパクを調べたところ、TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ の発現量が抑制されており、RNA解析では、LXA4投与群においてRANKLおよびIFN- $\gamma$ の発現量が抑制されていた。

これらの結果から、アレルギーによる誘導される矯正歯の移動時における歯根吸収に対して、炎症収束脂質メディエーターの投与が抑制効果を有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)

〔学会発表〕(計 1 件)

村田 直久、五百井 秀樹、大内 雅博、合  
島 怜央奈、山座 孝義、高橋 一郎、城戸 瑞  
穂「矯正的歯の移動時におけるアレルギー誘  
導性歯根吸収促進メカニズムの解明」第73回  
日本矯正歯科学会大会 2014/10/20 幕張メ  
ッセ(千葉県千葉市)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

村田 直久(MURATA NAOHISA)  
九州大学・歯学研究院・共同研究員  
研究者番号: 70614303

### (2)研究分担者

城戸 瑞穂(KIDO MIZUHO)  
九州大学・歯学研究院・准教授  
研究者番号: 60253457