

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861796

研究課題名(和文)骨粗鬆症治療新薬の矯正治療への影響：骨粗鬆症ラットを用いた歯槽骨と歯根吸収の評価

研究課題名(英文)Effect of medicine for osteoporosis on orthodontic treatment : measurement of alveolar bone and root resorption using osteoporosis model rat

研究代表者

橋本 恵 (HASHIMOTO, Megumi)

長崎大学・病院(歯学系)・医員

研究者番号：80724517

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は骨粗鬆症治療薬が、矯正患者の歯の移動や歯根吸収、歯槽骨にどのような影響を与えるかを解析することを目的とした。

10週齢雌のウイスター系ラットを健常群、骨粗鬆症群、骨粗鬆症+ゾレドロン酸投薬群の3群に分け、マイクロCT画像にて歯槽骨を計測した。健常群と比較して骨粗鬆症群では骨密度(BMD)、組織体積中の骨塩量(BMC/TV)が有意に減少した。また、骨粗鬆症+ゾレドロン酸投薬群では他の2群と比較して骨塩量(BMC)、骨量(BV)、組織量(TV)が有意に増加した。また10週齢雌のSD系ラットにおいて塩化リチウムの投与により歯の移動と歯根吸収が有意に抑制された。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted to clarify how the drug for treatment of osteoporosis affects orthodontic tooth movement, root resorption, and alveolar bone in orthodontic patients.

Ten-week-old female Wistar rats were divided into three groups: Control, ovariectomy (OVX), and OVX with ZOL administration (OVX + ZOL) group. Their alveolar bone changes were measured by micro-CT images. Bone mineral density (BMD) and bone mineral content to tissue volume ratio (BMC/TV) were significantly decreased in the OVX group compared to the Control group. Bone mineral content (BMC), bone volume (BV), and tissue volume (TV) were significantly increased in the OVX + ZOL group compared to the Control and OVX groups. Meanwhile 10-week-old female Sprague-Dawley rat were divided into Control and lithium chloride administration groups. Tooth movement and root resorption were significantly decreased by lithium chloride administration.

研究分野：矯正・小児系歯学

キーワード：骨粗鬆症

## 1. 研究開始当初の背景

(1)近年、包括的歯科治療の一環として、または審美的なニーズの高まりから高齢な患者が矯正治療を受ける機会が多くなってきている。一般に、高齢者は様々な疾患を抱えることが多いが、中でも、骨粗鬆症は骨代謝に関わる疾患であるため矯正治療結果に大きく影響すると考えられる。

また、骨粗鬆症はその発症頻度の高さから新薬の開発が世界的にも活発であり、様々な作用機序の新薬が次々と登場している。その中でも、国内外で臨床上大きなシェアを占めているビスフォスフォネート系薬剤の骨吸収抑制作用は強力であり、アメリカで行われた後ろ向きコホート研究では、骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート投薬治療が矯正治療中の抜歯空隙閉鎖速度を遅らせる可能性が示唆されている。

(2)これまで、卵巣摘出により作成した骨粗鬆症モデルラットを用いて矯正的歯の移動を行い、次のような結果を得てきた。

骨粗鬆症モデルラットにおいて歯の移動量及び歯根吸収量の増加を確認

第三代ビスフォスフォネートであるゾレドロン酸を投与することにより歯の移動量と歯根吸収量がコントロールと同程度まで減少することを確認

ラットにおいて歯の移動と脛骨の海綿骨量は負の相関を示すことを確認

これらの結果から、骨粗鬆症やそれに伴う投薬治療による骨の状態の変化に伴い、矯正力に対する歯周組織の反応が変化していることが明らかとなってきた。そこで、骨粗鬆症とその治療薬が矯正的歯の移動や歯根吸収、歯槽骨の状態にどのような影響を与えるかをさらに明らかにすることとした。

## 2. 研究の目的

(1)骨粗鬆症モデルラットの歯牙に矯正力をかけた際の歯槽骨の反応

骨粗鬆症ラットにおいて歯の移動と脛骨の海綿骨量との相関については確認しているが、歯の移動を行った際の歯槽骨の反応については検証されていない。そこで、経時的に撮影したマイクロCT画像を用いて歯槽骨の量や形態変化を解析し、骨粗鬆症モデルラットの歯牙に矯正力をかけた際の周囲歯槽骨の増減や形態の変化を明らかにする。

(2)骨粗鬆症モデルラットにおける至適矯正力

周囲歯槽骨の状態やエストロゲンの欠乏による骨代謝の変化を反映して、骨粗鬆症モデルラットでは至適矯正力が健常なラットとは異なる可能性が高い。そこで、様々な大きさの矯正力をかけた際の歯の移動速度や移動様式(移動前後の歯軸傾斜の角度)、歯根吸収量を計測し、骨粗鬆症モデルラットでは

健常なラットと至適矯正力に違いがあるか否かを明らかにする。

## (3)骨粗鬆症治療薬の影響

ゾレドロン酸を含むビスフォスフォネート系薬剤の歯の移動に対する影響については多くの研究が行われてきたが、その他の治療薬についてはその影響が十分に解明されていない。そこで、ビスフォスフォネート系薬剤であるゾレドロン酸の結果と比較しながら、作用機序の異なる新薬であるデノスマブ(RANKLモノクローナル抗体)やオダナカチブ(カテプシンK阻害薬)を投与した場合の歯の移動や歯根吸収、歯槽骨への影響を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1)雌ラットの卵巣を摘出し骨粗鬆症モデルラットを作成する。

(2)ラットの口腔内に様々な牽引力の装置を装着し矯正的歯の移動を行う。

(3)経時的に撮影したマイクロCT画像を用いて歯の移動と歯槽骨の量や形態変化を解析する。

(4)移動した歯を摘出、歯根を分割して走査型電子顕微鏡・レーザー顕微鏡を用いて歯根表面の吸収窩の計測を行う。

投薬の効果については卵巣摘出から装置装着の間に投薬し、その後同様に実験を行い、健常ラット、骨粗鬆症モデルラット、骨粗鬆症モデルに投薬したラットについて比較検討する。

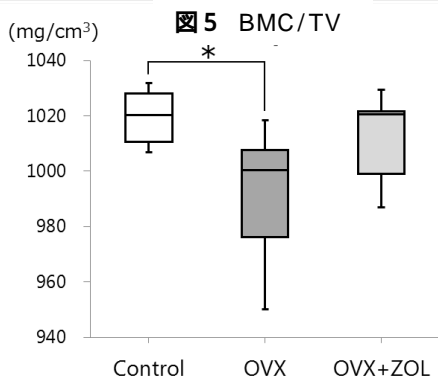
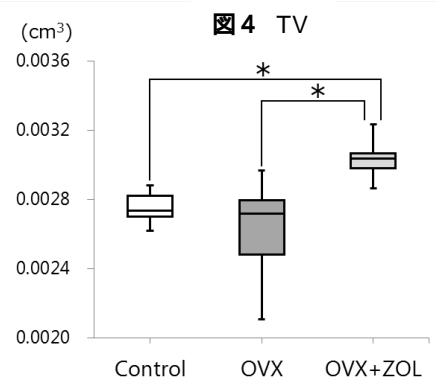
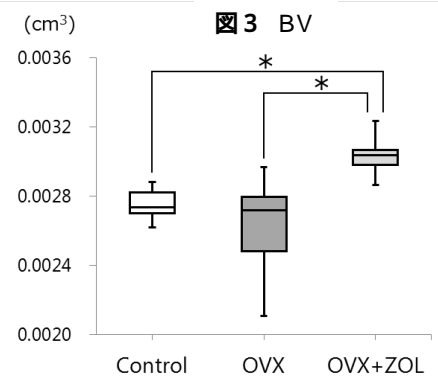
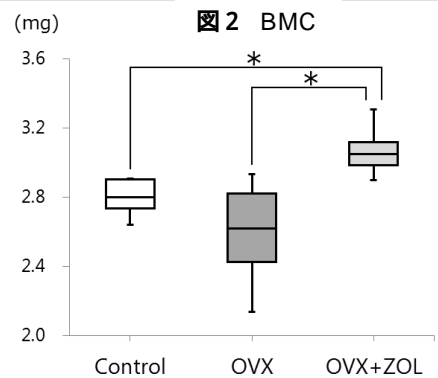
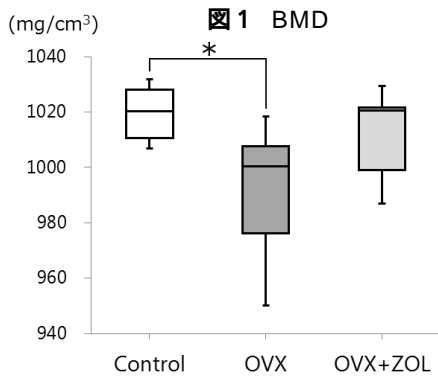
## 4. 研究成果

10週齢雌のウイスター系ラットを健常群(Control群)、骨粗鬆症群(OVX群)、骨粗鬆症+ゾレドロン酸投薬群(OVX+ZOL群)の3群に分け、OVX群とOVX+ZOL群に対して両側卵巣摘出を行い、続いてOVX+ZOLのみゾレドロン酸の投薬を行った。

実験開始時と卵巣摘出術から16週目にラット頭部のマイクロCTを撮影し、上顎右側第一臼歯近心歯槽骨を計測し、次の結果を得た。

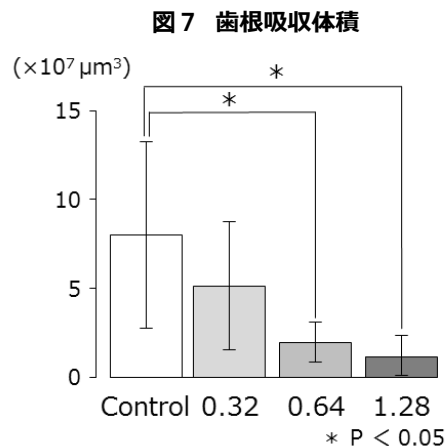
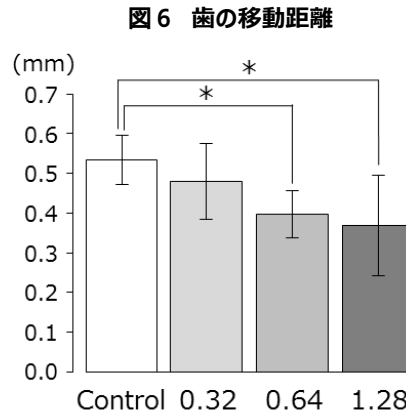
健常群と比較して骨粗鬆症群では骨密度(BMD)、組織体積中の骨塩量(BMC/TV)が有意に減少した(図1、5)。また、骨粗鬆症+ゾレドロン酸投薬群では骨塩量(BMC)、骨量(BV)、組織量(TV)が他の2群と比較して有意に増加した(図2、3、4)(Kruskal-Wallis検定、Steel-Dwass法、 $p < 0.05$ )。

これは我々の以前の研究で計測を行ったラット脛骨の皮質骨の変化と類似した傾向を示しており、海綿骨の結果とは大きく異なり、上顎第一臼歯近心歯槽骨は卵巣摘出とゾレドロン酸投与に対して皮質骨のような挙動を示した。上顎第一臼歯近心の歯槽骨が構造上ほぼ海綿骨を含まないことは、この結果を支持するものと考えられる。



\* p < 0.05

また、骨代謝に対して骨粗鬆症治療薬とは異なる作用点を有する薬剤として塩化リチウムを用いた実験を行った。  
10週齢雌のSD系ラットをControl群と3濃度の塩化リチウム投与群(0.32, 0.64, 1.28)に分け、Control群に生理食塩水を、LiCl群に0.32, 0.64, 1.28 mM/kgのLiCl水溶液を毎日腹腔内投与した。14日間歯の移動を行い、次の結果を得た。



塩化リチウムの投与により歯の移動と歯根吸収が有意に抑制された(図6、7)(one-way ANOVA, Tukey法, p < 0.05)。これは、リチウムによるWnt/カテニン経路喚起の結果と考えられる。

これらの結果から骨代謝へ影響を及ぼす薬剤と矯正的な歯の移動やそれに付随する歯根吸収については、薬剤ごとに異なる反応を生じる可能性が示唆され、今後、更なる研究が必要であると考えられる。

#### 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 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

井野 愛理、佛坂 育祉、橋本 恵、有田 光太郎、黒濱 武士、近藤 崇伸、有園 ケイラ、森田 幸子、吉田 教明、塩化リチウムによる

歯の移動と歯根吸収への影響 ラット実験  
モデル、第 12 回九州矯正歯科学会学術大  
会、2017 年 3 月 18～19 日、New Wel City 宮  
崎（宮崎県宮崎市）

井野 愛理、佛坂 齊祉、橋本 恵、有田 光  
太郎、黒濱 武士、近藤 崇伸、有菌 ケイラ、  
森田 幸子、吉田 教明、塩化リチウム投与に  
よる歯の移動と歯根吸収への影響 ラット  
を用いた実験、第 75 回日本矯正歯科学会  
大会、2016 年 11 月 7～9 日、アステイ徳島（徳  
島県徳島市）

〔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〕

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

橋本 恵（HASHIMOTO, MEGUMI）  
長崎大学・病院（歯学系）・医員  
研究者番号：8 0 7 2 4 5 1 7

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

なし