

論 文 要 旨

Reduction of orthodontic tooth movement by experimentally induced periodontal inflammation in mice

〔 歯周炎モデルマウスにおける
矯正的歯の移動速度の減弱 〕

岡 本 敦 子

【序論および目的】

口腔衛生状態不良な歯周炎患者では矯正治療は禁忌である。その理由は、歯周プラークが付着した活動性の歯周炎において、矯正力をかけると歯槽骨の吸収が進むことが実験的にも証明されているからである (*Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 103: 313-319)。しかし、歯周炎が矯正治療に及ぼす影響に関してはほとんど報告がない。そこで、歯周炎モデルマウスを作製し矯正処置を行うことによって、歯周炎が歯の移動に及ぼす影響について検討することとした。

【方法および結果】

C57BL/6 マウス (10 週齢/雄) をセボフルレンにて全身麻酔した後、上顎切歯と上顎第一臼歯に 10gf Ni-Ti クローズドコイルスプリングをレジン固定し、切歯を固定源とした第一臼歯の近心側への移動を行った。また、歯周炎の誘導は第一臼歯歯頸部をワイヤーで結紮することにより行った。この二つの処置を組み合わせ 4 群の実験グループを作成した。つまり、何も処置しないコントロールグループ (C グループ)、第一臼歯歯頸部を結紮した歯周炎のみのグループ (L グループ)、矯正処置だけを行った矯正力みのグループ (OF グループ)、矯正処置と第一臼歯歯頸部の結紮を両方行った矯正力+歯周炎のグループ (L+OF グループ) の 4 群を作製した。

まず、上顎第一臼歯の歯頸部を結紮することで歯周炎が生じていることを確認するため、装置を装着して 14 日後の第一臼歯の歯槽骨吸収をみた。C グループと比べて OF グループでは骨吸収量に有意差は認められなかったが、L グループ及び L+OF グループは骨吸収量に有意差を認めた。また、上顎第一臼歯部での前頭断を HE 染色した結果、L グループ及び L+OF グループの歯槽骨上縁で炎症性細胞浸潤及び骨吸収を認めた。このことより、結紮が歯周炎を誘発することを確認した。

次に、これら実験グループの、上顎第一臼歯の移動速度を調べた。その結果、歯の移動距離は L+OF グループが OF グループに比べ有意に小さい値となり、歯周炎により歯の移動が阻害されることが示唆された。

更に、歯周炎による移動距離減少の原因を調べるため、上顎歯槽骨の脱灰標本を作製し、上顎第一臼歯矢状断の HE 染色を行った。OF グループでは、圧迫側の歯槽骨の骨表面に浸食が認められたのに対し L+OF グループでは吸収窩がほとんど認められなかった。そこで、浸食の差の原因を調べるため、

破骨細胞の分布を調べた。第一臼歯周囲歯槽骨の3箇所つまり圧迫側歯槽骨、歯根中隔歯槽骨上縁、牽引側歯槽骨上縁を調べた。OFグループでは圧迫側において破骨細胞が多いが、L+OFグループではあまり破骨細胞が認められなかった。一方、歯根中隔歯槽骨上縁および牽引側歯槽骨上縁ではOFグループに比べL+OFグループでは破骨細胞が多く認められた。破骨細胞の分布にOFグループとL+OFグループとの間に差が生じた原因を調べるため、破骨細胞分化誘導因子であるRANKLの局在を免疫組織学的に検索した。OFグループでは圧迫側においてRANKLの発現が強く認められたが、L+OFグループではあまり認められなかった。また、歯根中隔歯槽骨上縁および牽引側歯槽骨上縁ではOFグループに比べL+OFグループのほうがRANKLの発現が強く認められた。これらのことから、移動距離の減少は、圧迫側でのRANKL発現減少による破骨細胞の減少によると考えられた。

L+OFグループの圧迫側歯槽骨で破骨細胞が少なく、RANKLの発現も弱くなったメカニズムを考えるため、更に以下の実験を行った。そのメカニズムを考えるとき、本研究においては炎症性因子であるプロスタグランジンE₂ (PGE₂)とその合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ2 (COX2)に注目することとした。

まず、実際にPGE₂産生をOFグループとL+OFグループで比較するため、第一臼歯の周囲歯肉を摘出し、COX2 mRNAの発現量をリアルタイムRT-PCRにて調べた。Cグループ及びOFグループに比べてL+OFグループはCOX2の発現量が多くなっていた。

ところで、メカニカルストレスを細胞に加えると、細胞内シグナル伝達系の一つであるMAPキナーゼカスケードが活性化されることが知られている。そしてMAPキナーゼであるERK1/2がリン酸化され、このことがRANKLの発現を上昇させる(*Cell Signal* 2000; 12: 435-445)。そこで、PGE₂がメカニカルストレスにより活性化される細胞内シグナル伝達にどの様にかかわってくるか調べるため、骨芽細胞をPGE₂で前処理した後メカニカルストレスを加えERK1/2のリン酸化をウエスタンブロットにて調べた。その結果、PGE₂はメカニカルストレスにより誘導されたERKのリン酸化を低下させた。また、PGE₂・メカニカルストレスの有無とRANKL発現量についてリアルタイムRT-PCRにて調べた。メカニカルストレスにより上昇したRANKLの発現はPGE₂の処理により抑制された。このことは、歯周炎を伴った歯の圧迫側において破骨細胞が減少しRANKLの発現が減弱したことを説明する仮説の1つとなる。つまり、PGE₂が歯周炎時にメカニカルストレスによるERKのリン酸化を抑制し、RANKLの発現を減弱させる炎症性メディエーターを合成・発現させるためではないかということが1つのモデルとして考えられた。

【結論及び考察】

歯周炎が存在すると歯の移動距離が減少した。これは圧迫側歯槽骨における破骨細胞の減少、また圧迫側歯槽骨でのRANKLの発現の減弱のためであり、その原因の1つにPGE₂とメカニカルストレスの相互作用が考えられた。

矯正臨床において、歯周炎の存在は骨吸収の進行を招くだけでなく移動速度を低下させる。このことより口腔衛生管理は治療期間の短縮につながると考える。また、このことを患者説明に用いることが出来れば口腔衛生に対するモチベーションの更なる向上につながるのではないかと期待致す。