

抜歯後の顎骨吸収を促進する因子を発見

～顎骨吸収の進行を抑えるための新たな治療法の開発に向けて～

ポイント

- ・抜歯後に起こる顎骨吸収をマウスで再現。
- ・卵巣機能の低下は抜歯後の顎骨吸収のリスク因子となることを証明。
- ・RANKL と Sema4D の機能抑制により顎骨吸収の進行を抑えられることを発見。

概要

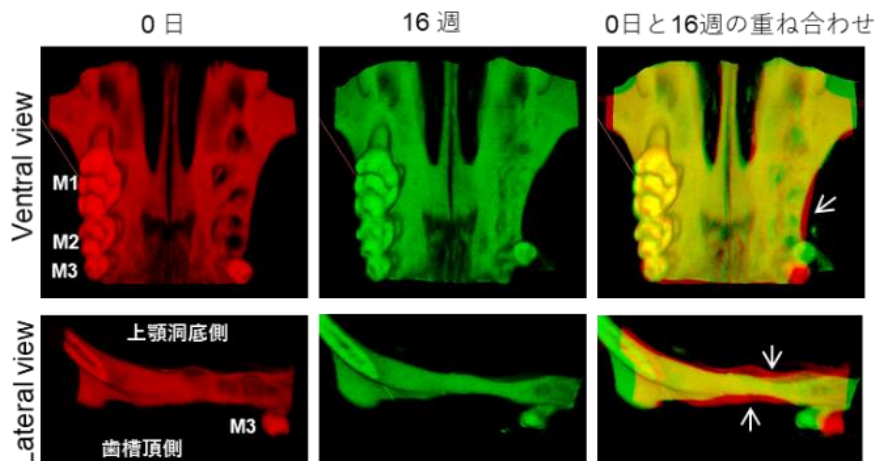
北海道大学大学院歯学研究院の久本芽璃助教と、慶應義塾大学薬学部の木村俊介准教授らの研究グループは、マウス抜歯モデルを構築し、抜歯後の顎骨の吸収に関わる分子を見出しました。また、それらの分子の機能を中和抗体で抑制することで顎骨吸収の進行を抑制できると発見しました。

虫歯に継発する疾患や歯周病などが原因で歯を失ったあと、歯を支えていた顎の骨には抜歯窩と呼ばれる穴が空いています。この穴は自然に埋まりますが、元の形状に戻ることは稀で、長い時間をかけて徐々に顎骨は減り続けます。これは顎堤吸収（がくていきゅうしゅう）とよばれ、顎の骨折、インプラント、入れ歯の装着が困難になるなど、生活の質に大きな影響を及ぼします。これまで顎堤吸収には様々なリスク要因が指摘される一方で、実験的証拠は得られておらず、さらに、顎堤吸収の進行に関わる分子機構には不明な点が多く残されていました。

そこで、本研究グループはマウスの臼歯を抜歯後、長期間の顎骨形状変化を追跡する実験モデルを構築しました。その結果、卵巣摘出手術を行ったマウスでは、顎堤吸収が顕著に進行することを見出しました。これにより、卵巣機能の低下は顎堤吸収のリスクファクターと成り得ることが明らかになりました。さらに、本マウスへと抗 RANKL 抗体及び抗 Sema4D 抗体を投与したところ、顎堤吸収の進行を抑制する効果を発見しました。

現在のところ、顎堤吸収の進行を抑制する根本的な治療薬は存在しません。本研究成果によって、これらの分子をターゲットにした新たな治療薬の開発が期待されます。

なお、本研究成果は、2022年3月8日（火）公開の *Scientific Reports* 誌にオンライン掲載されました。



卵巣摘出をしたマウスの上顎骨のCT画像。抜歯直後(0日)と抜歯後16週の画像を重ね合わせ、抜歯後の形状変化を解析した。骨吸収は頬側、上顎洞底側、歯槽頂側(矢印)でおこり特に歯槽骨の垂直的な吸収が大きい。

M1: 第1臼歯 M2: 第2臼歯 M3: 第3臼歯

【背景】

私たちが食を楽しみ、健康的な生活を過ごすためには自分の歯を良い状態で保つことが重要です。しかし、現代の日本では40代後半の4割、50代前半の6割が何らかの形で自歯を失い、その割合は年齢とともに上昇します（平成28年度歯科疾患実態調査より）。多数の歯を失った後は、義歯や歯科インプラントを使用して失われた口腔機能を回復する必要があります。

歯を失うと、支えていた顎の骨が時間の経過とともに減っていき、顎堤吸収と呼ばれる骨量の減少が起こります。この顎堤吸収が進行すると、歯科インプラントの埋め込みや、安定した義歯の装着が難しくなります。顎の骨折を引き起こすこともあります。これは食事の制限や会話への支障の原因となります。最近では、歯の機能の低下は認知機能にも影響を及ぼすと指摘されています。

顎堤吸収の外的要因として、顎堤に加わる過剰な力や清掃を怠ったことによる口腔内の炎症などが考えられていますが、ホルモンや分子レベルでの内的要因については不明のままです。また、顎堤吸収の進行を抑えるような治療法もありません。

そのため、本研究は①実験動物による抜歯モデルを構築し顎堤吸収の原因を解明すること、②顎堤吸収の進行を抑制する方法の検証を目的としました。

【研究手法】

全身麻酔下でメスのマウスの臼歯を抜歯し、小型動物用 X 線 CT 装置*1を用い、抜歯後24週まで顎の骨の撮影を継続して行いました。得られた画像から顎骨の形の変化、骨体積、骨密度を計測しました。次に、卵巣摘出手術*2を行ったマウスを作製の上、抜歯し、同様に解析を行いました。さらに、顎堤吸収の原因を明らかにするため、抜歯部位から回収した試料に存在する mRNA 分子*3を定量的 PCR 法*4により調べました。その結果から、RANKL と Sema4D という二つの分子が、大きく変動していることがわかったため、それぞれの機能を抑える中和抗体*5を卵巣摘出と抜歯を行ったマウスに処理し、顎骨吸収の抑制に有用であるかどうかを検証しました。

【研究成果】

健全な状態のマウスの抜歯では一時的な骨体積の減少が起きたものの、その後の骨体積はほぼ一定の値を示しました。この結果は、全身疾患や口腔内病変がなく、健康的な口腔内環境を保っている状態では顎堤吸収は進行しないことを示しています。

一方で卵巣摘出手術を行ったマウスでは骨密度、骨体積ともに低い値を示しました（図1）。骨体積は長期間継続的に減少するというヒトの顎堤吸収とよく似た症状となっていました。よって、卵巣機能の低下は顎堤吸収が起こる要因の一つになることが考えられます。

RANKL、Sema4D それぞれの中和抗体は、いずれも抜歯部分の骨の回復を促進し、骨吸収を抑制しました（図2）。よって、これらの中和抗体の投与は顎堤吸収の進行を抑制する治療薬となる可能性を示しています。

【今後への期待】

本研究によって、卵巣機能の低下が顎堤吸収の一因になることがわかりました。女性の場合、閉経後に卵巣機能が低下します。これにより、口腔内にも影響を及ぼす危険性があることを示しています。しかし、本研究は動物実験であり、今後、ヒトへの影響について臨床研究が行われる必要があります。また、抗 RANKL 抗体（デノスマブ）はすでに骨粗鬆症の治療薬として使用されていますが、副作用として抜歯後に顎骨壊死*6を引き起こす可能性を否定できません。今後、顎堤吸収の抑制に効果のあ

る新たな分子を発見し、治療法の開発へと発展することが期待されます。本研究におけるマウス実験モデルは、その開発に有用なツールとなると考えられます。

論文情報

論文名 Inhibition of RANKL and Sema4d improves residual ridge resorption in mice (RANKL と Sema4D の阻害はマウスにおける顎堤吸収を抑制する)
著者名 久本芽璃¹, 木村俊介^{2,3}, 岩田 航¹, 岩永俊彦³, 横山敦郎¹ (1 北海道大学大学院歯学研究院, 2 慶應義塾大学薬学部, 3 北海道大学大学院医学研究院)
雑誌名 Scientific Reports
DOI 10.1038/s41598-022-08016-3
公表日 2022年3月8日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院歯学研究院 助教 久本芽璃 (ひさもとめり)

T E L 011-706-4270 メール merimeri@den.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.den.hokudai.ac.jp/about/faculty/oral-functional-prostodontics>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

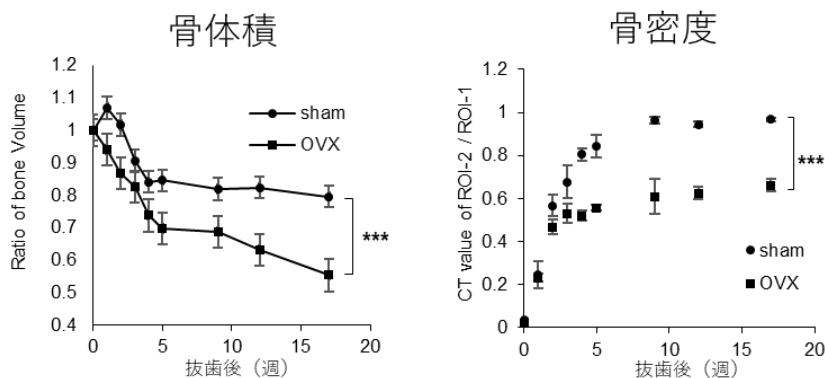


図 1. 卵巣摘出マウスの抜歯後の骨体積と骨密度の比較。左：卵巣摘出したマウス (OVX) では偽手術 (sham) 群と比較して骨体積が顕著に減少する。右：抜歯部分の骨密度を測定した結果。卵巣摘出群 (OVX) では骨密度は完全に回復しない。

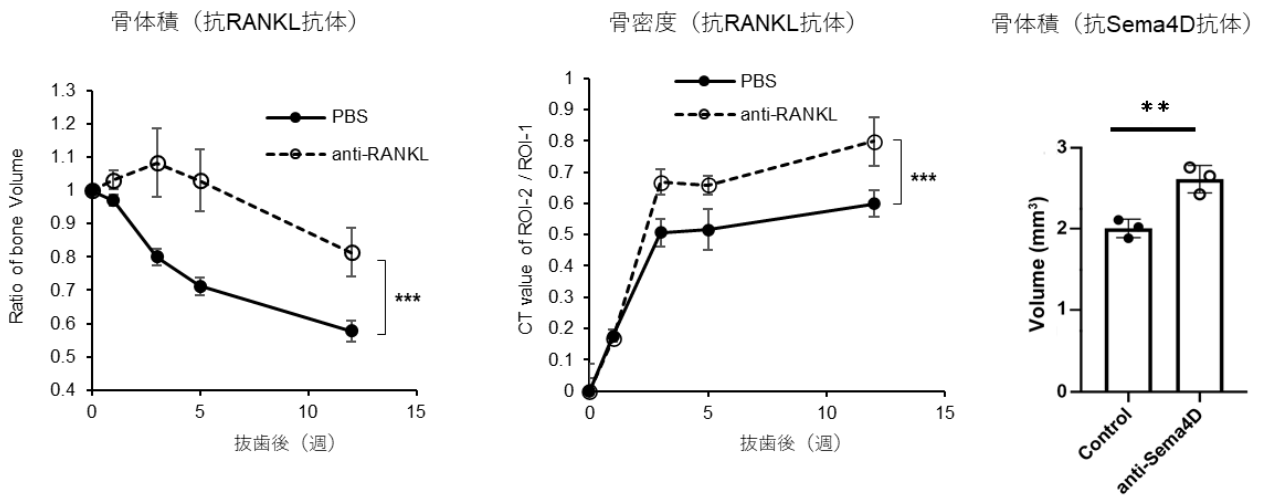


図 2. 左: 抗 RANKL 抗体では抜歯後の骨体積の減少を抑える。真ん中: 抜歯部の骨密度の回復も RANKL 中和抗体により顕著に増大した。右: 抗 Sema4D 抗体はコントロールと比較して骨体積が増加した。

【用語解説】

- *1 小型動物用 X 線 CT 装置 … マウスなどの小型動物の骨を生きたまま観察できる装置。
- *2 卵巣摘出手術 … 卵巣機能は骨代謝と深く関係しており、閉経により卵巣機能が低下すると骨粗鬆症のリスクが高まることが知られている。顎堤吸収と卵巣機能低下の関係はこれまでも示唆されていたが、実験的な証拠はなかった。
- *3 mRNA 分子 … タンパク質の情報をもつ分子。分子の機能を調べるにはタンパク質の量が一つの目安になるが、複雑な性質を持つタンパク質の量を測定することは困難である。代わりに mRNA の量を測定することで、簡便にタンパク質の量を推定することができる。
- *4 定量的 PCR 法 … mRNA などの量を測定する方法の一つ。
- *5 中和抗体 … タンパク質に結合し、その機能を邪魔する分子。特定のタンパク質機能を抑制することができるため、医療現場でも治療薬として使用されている。
- *6 顎骨壊死 … 顎の骨や周囲の細胞が局所的に死滅し、炎症を起こした状態。主に、骨の減少を抑える薬の副作用として生じる。