

歯の移動にともなう歯周組織の改造現象

栗原三郎

松本歯科大学 総合歯科医学研究所 顎口腔機能評価学部門 (主任 栗原三郎教授)

Periodontal Tissue Remodeling Incident to Experimental Tooth Movement

SABURO KURIHARA

*Department of Maxillofacial Oral Function, Institute for Dental Science,
Matsumoto Dental University
(Chief: Prof. S. Kurihara)*

Summary

Changes of periodontal tissues incident to experimental tooth movement *in vivo* and mechanical stress on bone tissue *in vitro* as well were explained and discussed in this article from the point of view of orthodontic treatment. These following items were introduced, based on results of basic and clinical researches.

- 1) Histological structures of periodontal tissues and reaction of the tissues incident to experimental tooth movement *in vivo*
- 2) Tissue and cellular reaction related to mechanical stimulus *in vitro*
- 3) Recent topics of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoclast differentiation factor (ODF) related to molecular biology
- 4) Prostaglandins as a mediator for bone resorption during orthodontic tooth movement
- 5) Recent topics of orthodontic application for bone morphogenetic protein (BMP)
- 6) Application of results from the basic research of tooth movement on orthodontic treatment, such as optimum force, effective tooth movement and pharmacological anchorage

緒 言

歯科矯正治療によって不正咬合を治療する際に認められる変化には、歯の位置的な変化以外に顎頭蓋顔面における硬組織の変化すなわち成長のコントロールも重要な要素として考えられる。しかし、Angle に始まる近代矯正治療の開始初期では、歯の位置的な変化を行うことが矯正治療の最

大の目的とされていた。当初は、人の歯に矯正力を適用するとその歯が移動するという矯正治療の基本原則に関して、歯を支えている顎骨が弾性変形することによって変位すると考えられていた¹⁾。現在ではこの学説は否定されているが、歯が移動するという矯正治療の原理の解明に先立ち、すでに矯正治療法の臨床応用が行われていたという事実は非常に興味深いことである。

顎骨内に強固に支持されている歯に矯正力を加えた際の組織変化が科学的に解明されるには1904年に発表されたSandstedt²⁾の犬の実験を待たなければならなかった。彼は成犬を用い、唇側弧線様の矯正器具を臼歯部のスクリューで締め込むことによって、前歯部を舌側へ移動した。その際の歯周組織の脱灰組織切片を作成し、歯の移動様相を唇側部と舌側部に分けて観察した。その結果、唇側部の歯根膜は牽引拡大され、舌側部のそれは圧迫縮小されているのを発見した。さらに、舌側の圧迫側では破骨細胞が出現し、その細胞が骨破壊と関連を持ち、また唇側の牽引側では骨芽細胞が出現し、骨形成と関連を持つことも報告している。この発見により、矯正治療における歯の移動は歯槽骨の吸収と添加すなわち骨の改造現象により進行することが明らかになった。

この後、歯科矯正学的歯の移動に関する数多くの組織学的研究が行われ、Sandstedt²⁾の発見した歯の移動原理に、数々の詳細な実験事実が付け加えられてきた。著者も歯科矯正学を研鑽し始めて20年余になり、その間に種々の歯の移動実験を行ってきたが³⁾、その結果を中心に、基礎的な視点と臨床的な視点の両者から、矯正学的な歯の移動にともなう組織変化に関して解説を試みてみたい。

I. 基礎的な視点からの検討

まず最初に、矯正学的な歯の移動にともなう組織変化に関して、基礎的な観点から検討を加えてみたい。特に、実験動物の歯周組織の微細構造、歯の移動にともなう歯根膜組織の変化の様相や歯槽骨自体の変化の様相、さらに骨芽細胞ならびに破骨細胞の微細構造を含めた細胞レベルにおける形態変化について述べてゆきたい。

1) 歯周組織の構造と歯の移動による変化

人為的な歯の移動実験において、非常に多く用いられているのが、ラットの臼歯部である。周知のようにラットの前歯は無根歯であるが、臼歯は根尖が閉鎖された形態を持つ有根歯である。このために、形態的にはヒトの臼歯部と類似しており、臼歯部を想定した歯の移動実験には最適なものの一つとして考えられる。ラットの臼歯部は第一、第二、第三臼歯として3本存在し、それぞれ5根管、4根管、3根管の根管を有する。

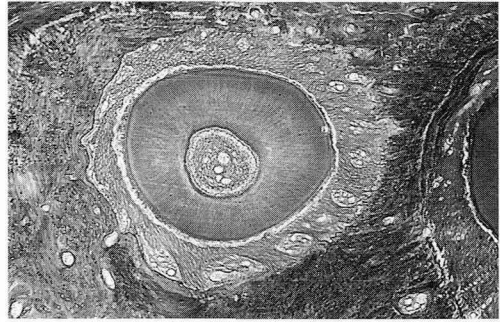


図1：ラット臼歯部歯周組織の水平断切片組織像
歯髄、歯根、歯根膜、歯槽骨の分布が明確である。歯根膜内の血管系の分布に注目すること。ポリクローム染色 ×50

図1はラット第一臼歯近心根の水平断の組織像を示すが、歯髄組織を内包する象牙質の厚さは、その外側のセメント質と比較すると厚く、さらに歯根の周囲には歯根膜線維が歯根から歯槽骨へと放射状に伸長している。歯根膜内には非常に発達した毛細血管の分布が明確に認められる。この部位を矢状断の組織切片で観察してみると、図2に示されるように、歯根膜シャーピー線維は左側のセメント質側より右側の歯槽骨側まで、連続して観察される。同部位には、この歯根膜シャーピー線維に沿って、多数の線維芽細胞が比較的規則正

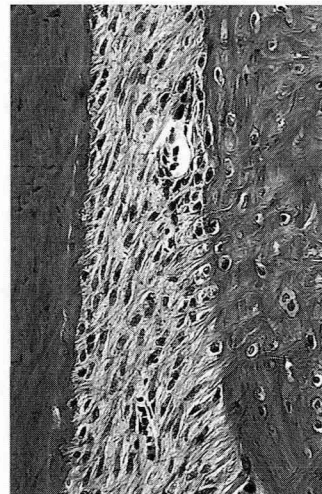


図2：ラット臼歯部歯周組織の矢状断切片組織像
図左側には歯根、図右側には歯槽骨が観察される。中央部の歯根膜には歯根膜シャーピー線維が観察され、それは歯槽骨から歯根へと斜走している。ポリクローム染色 ×200

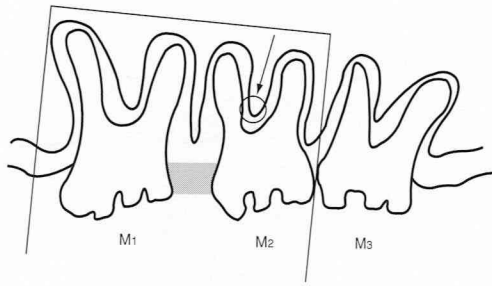


図3：ゴム小片挿入による実験的歯の移動法
ゴム小片をラット第一臼歯と第二臼歯間に挿入し、通常は矢印で示される第二臼歯歯根分岐部の圧迫側と牽引側を観察する。

しく配列されているのが認められる。

このようなラット臼歯部を利用した、矯正学的歯の移動方法としては、切歯群を固定源にし、スプリングなどを用い、第一臼歯を近心方向へ移動する方法が考えられる⁴⁾。また、第一臼歯と第二臼歯の歯間部に小さなゴム片を挟み、その後に第一臼歯を近心へ、第二臼歯と第三臼歯を遠心へ移動させる(図3)方法も考案されている⁵⁾。この方法では、通常、第一臼歯と第二臼歯の歯間部にはゴム小片が挿入されるために、急性炎症症状を呈しやすく、この部位における組織反応は本来の歯の移動による様相を表現しているとは限らない。そこで多くの場合、第一臼歯または第二臼歯の歯根分岐部における近心部や遠心部歯槽骨を圧迫側や牽引側として用いることが多い。

図4はラット第一臼歯近心根部付近の水平断の組織像を示すが、歯根が図の左側すなわち近心へ

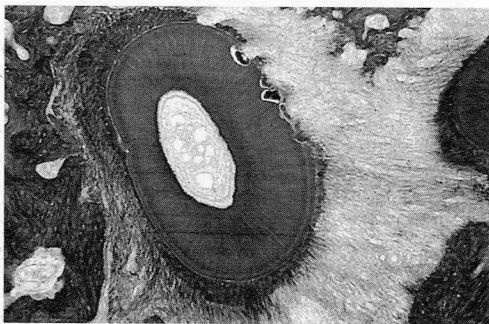


図4：実験的に歯の移動が行われているラット臼歯歯根部圧迫側歯根膜と牽引側歯根膜の状態を明確に観察することが可能である。ポリクローム染色 ×50

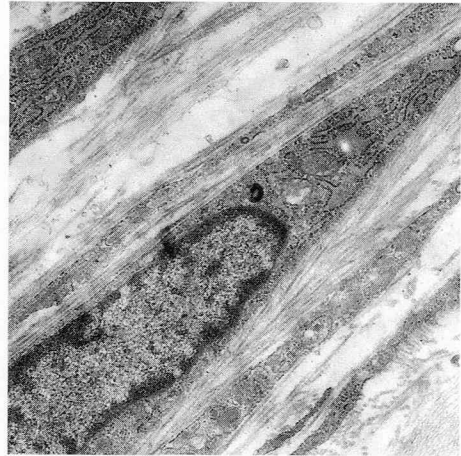


図5：歯の移動により牽引されている歯根膜線維芽細胞
透過型電子顕微鏡像 ×7000

と移動しているのが観察される。この組織像は歯の移動後6時間のものであるために、圧迫側歯根膜内にあまり多くの破骨細胞は観察されない。牽引側では歯根膜シャープリー線維が強く伸展され、その中にある毛細血管が拡張している様相も認められる。図5は牽引側にみられる線維芽細胞の透過電子顕微鏡像であるが、電顕レベルでも線維の

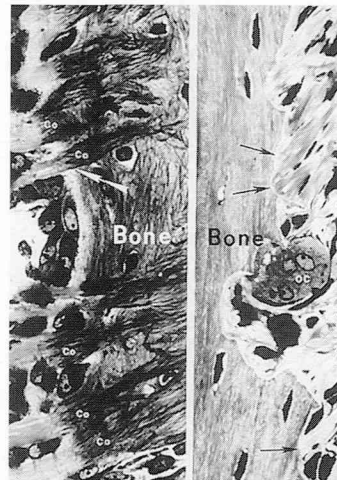


図6：歯の移動にともなう歯槽骨表面の牽引側(左側)と圧迫側(右側)における光学顕微鏡像
左側矢印先端では歯根膜シャープリー線維の間に新生骨の添加が行われている。
右側歯槽骨表面には多核破骨細胞が観察される。Bone：歯槽骨 oc：破骨細胞
Co：歯根膜シャープリー線維

牽引方向に沿って、線維芽細胞が牽引されている様相が観察される。

実験的に歯を移動した後、1日後にはすでに牽引された歯根膜線維の基部に新生骨が形成されるようになる(図6)。一方、圧迫側では、2~3日経過すると多核の破骨細胞が数多く出現し、急激に骨吸収を営むようになる(図6)。この破骨細胞は歯槽骨を吸収破壊すると同時に歯槽骨内に侵入している歯根膜シャープリー線維も切断する(図6)。このために歯根膜の一部では歯根と歯槽骨は一時的に離断され、歯の動揺度も一時的に大きくなるものと想像される。

しかしながら、歯槽骨表面と歯根膜シャープリー線維は図7上段に示されるように、接着型結合により再接着される^{6),7)}ために、本来の歯の安定性を取り戻すことが可能である。図7の中段には、その結合にとって糖タンパクが重要な働きを示していることが描かれている。さらに、この糖タンパクはトリプシンやヒアルロニダーゼ処理により、消失することも知られている(図7下段)⁸⁾。

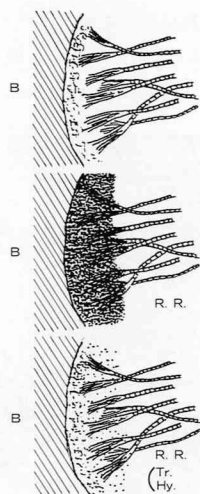


図7：切断された歯根膜シャープリー線維の再接着様式

上段：接着型結合様式の基本構造(透過電子顕微鏡像の模式図)

中段：ルテニウムレッド染色の模式図、電顕組織化学的手法を用いると糖タンパクが歯槽骨と切断されたシャープリー線維の間に認められた。

下段：中段で認められた糖タンパクは消化試験(トリプシン、ヒアルロニダーゼ)により消失した。

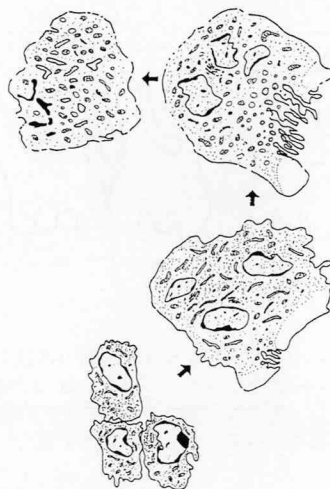


図8：破骨細胞形成に対する仮説(Kurihara 1977⁵⁾を改変)

単核の前破骨細胞が融合し、未成熟型の多核破骨細胞になり、それが成熟型多核破骨細胞になり、最終的には変性壊死に至るという仮説がKuriharaにより1977年に提案された。当時は単核の前破骨細胞が核の分裂を経て多核の破骨細胞になるという説や多核の破骨細胞が分離して単核の細胞に戻るという説など、破骨細胞の形成に関して諸説が種々提案されており、定説は認められていなかった。

歯の移動後の圧迫側に出現する破骨細胞を透過電子顕微鏡により詳細に観察すると⁹⁾、図8に示されるような多様な形態を有する破骨細胞や破骨細胞様細胞が観察され、図中の矢印で示されるように、幼弱な単核前破骨細胞が融合し、未成熟型

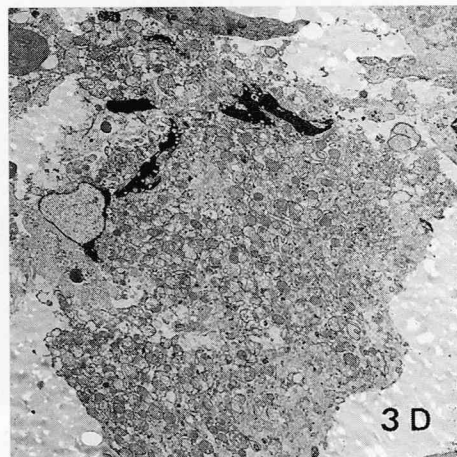


図9：変性型多核破骨細胞の透過電子顕微鏡像
歯の移動後3日目に認められた。×7000

多核破骨細胞になり、その細胞が骨吸収機能を喪失すると、変性壊死に陥るものと推察される。図9は歯の移動3日目に電子顕微鏡観察された多核の破骨細胞であるが、この多核細胞は骨表面から遊離し、変性像を呈している⁵⁾。

2) 細胞または組織培養法を用いた研究

矯正学的治療法を背景にした *in vivo* における研究は、前述のように古い歴史を持ち、現在までに非常に数多く行われてきたが、最近では組織または細胞培養法が容易になり、広く一般的になってきたことから、この方面における研究にも *in vitro* の実験系が用いられるようになってきた。特に骨組織における破骨細胞と骨芽細胞に関し、*in vitro* の実験系を用いると、一定の条件付けが容易になり、また比較的数多くの標本で再現性のある実験を行うことが可能となる。著者らも破骨細胞や骨芽細胞に関する *in vitro* における研究を進めてきたので、ここに紹介することとする。

i) 破骨細胞の研究^{9),10)}

著者らが破骨細胞の研究に関する *in vitro* における実験系では、図10にみられるような位相差顕微鏡と16 mm 顕微鏡映画撮影装置からなる細胞観察システムを用いてきた。特に長期間の培養実験では、図11に示される、ローズチャンバーと呼ばれる培養装置 (約5×7 cm) を使用した。こ



図10：16 mm 顕微鏡映画撮影システム
位相差顕微鏡の前面に設置されている培養液の貯蔵ボトルは、図11に示されるローズチャンバーに接続され、その中で培養される骨組織の変化を撮影することが可能である。

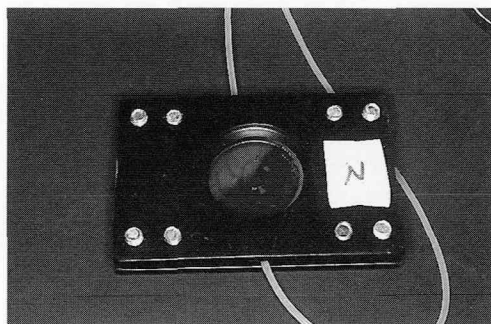


図11：ローズチャンバー
説明は本文参照のこと。

の特別な培養装置は上下2枚の金属製のフレーム (図11中黒く見える部位) とやはり上下2枚のカバーガラス (約3×3 cm) をビスで挟むことによって、ガラスの間に空隙をつくり、その空隙の内部に培養組織または細胞を固定し、培養するように作成されている。装置の上下にみられる白いチューブは培養装置へ培養液を入りさせるものである。この培養液はペリスタポンプにて巡回するように設計されているが、その途中で酸素を加えるような工夫もされている。この装置を用い、細胞の変化の様相を経時的に撮影し、記録した。通常の映画システムでは1秒間に24コマ撮影されるが、本システムでは1コマ4秒から30秒で微速度撮影した。すなわち、出来上がった映画を観る

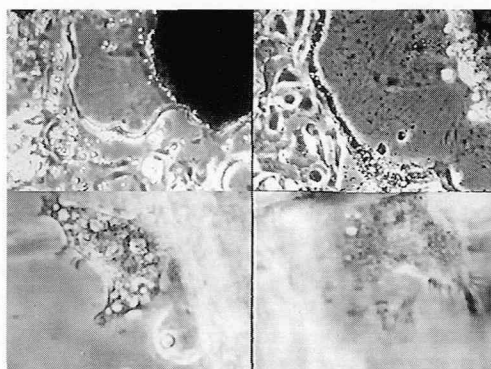


図12：16 mm 顕微鏡映画より得られた培養組織像
左側上段：骨に接している強大な多核破骨細胞
右側上段：左側上段にみられる破骨細胞の強拡大顕微鏡写真
左側下段：比較的小型の多核破骨細胞が右側の骨表面へと向かっていた。
右側下段：遊走する小型の多核破骨細胞

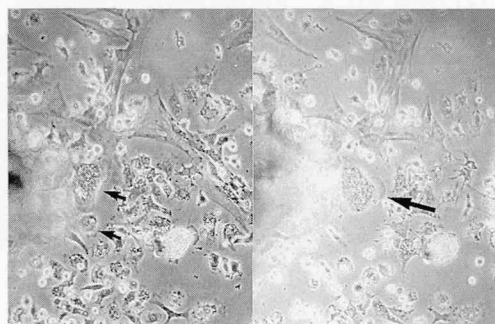


図13：左側に見られる二個の前破骨細胞（二個の矢印）が融合して、右側にみられる多核破骨細胞に（矢印）変化した。

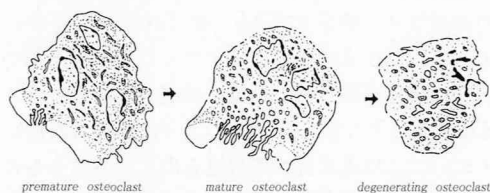


図14：Kuriharaにより提案された多核破骨細胞の変性壊死の仮説

際には、実際の細胞が変化する時間よりもはるかに早い96倍から720倍の速度で観察することになる。

図12にみられる各像は、上記の装置により撮影された16 mm 微速度顕微鏡映画のネガより求められたものである。この図の左側上段には骨組織に吸着している多核破骨細胞を、右側上段には、その拡大像が示されている。本研究で重要なことは、これらの顕微鏡像が映画として経時的に変化をするときにある。図12の左側下段には、骨表面へ向かう多核の破骨細胞の観察結果を示しているが、この映画ではこの細胞が骨表面へと移動する様相が明確に撮影されており、従来の組織学的観察ではこのような細胞が、骨表面から離れるように移動しているのか、骨表面へ向かうように移動しているかを明確に把握することは不可能であったが、微速度顕微鏡映画法を用いることで明確な情報を得ることが可能になった¹¹⁾。

この研究法の成果の一部として、図13に示され

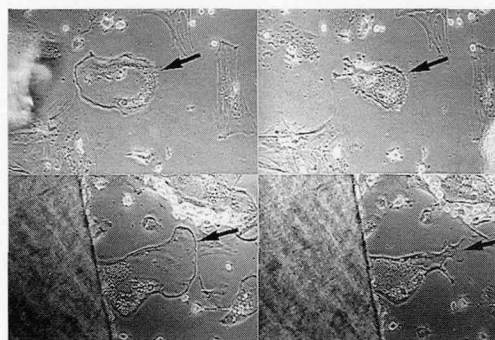


図15：16 mm 顕微鏡映画より得られた培養細胞像
左側上段：ガラスチューブにて多核破骨細胞（矢印）にカルチニンを投与する。
右側上段：多核破骨細胞の収縮変化が連続的に観察された。
左側下段：多核破骨細胞（矢印）に高濃度のPGE₂を投与する。
右側下段：多核破骨細胞の収縮変化が連続的に観察された。

るように2個の前破骨細胞（左側）の融合により多核巨細胞が形成され（右側）、その多核巨細胞が骨表面へ近付き、骨吸収を開始する様相が撮影され、図8における破骨細胞形成の融合の仮説を立証する結果となった。さらに図14に示されるように、未成熟多核破骨細胞が成熟多核破骨細胞になり、骨吸収を停止し、変性壊死し、その結果周囲のマクロファージが変性した破骨細胞の残骸を貪食するというような細胞変化の様相が微速度顕微鏡映画により連続的に示され、破骨細胞の運命の一過程を実証することが可能となった。

この微速度顕微鏡映画法をさらに発展させた方法として、培養破骨細胞付近に微細ガラス管にて各種薬物を投与し、細胞の反応動態を観察する方法を開発した¹²⁾。その結果、図15左側上段に示される多核破骨細胞（矢印）周囲に破骨細胞の機能抑制作用を有するカルチニンを投与すると、右側上段（矢印）に示されるように、収縮様相を示し、その機能を一時停止した。この作用は一時的なもので、恒久性は認められなかったが、カルチニン作用の破骨細胞への特異性を良く示しているものと言える。また同図左側下段には、象牙質切片に接している破骨細胞様細胞がみられるが、この細胞に上述の微細ガラス管にて高濃度のプロスタグランジン E₂を投与した場合、カルチ

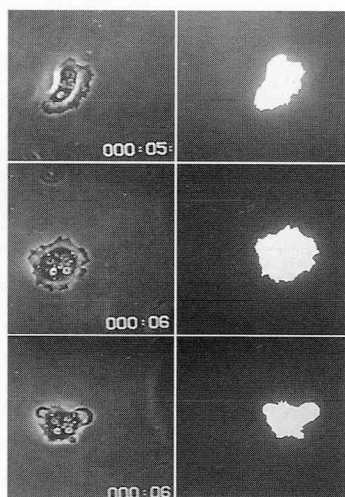


図16: 低濃度 (10^{-8} M) の PGE_2 を投与した際の破骨細胞の変化

左側列: 16 mm 顕微鏡像, 右側列: 細胞面積算出のため二値化された画像

中段左右: 投与後51分, 細胞辺縁が拡大されて細胞面積が21%増大した。破骨細胞の同定をするために, この時点でカルチトニンを投与した。

下段左右: カルチトニン投与後12分, 細胞面積が縮小し (17%減少), この多核巨細胞が破骨細胞であることが理解された。

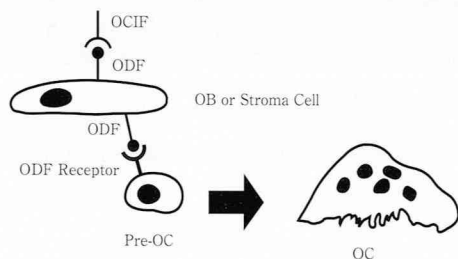


図17: 破骨細胞の形成促進と形成阻害に関する説明図

ニン投与の際と同様に細胞収縮を示した (右側下段)。

このような細胞変化は細胞の面積を計測することにより, より明確に把握することが可能で, その計測例を図16に示す。左側3枚の画像は顕微鏡映画画像であり, 右側3枚の画像はコンピューター処理をした後の画像である。左側上段の破骨細胞に, 上記のやり方で微細ガラス管にて低濃度のプロスタグランディン E_2 を投与したところ, 51

分後には121%の細胞伸展 (右側中段) を示し, さらにカルチトニンを投与すると, 12分後には最初の細胞面積の83%の細胞収縮を示した。この実験は, 単離破骨細胞の細胞機能の変化を把握するためには, すぐれた実験系であるといえよう。

破骨細胞の機能変化を調節することを可能にすること, すなわち, 破骨細胞活性物質の発見は矯正治療に画期的な影響を与えるものとして, 期待されていたがその発見は困難であった。以前より破骨細胞の活性化には, 骨芽細胞系の細胞が強く関与しており, 骨芽細胞系の細胞から分泌されるある種の物質が破骨細胞に関与するものと考えられていた。この破骨細胞活性物質が, ある種のタンパク質であるのか, ある種のリンフォカインまたはサイトカインであるのか, ある種のホルモンであるのかは, 長い間明確な証拠が提出されないまま議論のみが先行されていた。しかしながら, 近年分子生物学の急速な発展とともに, 破骨細胞の活性物質に関して重大な発見がなされた。

雪印乳業生物科学研究所の Tsuda et al.¹³⁾ は, ヒト肺線維芽細胞の培養上清中に破骨細胞の分化成熟を抑制する因子を発見および精製し, 破骨細胞形成抑制因子 (OCIF) と命名した。

cDNA クローニングと構造解析の結果, TNF 受容体ファミリーに属する分子量6万の糖タンパク質であることが明らかとなった。これをラットに投与すると骨密度と骨量の上昇を惹起するが, その他の組織には影響を与えないことが明確となった。さらにこの物質はストローマ細胞の表面に存在する分子量4万のタンパク質に特異的に結合することが解り, このタンパク質の cDNA クローニングを行い, その構造を決定した結果, TNF ファミリーに属する新規な膜結合タンパク質であることが明らかにされ, 破骨細胞分化誘導因子 (ODF) と命名された¹⁴⁾。この二つの物質の発見は一般的な骨代謝治療薬として非常に重要であることはもちろんであるが, 歯科矯正治療法に関する薬理的なアプローチとしても十分に期待することが出来, 来る21世紀には魔法の矯正治療法として, 破骨細胞形成抑制因子 (OCIF) と破骨細胞分化誘導因子 (ODF) の2種類の物質が大きな役割りを演じる可能性を否定することはできない。

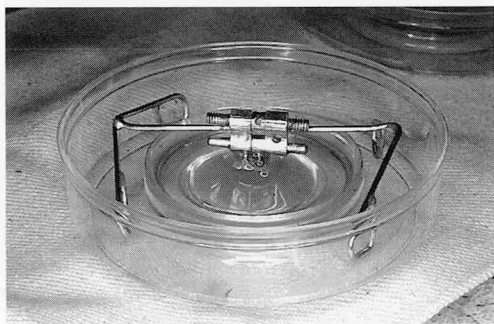


図18：縫合部に拡大力を加えることが可能な懸垂培養法



図19：拡大前の縫合部（上段C）と拡大後の縫合部（下段T）の実体顕微鏡像

ii) 骨芽細胞系の研究

菌の移動にともない歯根膜牽引側では、コラーゲン線維の伸長を初めとして、線維芽細胞の伸展、線維芽細胞の増殖、骨芽細胞の増殖、骨芽細胞の活性化がみられる。土屋¹⁵⁾および稲毛¹⁶⁾はこの牽引側において起こる現象を再現するために、硬組織に挟まれた結合線維層の人為的拡大の可能な *in vitro* の実験系を開発した。すなわち、幼弱家兎またはラット頭頂骨の中間にある縫合部に機械的拡大力を加え、その組織変化を組織培養実験系で観察する方法である。拡大には矯正用拡大ネジを用い、培養組織を上部から吊り下げる懸垂培養装置（図18）にて1日から7日間培養を行ない、その縫合部の拡大状態や骨の形成様相を光顕および電顕にて観察した。図19には、その培養組

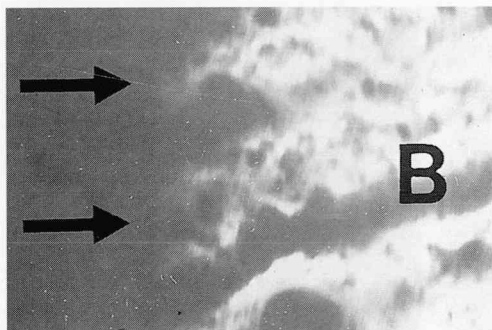


図20：拡大縫合部のマイクロラジオグラフィー像
培養縫合部が拡大されることによって新生骨が形成された（矢印）。
B：頭頂骨

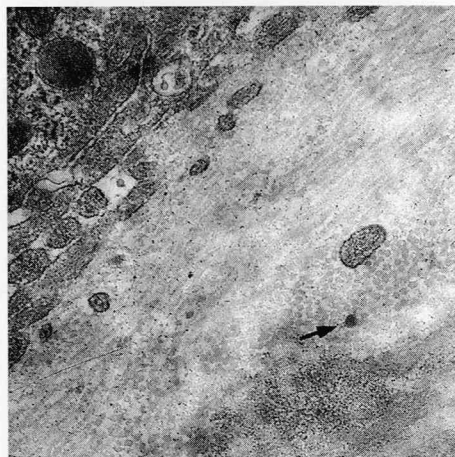


図21：拡大縫合部にみられる骨芽細胞の辺縁部の透過電顕組織像
新生骨辺縁に認められた基質小胞（矢印）が認められた。×15,000

織の拡大していないもの（上段C）と拡大直後（下段T）の実体顕微鏡像を示す。縫合部は拡大ネジにより拡大されているのが明確である。拡大された骨辺縁には新生骨の添加（図20）が認められ、その部位を電顕観察してみると基質小胞（図21）も観察された。すなわち、骨に挟まれた結合組織部に機械的拡大力を加えると、培養実験系においても新生骨の添加が認められ、今後この実験系に種々の拡大条件を厳密に加えれば、拡大刺激と骨形成の関係がより明らかにされるであろうし、またこの実験系に各種の薬物を添加することによって、骨形成能の増進を検討することも可能であろう。

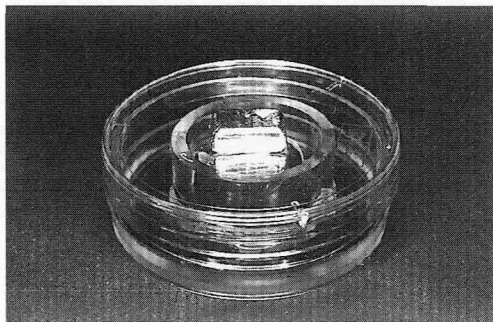


図22：骨芽細胞に圧迫刺激を加える培養法
説明は本文参照のこと。

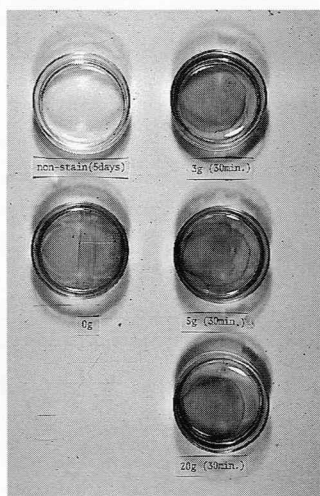


図23：圧迫された骨芽細胞に対する PGE 免疫染色
反応

一方、骨芽細胞培養系を応用した実験として、著者らはプロスタグランジン E 産生に関する以下の実験を行った³⁾。図22に示されるように、培養ディッシュのカバーの内側に、高さ約15 mm に切断された円筒型のプラスチックのチューブを接着し、骨芽細胞 (MT3T3-E1) をディッシュ底面に培養した後に、その細胞の上に厚さ 0.5 mm 程のプラスチックの円盤を置き、前述のチューブ付きの蓋を置くことにより、細胞に圧迫刺激を加えた。この蓋の上に各種の重りを積載することにより、細胞に各種の圧迫荷重を加えた。荷重は 0 g, 3 g, 5 g, 20 g であり、荷重時間は 30 分とした。プロスタグランジン E の免疫染色を行うと、荷重に対応して染色強度が識別され、20 g を加えた骨芽細胞は強染されていた (図

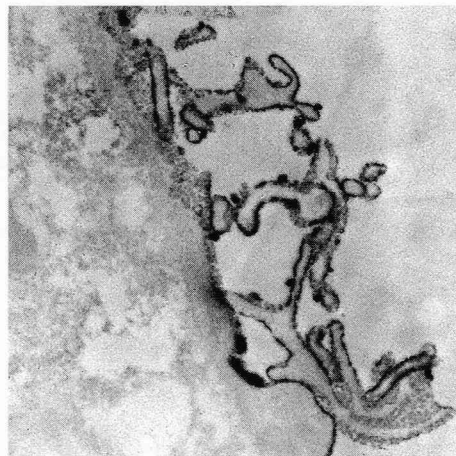


図24：圧迫された骨芽細胞に対する PGE 免疫透過
電顕像
骨芽細胞の膜表面が PGE 陽性であった。

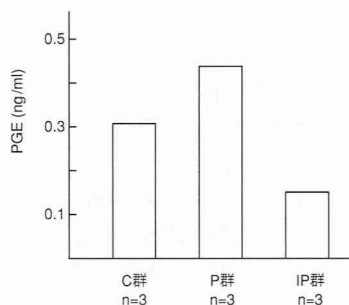


図25：圧迫された骨芽細胞の PGE 定量分析

23)。この強染された細胞にプロスタグランジン E に対する光顕および電顕の免疫組織化学的手法を応用すると、図24に示されるように特異的に細胞膜に強染された。さらに、この培養液を生化学的に定量分析すると、圧迫された骨芽細胞群では対照群に比較して増大していることが明確になった。この増大した量はインドメサシン添加によって抑制することが可能であったので、骨芽細胞を圧迫することによりプロスタグランジン E の産生が高まることが解った (図25)。ラットの歯の移動実験の圧迫側にプロスタグランジンの免疫組織化学的手法を応用すると、骨芽細胞のみでなく、図26に示されるように血管内皮細胞や線維芽細胞に陽性反応をみることが出来るので¹⁷⁾、歯の移動にともなう圧迫側では、図27に示される

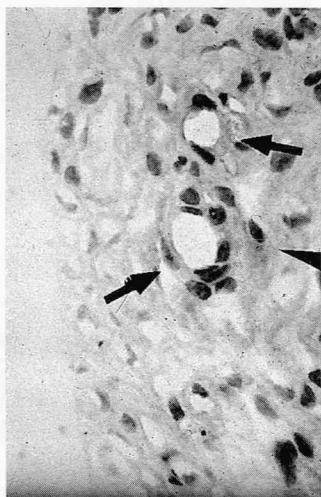


図26：歯の移動を行った歯根膜にみられる PGE 陽性細胞
一部の線維芽細胞，骨芽細胞，内皮細胞等が陽性であった。

ように骨芽細胞や線維芽細胞や血管内皮細胞などがプロスタグランジン E の産生を行い，ここで産生されたプロスタグランジン E が破骨細胞増殖系に作用し，骨吸収系が活性化される可能性が考えられる。機械的刺激に対応して骨吸収系が活性化されるためには，各種の経路が想像されるが，少なくとも一経路は前述のプロスタグランジン E がメディエーターとして働き，骨吸収系が活性化を受けることが考えられよう。

最近，破骨細胞と同様に，骨芽細胞に関しても大変に興味ある報告がなされている。20年以上前から米国の Urist¹⁸⁾ のグループが，骨組織の中に骨を誘導する因子が含まれている可能性を示唆してきたが，最近になって，やはり米国の Genetics Institute 社の Wozney et al.¹⁹⁾ が分子生物学的手法を用い，骨誘導因子 BMP (bone morphogenetic protein) の cDNA をクローニングし，構造解析を行なった。

この骨基質中に存在する物質は TGF- β スーパーファミリーに属する分子量約 3 万の糖タンパクで，現在までに 6 種類の BMP 分子が異所性骨形成活性を有していることが知られている。

このタンパクが *in vivo* においても *in vitro* においても，骨を誘導することは証明されており，今後このタンパクの臨床応用が待たれるところで

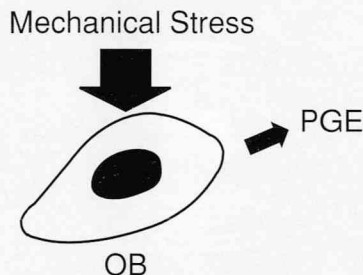


図27：矯正治療による歯の移動時の骨吸収出現のための仮説
骨芽細胞などから産生される PGE がメディエーターになり，破骨細胞形成系や破骨細胞活性系を刺激すると考えられる。

あるが，実験的に骨を形成することと，実際に生体内で骨組織を形成することとはかなり隔たりがあるものと考えられる。例えば，このタンパクは生体内で移動しやすいので，出来るだけ長期間生体内の一定の場所に留めておく必要があり，また骨を形成したい部位の生体内環境，例えばその隣接組織からの生体圧力などの物理的環境や，骨芽細胞の前駆細胞と考えられている間葉系細胞の存在および毛細血管系の充実という生物学的環境を整えた上で，このタンパクの臨床応用を計画する必要がある。

すなわち，著者らが 16 mm 顕微鏡映画にて行った骨芽細胞の増殖成長の様相³⁾は図28にあるように，骨組織の良好な成長には，1) 基礎となる骨芽細胞の遊走，2) 有糸細胞分裂による細胞数の増加，3) 骨芽細胞による基質合成の三段階が重要な役割を占めていることが示されている。この段階のうち細胞増殖因子としての BMP は 2) と 3) すなわち細胞増殖と分化の両者に関与しているものと考えられ，今後行われるであろう *in vivo* における動物実験を基盤とすれば，唇顎口蓋裂患者の顎裂部への骨移植に併用したり，ペリオ患者の矯正治療や歯の自家移植と併用した新しい矯正治療分野への臨床応用の道が開けるものと確信する。さらに，最近歯科で話題となっている，骨延長法への応用も期待され，基礎的な動物実験の遂行が急務と考えられる。

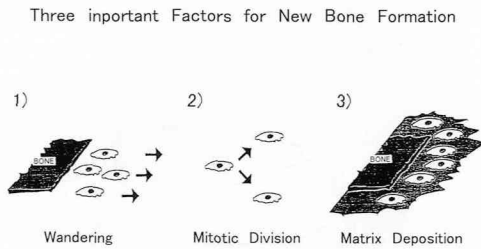


図28：骨形成に必要な三要素

1) 遊走 2) 細胞分裂 3) 基質沈着

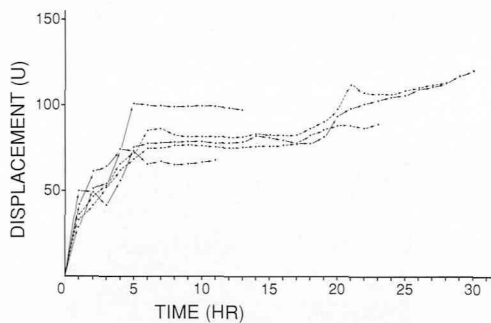


図29：ラットによる実験的歯の移動距離の経時的変化

18時間以降にみられるカーブの上昇は組織変化（歯槽骨吸収）によるものと考えられる。

II. 歯の移動に関する基礎的研究結果の臨床的考察

ラットの第一臼歯と第二臼歯間にゴム小片を挿入し、歯を移動する実験方法に関しては前述したが、その際の歯の移動距離の変化をみると図29のように、4～5時間を境に移動速度が減少し、また17～18時間を境に上昇しているのが理解される²⁰⁾。この後者の移動速度の上昇が骨組織の吸収をともなう可逆的な変化である。この後、骨組織の吸収と添加を繰り返し、歯の移動は進行するのである。この歯の移動を司るのが機械的な力すなわち矯正力である。従来はこの矯正力を得るためにゴムやステンレス製のコイルスプリングなどを用いてきたが、そのような矯正材料から発生される矯正力は歯の移動とともに必ず減少する。

しかしながら最近、この矯正力を定常的に発生することが可能なニッケルチタン合金製のスプリングや主線が矯正材料として開発され、臨床応用

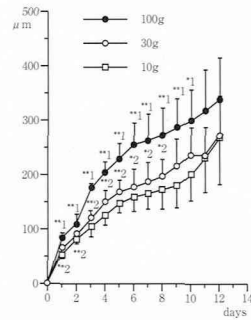


図30：種々な持続的な矯正力に対する歯の移動距離の経時的変化

100 gを用いた歯の方が10 gを用いたものより移動距離は大きい。

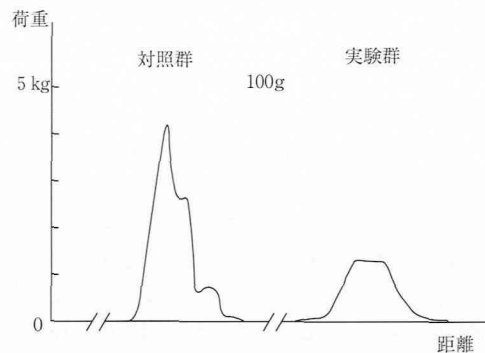


図31：歯の移動後の引き抜き検査の結果

100 gを用いると、容易に引き抜くことができるようになった（グラフ右側）。

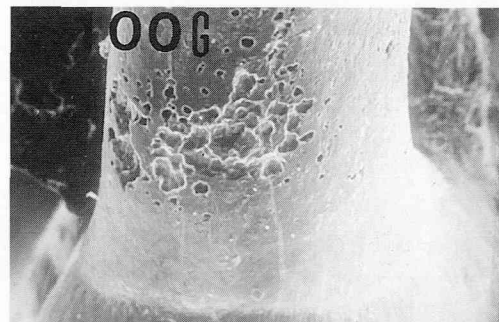


図32：実験的歯の移動時の臼歯歯根表面の走査電子顕微鏡像

100 gを用いて移動した歯根の歯根吸収は激しいものがあった。

もされている。このニッケルチタン製のスプリングを応用し、ラットの第一臼歯を近心へ移動すると²¹⁾(図30)、各種矯正力 (10 g, 30 g, 100 g) に

よって異なった歯の移動速度が示された。すなわち、10 g 実験群と30 g 実験群に比べ、100 g 実験群の移動速度が大きいことが実証された。このことは Storey and Smith²²⁾ のヒトでの観察と異なり、矯正力が大きい方が歯の移動速度が早いということの意味している。しかし、歯の移動後に歯の引き抜き検査を行うと100 g 実験群では引き抜き強度が弱く（図31）、その歯根表面を電顕観察すると、矯正力が強力なものの方がより重篤な歯根吸収を示していた（図32）。このことは歯を移動する際に、矯正力が強い方が歯は移動しやすいが、歯周組織の破壊がより進行することを意味する。この実験では歯の平行移動でなく、傾斜移動を用いているので、正確な結論は引き出せないが、歯に強い力をかけると歯の移動は早くなるという臨床的に経験される事実を反映しているものではないかと考える。

強い矯正力と弱い矯正力における移動速度の差は、図30にみられるように20%から最大でも50%程度である。この移動速度の差を得るためには、歯周組織にかなりの損傷を被る覚悟が必要であり、特に歯根の吸収は重篤な症状であることを我々歯科矯正医は肝に命じておかなければならない。ちなみに、この実験でラットの歯に用いた10 g をヒトに外挿してみると、 80 g/cm^2 となる。この80 g は比較的小さなヒトの大臼歯一本に対して適正な矯正力と言えるであろう。また、ラットに応用した100 g（約 $10 \text{ g} \times 10$ ）は、ヒトに外挿した場合 800 g/cm^2 を使用したことになり、臨床的にみても異常な矯正力を加えていることが理解される。

矯正力と組織反応の関係をより明確にするために、ビーグル犬に歯の平行移動が可能な矯正装置を作製し、歯の移動実験を試みた（図33）²³⁾。図34は歯の移動を行ったイヌの歯周組織をカルセインとテトラサイクリンを用いた生体染色法を応用し、牽引側における骨の形成過程をみたものであるが、歯の移動にともなって、層状に骨形成が行われていたことが理解される。このことにより、この装置では正確な歯の平行移動が行われていたものと考えられる。この実験では50 g を常に発生可能なニッケルチタン製のスプリングと従来どうり強力な力を発生するステンレス製のコイルスプリングを比較検討したが、両者の間に、牽引側においては骨の形成上あまり変化は認められな

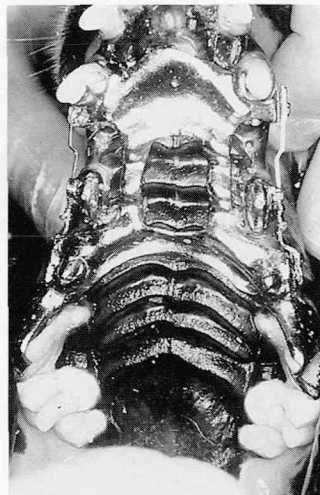


図33：犬の歯の移動実験（上顎）

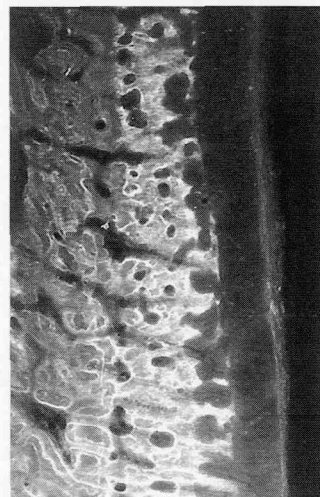


図34：実験的に歯の移動が行われた小白歯の牽引側の生体染色光顕像
経時的に生体染色剤を投与すると、垂直的に染色線が認められ、歯が平行移動をしていたことを示している。研磨切片

かった。一方圧迫側では、強い力を用いた歯根膜内には一部壊死組織が観察されたが（図35下段）、ニッケルチタン製のスプリングの弱い力を用いた圧迫側には何等病理変化は認められなかった（図35上段）。このことは前述の実験結果とも一致しており、我々臨床医は、矯正治療にはある程度長期の治療期間が必要な理由や、短い期間で早く治療を終えようすると重篤な病理反応が歯周組織に起こる可能性を理解しておく必要がある

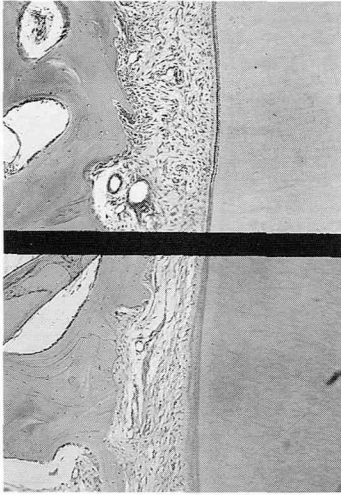


図35：歯の移動を行った犬の歯根膜
 上段：50 g の NiTi 合金コイルスプリング
 を用いた圧迫側組織像
 下段：従来のステンレススチールのコイル
 スプリングを用いた圧迫側組織像
 下段に示される歯根膜には圧迫による壊死
 組織が認められる。

う。

矯正治療期間を薬物投与によって短縮させようという考え方は古くからあり、骨吸収促進物質であるパラサイロイドホルモンを投与したり²⁴⁾、プロスタグランジン E_2 を投与したり²⁵⁾、活性型ビタミン D_3 を投与する実験³⁾が行われてきた。そのような環境では確実に、圧迫側における破骨細胞数は増加し、骨吸収が進行し、歯の移動速度の上昇が観察されている。しかしながら、最近そのような薬物投与に際して破骨細胞の出現、すなわち歯根吸収の促進が指摘されており、骨吸収促進物質の作用により破骨細胞の出現を阻止することは不可能であると考えられている。

このような状況下では、骨吸収性薬物投与による歯の移動速度の上昇を目的とする矯正治療法の開発よりも、骨吸収阻害剤を局所に用い歯を移動させない治療技術、すなわち薬物固定 (pharmacological anchorage) の可能性²⁶⁾を発展させる必要があろう。矯正治療をする際に抜歯が必要な症例では、多くの場合、大白歯には近心移動を防ぐ目的でホールディングアーチと呼ばれる装置を装着する (図36)。この装置は矯正治療中に大白歯が近心へ移動してしまうのを防ぐ効果があるが、

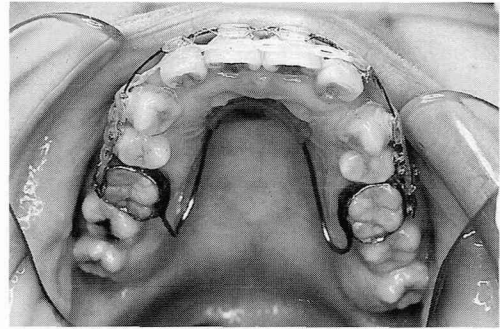


図36：矯正臨床で用いられるホールディングアーチ

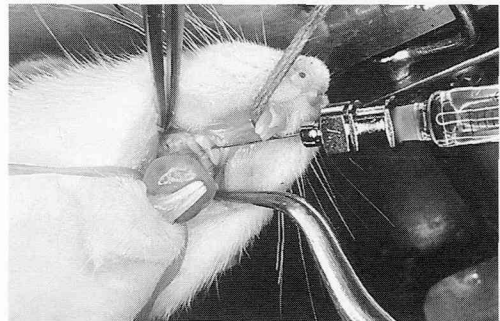


図37：ラット臼歯部への薬剤の投与方法

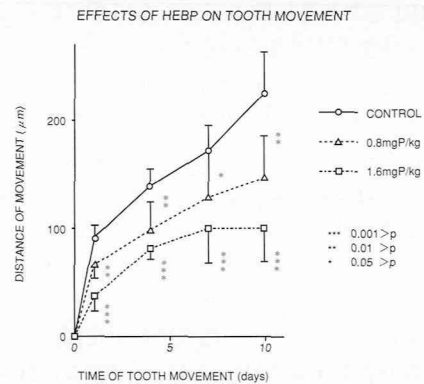


図38：ビスフォスフォネート投与による歯の移動距離の変化の様相
 ビスファスフォネート投与により歯の移動は抑制された。

硬口蓋にレジン製のパッドを付加するために、患者にとってはその異物感を不満とすることが多い。

そこで、図37に示されるように、ラットの臼歯部に破骨細胞抑制作用があると言われているビス

フォスフォネートを局所投与し、その後歯の移動を行った²⁷⁾。その結果、歯の移動量を約50%ほど減少させることが可能であった(図38)。この結果は臨床経験的に認められるホールディングアーチの近心移動抑制効果²⁸⁾と類似しているものと考えられ、新しい臨床応用の可能性が示唆された。しかし、まだこの薬物毒性の解明や類似薬物の開発が継続しており、即座の臨床応用は不可能と考えられるが、薬物の投与方法の改良を含めた動物実験の継続が必要であろう。

結 語

本総説では、著者らが行ってきた研究を中心に、歯科矯正学的な歯の移動にともなう歯周組織の変化を組織レベルや細胞レベルで説明し、それに関係した臨床的な問題点についても解説してきた。Angle が近代矯正治療を開発し始めてから約100年の年月が流れ、種々の矯正治療法が開発されてきた。矯正材料学的には矯正バンドをほぼ駆逐したボンディング剤の開発や、非常に弱い持続的な矯正力を発生することが可能なニッケルチタン合金ワイヤーの開発など画期的な臨床応用が実現されてきた。またコンピューターの活用やCTやMRI など新しい臨床画像の応用など矯正診断面での発展もめざましいものがある。

しかしながら、矯正治療法に関してはストレートワイヤー法²⁹⁾の開発以外はAngle が100年以上も前に行っていたものと大差はみられない。矯正治療の分野において、過去の研究を紐解いてみると、基礎研究からの臨床法への情報発信は行われていないようである。言い換えると、臨床面での疑問点を動物実験により解明してきたものといわざるを得ない。しかし、破骨細胞分化促進因子や骨芽細胞に関するBMPの発見など、ここ数年急速に発展してきた分子生物学的研究の成果をみると、21世紀を迎えるにあたって、画期的な矯正治療が開発される余地も残されているような気がする。歯の移植³⁰⁾をはじめ、骨吸収と骨形成の人為的コントロール、歯周組織培養法の臨床応用、骨延長法の発展³¹⁾、コルチコトミー³²⁾の見直しなどが画期的な治療法の一つの可能性となろう。さらに、コンピューター利用のCAD/CAMを応用して、歯槽骨と歯根膜と歯根を一塊として切断し、再配列を行い、骨形成促進因子を添加し骨

整形を計り、短期間にて矯正治療を終了するなどという現在では夢のような治療法も実現不可能ではないように思える。その夢を実現するためにも、多大の労力が必要とされる割には研究成果の少ない基礎研究の発展のために、若き人材の確保と同時に、産学共同を考慮に入れた施設ならびに設備の整備をはじめ、充分とは言えないまでも充実した研究費の確保を計る必要がある。

謝 辞

この総説を書くにあたり、これまで研究面で共に活動してきた人々、また研究に関する知識および助言を与えて頂いた多くの人々に謝辞の意を表したい。特に松本歯科大学歯科矯正学講座の出口敏雄教授、芦澤雄二講師、岡藤範正助手、口腔解剖学第二講座の佐原紀行助教授には、本総説を作成するにあたり、実際に校閲をお願いしたり、本項に述べられている研究に対する優れた助言を頂いた。東京医科歯科大学名誉教授の三浦不二夫先生には、東京医科歯科大学歯学部歯科矯正学講座に在籍中に、研究に対する種々の助言を頂いた。また、東京医科歯科大学歯学部歯科矯正学第一講座の相馬邦道教授と歯科矯正学第二講座の黒田敬之教授には、東京医科歯科大学歯学部歯科矯正学第一講座に在籍中に、非常に多くの研究上の助言を頂いた。ここに心より感謝の意を表したい。最後に、東京医科歯科大学歯学部歯科矯正学第一講座において、この総説で引用させて頂いた研究を供に行ってきたすべての先生方に対して、謝意を表すると同時に、今後の発展を願いつつ筆を置くこととする。

文 献

- 1) Kingsley N W (1880) A treatise on oral deformities as a branch of mechanical therapy. p.60 H. K. Lewis, London
- 2) Sandstedt C (1904) Einige Beiträge zur Theorie der Zahnregulierung, Nord Tandiläk Tidskr 5: 236—56
- 3) Kurihara S (1992) Observation on osteoblasts and osteoclasts in vitro. 日矯歯誌 51: 160—71
- 4) 岡藤範正 (1995) 実験的歯の移動に伴う歯槽骨の改造過程—走査型電子顕微鏡による観察—. 日矯歯誌 54: 296—310

- 5) Kurihara S (1977) An electron microscopic observation on cells found in bone resorption area incident to experimental tooth movement. *Bull Tokyo Med Dent Univ* **20** : 103-23
- 6) Kurihara S and Enlow D H (1980) An electron microscopic study of attachments between periodontal fibers and bone during alveolar remodeling. *Am J Orthod* **77** : 516-31
- 7) Kurihara S and Enlow D H (1980) A histochemical and electron microscopic study of an adhesive type of collagen attachment on resorptive surface of alveolar bone. *Am J Orthod* **77** : 532-46
- 8) 栗原三郎, Enlow D H (1983) 歯の移動時にみられる歯根膜線維と歯槽骨との結合様式について. *細胞* **15** : 425-9
- 9) Kurihara S (1988) The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. p.371, EBSCO Media, Birmingham
- 10) Kurihara S (1991) The biological mechanism of tooth movement and craniofacial adaptation. pp 261, EBSCO Media Birmingham
- 11) 栗原三郎, 三浦不二夫 (1987) 骨吸収に関する諸問題 基礎と臨床. p.75, 西村書店, 新潟
- 12) Kurihara S (1991) Fundamental of bone growth : methodology and applications. p.221, CRC press Inc. Los Angeles
- 13) Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T and Higashio K (1997) Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* **8** : 137-42
- 14) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinoshita M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N and Suda T (1998) Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* **95** : 3597-602
- 15) 土屋俊夫 (1985) 機械的刺激に対する頭頂骨間縫合部の組織反応-組織培養による検討-. *口病誌* **51** : 137-56
- 16) 稲毛滋自 (1985) 組織培養下の頭頂骨間縫合部の牽引に対する応答-光顕ならびに電顕的観察-. *口病誌* **52** : 143-61
- 17) 田口元康 (1991) 歯の移動に関与するプロスタグランジン E の研究-免疫組織化学的手法による観察-. *口病誌* **54** : 106-28
- 18) Urist M R (1965) Bone : formation by autoinduction. *Science* **150** : 893-9
- 19) Wozney J M, Rosen V, Celeste A J, Mitsock L M, Whitters M J, Kriz R W, Hewick R M and Wang E A (1988) Novel regulators of bone formation : molecular clones and activities. *Science* **242** : 1528-34
- 20) Azuma M (1970) Study on histologic changes of periodontal membrane incident to experimental tooth movement. *Bull Tokyo Med Dent Univ* **17** : 149-78
- 21) 桐野靖子, 土屋俊夫, 栗原三郎, 千葉元承 (1991) 超弾性力による歯の移動実験. *日矯歯誌* **50** : 315-24
- 22) Storey E and Smith R (1952) Force in orthodontia and its relation to tooth movement. *Aust J Dent* **56** : 11-7
- 23) 河野 博, 土屋俊夫, 割田博之, 窪田正宏, 飯田順一郎, 茂木正邦, 栗原三郎, 三浦不二夫 (1991) 超弾性力による歯の移動の組織学的検討 (第1報) *日矯歯誌* **50** : 126-36
- 24) Kamata M (1972) Effect of parathyroid hormone on tooth movement in rats. *Bull Tokyo Med Dent Univ* **19** : 411-25
- 25) Yamasaki K, Miura F and Suda T (1980) Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J Dent Res* **59** : 1635-42
- 26) 栗原三郎, 山崎健一 (1990) 矯正臨床における薬物応用Ⅱ-研究の現状と問題点-. *J Orthod Practice* **61** : 11-32
- 27) 割田博之, 桐野靖子, 栗原三郎, 大谷啓一 (1992) 実験的歯の移動に対する bisphosphonate (HEBP) 局所投与の影響. *日矯歯誌* **51** : 292-301
- 28) 平出隆俊, 福原達郎 (1983) 上顎犬歯遠心移動における Nance holding arch の固定効果について. *日矯歯誌* **42** : 37-46
- 29) Andrews L F (1989) Straight-wire-The Concept and The appliance, LA. Wells Co., Los Angeles
- 30) Andreasen J O (1992) Atlas of Replantation and Transplantation of tooth. pp. 1-304, Kin Keong Printing Co. Pte. Ltd., Singapore
- 31) Razdolsky Y, Pensler J M and Dessner S (1998) Skeletal distraction for mandibular lengthening with a completely intraoral tooth-bone distractor : a preliminary report. In Distraction osteogenesis and tissue engineering, the center for human growth and development, The University of Michigan, Ann Arbor.
- 32) 吉川仁育 (1987) 顎整形力による上顎骨後方移動時の Corticotomy の効果に関する研究. *松本歯学* **13** : 292-320