

大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部 口腔顎顔面矯正学分野 佐藤 南

研究課題名 口腔乾燥症に対する非侵襲的新規治療法の開発 -低出力パルス超音波による唾液分泌促進作用-

1. 研究目的と成果内容

シェーグレン症候群は、乾燥症状を主症状とする原因不明の難治性自己免疫疾患の一種であり、口腔症状として唾液腺の炎症とそれに伴う唾液分泌量低下を引き起こす。一方、低出力パルス超音波（LIPUS）とは 100 mW/cm^2 以下の極めて弱い出力のパルス状の音波である。近年、様々な軟部組織の治癒促進に対する効果も期待されてきている。そこで本研究では、炎症状態下の唾液腺およびその細胞に対する LIPUS 照射の有効性を検討することを目的とした。

In vitro において、TNF- α 添加での炎症状態下における唾液腺細胞への LIPUS 照射により、細胞数、水分泌量が有意に増加した。TNF- α 発現は、TNF- α 添加により増強し LIPUS 照射により有意に抑制された。AQP5 発現は、TNF- α 添加により有意に減少するが、LIPUS 照射により回復が認められた。さらに、LIPUS 照射の抗炎症作用に対するメカニズムの検討では、TNF- α あるいは IL-1 β 添加による炎症刺激によって亢進した I κ B α 、IKK β 、NF κ B のリン酸化が、LIPUS 照射によって抑制された。また、IL-1 β 添加による炎症刺激による IRAK1 の分解に LIPUS 照射は影響を及ぼさず、炎症刺激により有意に増加した A20 の mRNA 発現は LIPUS 照射によりさらに有意に増加した。

In vivo において、MRL/*lpr* マウス唾液腺への LIPUS 照射によって炎症所見の軽減および唾液分泌量の有意な増加が認められ、TNF- α 発現は低下し、AQP5 および A20 発現は増強した。LIPUS 照射の効果は 2 週間持続し、その後減弱していった。

以上より、シェーグレン症候群などで認められる唾液腺の炎症とそれに起因した唾液分泌の低下に対して LIPUS 照射を行うことにより、脱ユビキチン化酵素 A20 の活性化による抗炎症作用を示すことで唾液分泌を促進することが示唆された。

2. 自己評価

以上の結果より、LIPUS 照射は、従来の口腔乾燥症に対する治療法と比較して、非侵襲的で副作用などの弊害なく、唾液腺組織内の抗炎症作用からの唾液分泌量の回復を可能にするという点できわめて優位な治療法となりうることが示唆された。また、LIPUS

は、従来の薬物療法とも併用可能であり、さらに器械の操作や設置も簡便であることから、臨床応用への可能性も十分に含んでいると考えられる。

3. 学会発表

- 1) 佐藤南, 永田久美子, 中村竜也, 堀内信也, 黒田晋吾, 田中栄二: 低出力超音波照射によって滑膜細胞に生じるシグナル伝達経路の解明. 第72回日本矯正歯科学会大会, 平成25年10月8-9日, 松本. (ポスター)
- 2) 佐藤南, 永田久美子, 堀内信也, 黒田晋吾, 山村佳子, 東雅之, 田中栄二: 唾液腺に対する低出力パルス超音波照射の影響の検討. 第73回日本矯正歯科学会大会, 平成26年10月21-22日, 幕張. (ポスター)
- 3) Karima Qurnia Mansur, Shingo Kuroda, Minami Sato, Khaliunaa Ganzorig, Yuichi Maeda, Keiichiro Watanabe, Shinya Horiuchi, Eiji Tanaka. Effectiveness of low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of tibial fracture in osteoporotic rats. 第73回日本矯正歯科学会大会, 平成26年10月21-22日, 幕張. (ポスター)
- 4) Minami Sato, Kumiko Nagata, Shingo Kuroda, Karima Qurnia Mansjur, Shinya Horiuchi, Yoshiko Yamamura, Masayuki Azuma, Eiji Tanaka. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on salivary gland. The 3rd ASEAN plus and TOKUSHIMA Joint International Conference, Dec 4-5. 2014, Makassar, Indonesia. (ポスター)
- 5) 佐藤南, 永田久美子, 堀内信也, 黒田晋吾, 犬伏俊博, 山村佳子, 東雅之, 田中栄二: 低出力パルス超音波は唾液腺炎に対して抗炎症作用を有し唾液分泌を促進させる. 第74回日本矯正歯科学会大会, 平成27年11月18-20日, 福岡. (ポスター)
- 6) Karima Qurnia Mansur, Shingo Kuroda, Yuichi Maeda, Minami Sato, Naomi Silvia Naomi, Od Bayarsaikhan, Keiichiro Watanabe, Shinya Horiuchi, Eiji Tanaka. Application of parathyroid hormone and low-intensity pulsed ultrasound enhance fracture healing in osteoporotic rats. 第74回日本矯正歯科学会大会, 平成26年10月21-22日, 福岡. (口頭)
- 7) Minami Sato. Low-intensity pulsed ultrasound rescues insufficient salivary secretion in Sjogren syndrome. The 2016 AADR/CADR Annual Meeting & Exhibition, Mar 16-19, 2016, Los Angeles. (Oral)

4. 論文

- 1) Minami Sato, Kumiko Nagata, Shingo Kuroda, Shinya Horiuchi, Tatsuya Nakamura, Karima Qurnia Mansjur, Toshihiro Inubushi, Eiji Tanaka. Low-intensity pulsed ultrasound activates integrin-mediated mechanotransduction pathway in synovial cells. *Annals of Biomedical Engineering* 42(10):2156-63, Oct. 2014.
- 2) Khaliunaa Ganzorig, Shingo Kuroda, Yuichi Maeda, Karima Mansjur, Minami Sato, Kumiko Nagata, Eiji Tanaka. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Enhances Bone Formation around Miniscrew Implants. *Archives of Oral Biology* 60(6):902-10, June. 2015.
- 3) Minami Sato, Shingo Kuroda, Karima Qurnia Mansjur, Ganzorig Khaliunaa, Kumiko Nagata, Shinya Horiuchi, Toshihiro Inubushi, Yoshiko Yamamura, Masayuki Azuma, Eiji Tanaka. Low-intensity pulsed ultrasound rescues insufficient salivary secretion in autoimmune sialadenitis. *Arthritis Res Ther* 17:278. Oct. 2015.
- 4) Karima Q Mansjur, Shingo Kuroda, Takashi Izawa, Yuichi Maeda, Minami Sato, Keiichiro Watanabe, Shinya Horiuchi, Eiji Tanaka. The Effectiveness of Human Parathyroid Hormone and Low-Intensity Pulsed Ultrasound on the Fracture Healing in Osteoporotic Bones. *Annals of Biomedical Engineering*, in press.