

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

以動物模型分析高齡性別差異對牙周健康的影響

報告類別：精簡報告
計畫類別：個別型計畫
計畫編號：MOST 111-2629-B-016-001-
執行期間：111年08月01日至112年07月31日
執行單位：國防醫學院牙醫科學研究所

計畫主持人：喻大有

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理：蔣岳里
碩士班研究生-兼任助理：林芷韻

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關
(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)
本研究具影響公共利益之重大發現：否 是

中華民國 112 年 10 月 31 日

中文摘要：背景：牙周炎是一種慢性發炎性疾病，多發於中老年人群。性別在牙周炎中也起著至關重要的作用，流行病學研究顯示男性發病率較高。然而，過去文獻中動物實驗卻呈現相反結果，這項差距顯示目前牙周病動物模型仍有待改進。我們假設小鼠年齡是造成此一觀察差距的重要因素。本團隊之前研究顯示，第一位點發育性內皮蛋白 (DEL-1) 是一種代表牙周緩解的重要生物指標。因此本研究假設 DEL-1 表現量隨著性別和年齡的差異而變化，我們的目的是從牙周病發炎緩解的角度縮小年齡相關性牙周炎性別差異的知識差距。方法：將不同性別的三個年齡組別的 C57BL/6 小鼠 (8 週、10 個月和 18 個月；n=4-7/組) 以對口設計配對。透過在左側上顎第二大臼齒上結紮 10 天誘發牙周炎，然後拆線再進行 5 天牙周緩解。採用 Micro-CT 進行骨骼水平測量，並以定量 PCR 方法評估牙齦中 Del-1 表現量。也解剖上顎骨及其周圍牙齦組織進行雙重免疫螢光染色。針對結果使用單因子變異數分析和多變量分析檢定進行資料分析。

結果：我們觀察到，隨著年齡的增長，兩種性別小鼠在五天的牙周炎緩解過程中骨骼再生皆明顯減少，這與 Del-1 的表達量有關。此外，多變量分析測試表明，在所有三個不同年齡組中，雌性小鼠都具有更高的骨增益水平和 Del-1 表達水平的傾向。值得注意的是，中年組雄性小鼠在牙周破壞程度較高，與臨床上觀察到人類患者的結果相似。

結論：本研究顯示 Del-1 有潛力成為分辨與年齡相關之牙周病性別差異的重要生物指標。而且以十個月大的小鼠進行的動物模型較能反映模擬臨床流行病學上觀察到的性別差異趨勢。此項發現可能有助於並改善未來牙周炎的臨床治療方案設計。

中文關鍵詞：第一位點發育性內皮蛋白 (DEL-1)，牙周炎，性別差異，老化，緩解發炎

英文摘要：Background: Periodontitis is a chronic inflammatory disease, which is prevalent among middle-aged and elderly population. Additionally, Sex and gender also play vital roles in periodontitis, with the higher incidence rate in men. And Del-1 has been proposed as an important biomarker for periodontal resolution. In this study, we hypothesized that the level of DEL-1 expression changes in light of different sex and age, and we aim to close the gap in knowledge on sex differences in age-related periodontitis from the perspective of inflammation resolution.

Methods: Three age groups of C57BL/6 mice with different sex (8-weeks, 10-months and 18-months; n=4-7/group) were paired in a split-mouth design. Periodontitis is induced by a ligature over maxillary second molars for 10 days, then removed the suture for another 5 days of periodontal resolution. Micro-CT was performed for the bone level measurement, and the Del-1 level was assessed by quantitative PCR method. Maxillae with surrounding gingival tissues were also dissected for double immunofluorescence staining. One-way ANOVA and multivariate analysis test were

used for data analysis.

Results: We observed that the bone gain level through five days of periodontal resolution in both sexes decreased while aging, and this was in correlation to the expression level of Del-1. Furthermore, the multivariate analysis test indicates that the female mice had a greater tendency for higher bone gain level and expression level of Del-1 in all three different age groups. Interestingly, the bone loss level of male mice in middle age group was greater, showing the similar results in humans from clinical experience.

Conclusion: This study indicated the relationship of Del-1 as a resolution biomarker with sex differences in age-related periodontal disease. This animal design could interpret and optimize the studies in periodontitis for better mimicking clinical conditions. Moreover, this may aid in and improve the clinical treatment plan design for periodontitis in the future.

英文關鍵詞：DEL-1，Periodontitis，Sex difference，Aging，Resolution

目 錄

	頁 碼
壹、中文摘要.....	(II)
貳、英文摘要.....	(III)

壹、中文摘要

背景:

牙周炎是一種慢性發炎性疾病,多發於中老年人羣。性別在牙周炎中也起著至關重要的作用,流行病學研究顯示男性發病率較高。然而,過去文獻中動物實驗卻呈現相反結果,這項差距顯示目前牙周病動物模型仍有待改進。我們假設小鼠年齡是造成此一觀察差距的重要因素。本團隊之前研究顯示,第一位點發育性內皮蛋白(DEL-1)是一種代表牙周緩解的重要生物指標,因此本研究假設 DEL-1 表現量隨著性別和年齡的差異而變化。

目的:

本研究主要目的是希望從牙周病發炎緩解的角度縮小年齡相關性牙周炎性別差異的知識差距並檢視 DEL-1 是否能成為解釋性別差異的生物指標。

方法:

將不同性別的三個年齡組別的 C57BL/6 小鼠(8週、10個月和18個月;n=4-7/組)以對口設計配對。透過在左側上顎第二大白齒上結紮10天誘發牙周炎,然後拆線再進行5天牙周緩解。採用 Micro-CT 進行骨骼水平測量,並以定量 PCR 方法評估牙齦中 Del-1 表現量。也解剖上顎骨及其周圍牙齦組織進行雙重免疫螢光染色。針對結果使用單因子變異數分析和多變量分析檢定進行資料分析。

結果:

我們觀察到隨著年齡的增長,兩種性別小鼠在五天的牙周炎緩解過程中骨骼再生皆明顯減少,這與 Del-1 的表達量降低相關。此外,多變量分析測試表明,在所有三個不同年齡組中,雌性小鼠都具有更高的骨再生量和 Del-1 表達水平的傾向。值得注意的是,中年組雄性小鼠在牙周破壞程度較高,與臨床上觀察到人類患者的結果相似。

結論:

本研究顯示 Del-1 有潛力成為分辨與年齡相關之牙周病性別差異的重要生物指標。而且以十個月大的小鼠進行的動物模型較能反映模擬臨床流行病學上觀察到的性別差異趨勢。此項發現可能有助於並改善未來牙周炎的臨床治療方案設計。

關鍵詞: 第一位點發育性內皮蛋白(DEL-1), 牙周炎, 性別差異, 老化, 緩解發炎

貳、英文摘要

Background:

Periodontitis is a chronic inflammatory disease, which is prevalent among middle-aged and elderly population. Additionally, Sex and gender also play vital roles in periodontitis, with the higher incidence rate in men. And Del-1 has been proposed as an important biomarker for periodontal resolution. **In this study, we hypothesized that the level of DEL-1 expression changes in light of different sex and age, and we aim to close the gap in knowledge on sex differences in age-related periodontitis from the perspective of inflammation resolution.**

Methods:

Three age groups of C57BL/6 mice with different sex (8-weeks, 10-months and 18-months; n=4-7/group) were paired in a split-mouth design. Periodontitis is induced by a ligature over maxillary second molars for 10 days, then removed the suture for another 5 days of periodontal resolution. Micro-CT was performed for the bone level measurement, and the Del-1 level was assessed by quantitative PCR method. Maxillae with surrounding gingival tissues were also dissected for double immunofluorescence staining. One-way ANOVA and multivariate analysis test were used for data analysis.

Results:

We observed that the bone gain level through five days of periodontal resolution in both sexes decreased while aging, and this was in correlation to the expression level of Del-1. Furthermore, the multivariate analysis test indicates that the female mice had a greater tendency for higher bone gain level and expression level of Del-1 in all three different age groups. Interestingly, the bone loss level of male mice in middle age group was greater, showing the similar results in humans from clinical experience.

Conclusion:

This study indicated the relationship of Del-1 as a resolution biomarker with sex differences in age-related periodontal disease. This animal design could interpret and optimize the studies in periodontitis for better mimicking clinical conditions. Moreover, this may aid in and improve the clinical treatment plan design for periodontitis in the future.

Key words: DEL-1 , Periodontitis, Sex difference, Aging, Resolution

111年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：喻大有		計畫編號：111-2629-B-016-001-			
計畫名稱：以動物模型分析高齡性別差異對牙周健康的影響					
成果項目		量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)	
國內	學術性論文	期刊論文	0	篇	112年11月24日軍醫大會壁報展示投稿
		研討會論文	1		
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	1	篇	112年7月25日於國防醫學院通識教育中心，對校內教師口頭報告
		其他	0	篇	
國外	學術性論文	期刊論文	0	篇	
		研討會論文	0		
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	1	篇	於 111年9月24日國防醫學院主辦之國際醫學教育口頭報告 (國防醫學院111年醫學教育研討會 International Symposium on Medical Education, 2022) 演講錄影線上資訊 https://www.youtube.com/watch?v=hg-oi0ZcwSE&ab_channel=%E5%9C%8B%E9%98%B2%E9%86%AB%E5%AD%B8%E9%99%A2%E9%86%AB%E5%AD%B8%E7%B3%BB
		其他	0	篇	
參與計畫人力	本國籍	大專生	0	人次	本校牙研所碩士班林芷韻同學與蔣岳里同學
		碩士生	2		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		
其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動)		本研究結果分別於 111年9月24日 國防醫學院主辦之國際醫學教育口頭報告、112年7月25日於國防醫學院通識教育			

中心對校內教師口頭報告、112年8月11日於國防醫學院大學部醫學系五年級性別醫學課程授課、112年11月24日軍醫大會壁報展示投稿。目前正重複動物實驗並嘗試撰寫論文投稿國際期刊。

、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。）

(國防醫學院111年醫學教育研討會 International Symposium on Medical Education, 2022)

演講錄影線上資訊

[https://www.youtube.com/watch?v=hg-](https://www.youtube.com/watch?v=hg-oi0ZcwSE&ab_channel=%E5%9C%8B%E9%98%B2%E9%86%AB%E5%AD%B8%E9%99%A2%E9%86%AB%E5%AD%B8%E7%B3%BB)

[oi0ZcwSE&ab_channel=%E5%9C%8B%E9%98%B2%E9%86%AB%E5%AD%B8%E9%99%A2%E9%86%AB%E5%AD%B8%E7%B3%BB](https://www.youtube.com/watch?v=hg-oi0ZcwSE&ab_channel=%E5%9C%8B%E9%98%B2%E9%86%AB%E5%AD%B8%E9%99%A2%E9%86%AB%E5%AD%B8%E7%B3%BB)