

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論文提出者	青木 啓太
論文審査委員	(主 査) 朝日大学歯学部 教授 北井 則行 (副 査) 朝日大学歯学部 教授 江尻 貞一 (副 査) 朝日大学歯学部 教授 田沼 順一
論文題目	矯正学的歯の移動における歯槽骨の骨細胞が分泌する sclerostin の局在変化について
<p><u>論文内容の要旨</u></p> <p>[目的]</p> <p>歯の移動に伴う機械的刺激（メカニカルストレス）によって生じる骨改造現象を組織細胞化学的に解明することは、科学的根拠に基づいた矯正歯科治療を行うために重要である。近年、骨細胞の分泌する sclerostin が Wnt/β-カテニンシグナルを阻害する事で、メカニカルストレスによって引き起こされる骨改造現象の調節因子として働く可能性が指摘されている。本研究では、上記の可能性を検証する為に、生理的に遠心方向へ移動しているラット臼歯を矯正学的に近心移動させ、メカニカルストレスの方向を変化させる事で誘導される歯槽骨改造現象における sclerostin の局在変化を免疫組織化学的に検索した。</p> <p>[材料および方法]</p> <p>4週齢の雄性 Wistar/ST ラット 40 匹を用いた。左側上顎第一臼歯と第二臼歯の間に矯正用エラスティック（Ormco, California）を挿入する方法（Waldo 法）にて第一臼歯を近心移動させた。ラットを 4 群に分け、実験 1, 3, 5, 7 日目に 4%パラホルムアルデヒド液で灌流し、上顎骨を摘出した。μCT 撮影後、10%EDTA で脱灰し、通法に従い脱灰パラフィン切片を作製し、H-E 染色、TRAP 染色およびヤギ抗マウス sclerostin 抗体（AF1589, R&D System, Minneapolis）を用いた免疫染色を行った。観察部位は上顎第一臼歯近心口蓋根（MPR）と遠心口蓋根（DPR）の間の歯槽骨とし、右側上顎の同部位を比較対象とした。</p> <p>[結果と考察]</p> <p>対照側では、歯根の生理的遠心移動が生じており、DPR 近心歯槽骨表面では骨形成が、MPR 遠心歯槽骨表面では TRAP 陽性破骨細胞による骨吸収が認められた。sclerostin 免疫反応は、MPR-DPR 間の歯槽骨の近遠心的中央深部の骨細胞に陽性反応が認められたが、歯槽骨表面に近い骨細胞には反応が認められなかった。これらの所見より、歯根膜線維による牽引力は、DPR 近心歯槽骨表面の骨芽細胞の骨形成能を刺激するとともに、骨細胞による sclerostin 産生を抑制している可能性が示唆された。一方、骨吸収が生じている MPR 遠心歯槽骨表面では、歯根による圧迫力が骨細胞の sclerostin 産生</p>	

を抑制している可能性が示唆された。一方、骨吸収が生じている MPR 遠心歯槽骨表面では、歯根による圧迫力が骨細胞の sclerostin 産生能を抑制している可能性が考えられた。

実験側では歯根の近心移動が生じていたが、実験 1 日目では、MPR 遠心の歯槽骨表面にのみ TRAP 陽性破骨細胞が認められ、実験 3 日目では DPR 近心の歯槽骨表面と MPR 遠心の歯槽骨表面に TRAP 陽性破骨細胞が認められた。実験 5 日目、7 日目では、対照側とは逆に DPR 近心歯槽骨表面のみ TRAP 陽性破骨細胞を認め、MPR の遠心歯槽骨表面には活発な骨形成が観察された。sclerostin 免疫染色では、実験 1 日目、3 日目において、MPR-DPR 間の歯槽骨中の骨細胞に陽性反応は殆ど認められなかったが、実験 5 日目、7 日目で MPR-DPR 間歯槽骨の頬舌側寄り骨深部の骨細胞に sclerostin 陽性反応が認められた。対照側で認められていた MPR-DPR 間歯槽骨中の sclerostin 陽性反応が、実験 1 日目で消失していることより、矯正力によって加えられたメカニカルストレスは骨細胞の sclerostin 産生能を急速に抑制することが明らかとなった。また、骨細胞がメカニカルストレスを感受して sclerostin 産生を停止する反応は鋭敏であり、骨細胞がメカニカルストレスを感受して早期に反応するセンサー細胞であることが示された。一方、歯槽骨改造現象が進行しエラスティックによる矯正力が減弱してくる実験 5 日目、7 日目で、歯槽骨深部の骨細胞は sclerostin 産生を再開することが示されたが、この現象から、骨細胞が sclerostin 産生を停止あるいは再開するメカニカルストレスの強度には、ある一定の閾値が存在する可能性が示唆された。sclerostin は Wnt/ β -カテニンシグナルを阻害する事で骨形成に対して抑制的に作用するといわれている。しかし、対照側および実験側において、骨吸収面の骨細胞では sclerostin 産生が認められなかったことから、sclerostin が骨形成を抑制することで骨吸収現象に積極的に関与している可能性は低いと思われる。

[結論]

矯正力によって加えられたメカニカルストレスは骨細胞の sclerostin 産生能を急速に抑制することが明らかとなった。また、骨細胞はメカニカルストレスを感受して早期に反応するセンサー細胞であることが示された。骨細胞の sclerostin 産生を停止あるいは開始させるメカニカルストレスの強度には、ある一定の閾値が存在する可能性が示唆された。Wnt/ β -カテニンシグナルを阻害する事で骨形成抑制作用を発揮する sclerostin が、骨吸収現象において積極的に関与している可能性は低いと思われる。