

## 論文の内容の要旨

氏名：菊 田 純

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Jagged1-Notch2 signaling induces root resorption via RANKL and IL-6

(Jagged1-Notch2 シグナルは RANKL と IL-6 を介して歯根吸収を惹起する)

矯正歯科治療は顎口腔機能の改善、審美性の回復など多くのメリットを持つが、その一方でリスクもあり歯の移動において、患者によって程度の差はあるものの、歯根吸収を生じることが知られている。矯正臨床で認められる歯根吸収の多くが歯根表層や歯根尖に局限した小さなもので、最終的にはセメント芽細胞による吸収部位の修復機転が生じる。しかし、歯根が広範に吸収され、歯の動揺をきたし、咀嚼機能に大きな影響を及ぼすことが矯正臨床において稀にある。過去の報告では固定式矯正装置を使用した場合約 5%の患者で根尖より 5mm 以上の歯根吸収が発生する事がわかっている。歯根吸収の原因は様々な報告がなされており、歯根の形態異常、外傷の既往、過度の矯正力などが報告されているが明確な原因は未だ解明されていない。近年、Notch シグナルを含むシグナル伝達が多細胞生物の発生現象において重要な役割をなしており、骨芽細胞・破骨細胞の分化過程でも重要な役割を担っていることが明らかになってきた。さらに、歯根膜細胞において Notch のリガンドである Jagged1 の発現が増加することで、receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL)によって誘導される破骨細胞形成を促進させることが知られており、Notch シグナルが局所の骨吸収に関与している可能性が考えられる。しかしながら、矯正治療における歯の移動や歯根吸収における Notch シグナルの役割は明確になっていない。そこで本研究では、歯根膜細胞における Notch シグナル伝達に着目し、矯正治療中に生じる歯根吸収の発生メカニズムを検討した。

*In vivo* において、5 週齢の Wistar 系ラットを用いて上顎第一臼歯を 50g の強い矯正力で 7 日間近心に牽引し、当該部の切片は HE 染色ならびに、TRAP 抗体、Jagged1 抗体、Notch2 抗体、RANKL 抗体および IL-6 抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。*In vitro* においてはヒト歯根膜細胞 (hPDL cells) に compression force (CF) を作用させ、Jagged1, RANKL および IL-6 の発現を real-time PCR および ELISA 法を用いて検討した。また、破骨・破歯細胞の分化及び活性能を観察するために破骨前駆細胞 (hOCs) に、CF を作用させた hPDL cells の上清を加え TRAP 染色、pit formation assay を行った。同時に RANKL と IL-6 の発現に Notch シグナルが関与しているかを検討するため、Notch シグナルの阻害剤である、 $\gamma$ -セクレターゼ阻害剤 (GSI) にて Notch シグナルを阻害した群および Jagged1 単独の群についても検討を行った。

その結果、*in vivo* において、矯正力を加えたラットの圧迫側歯根表面には吸収窩が認められ、その周囲に TRAP, Jagged1, Notch2, RANKL および IL-6 陽性細胞の増加を認めた。さらに、*in vitro* において、CF を負荷した hPDL cells の Jagged1, RANKL および IL-6 の発現が有意に増加し、Notch シグナル抑制下において、RANKL および IL-6 の発現が有意に減少した。また、破骨細胞培養系においても CF 群および Jagged1 群で TRAP 陽性細胞が増加した。このことから Jagged1 による Notch シグナルは破骨細胞の分化を増強する効果があることが明らかとなった。

以上の結果から、強い矯正力を作用させた歯根膜細胞において、Jagged1 と Notch2 の Notch シグナルを介して RANKL と IL-6 が誘導され、破歯細胞分化を促進することにより歯根吸収を惹起させる可能性が示唆された。