

論文審査の結果の要旨

氏名：杉森 匡

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Micro-osteoperforations がラットの実験的歯の移動に及ぼす影響

審査委員：（主 査） 教授 久山 佳代

（副 査） 教授 葛西 一貴

教授 平塚 浩一

歯科矯正学的歯の移動は、機械的刺激に対し歯周組織の反応によって特徴づけられる生物学的プロセスであり、歯根膜および歯槽骨のリモデリングによってもたらされる現象である。近年、矯正歯科治療における歯の移動によって誘発されるストレスが歯根膜細胞において interleukin (IL) -1α と IL- 1β の増加を引き起こすとの報告や、実験的歯の移動において、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- α : TNF- α), prostaglandin E2, cyclooxygenase2, interferon- γ などの炎症性ケミカルメディエーターの発現が歯根膜組織に観察されたとの報告がある。また TNF- α は骨芽細胞と歯根膜細胞においてアポトーシスを誘発するとの報告があり、免疫と炎症反応を媒介することで重要な役割を果たすことが示唆される。以上のことから歯科矯正学的歯の移動には、炎症性ケミカルメディエーター及びアポトーシス誘発因子が関連していると考えられる。

一方、歯科矯正学の進歩により歯列及び咬合の不正を矯正しようとする成人の患者数が増加している。しかしながら、成人患者は顎骨の成長・発育のコントロールに適切な時期が完了しており、矯正歯科治療は歯槽部内の歯の移動に限局されるため、治療目標の設定が制限される傾向にある。さらに、成人の歯槽骨は成長・発育が完了されていない若年者に比べて厚く、海綿骨が少なく、血液供給が少ない。このため、歯の移動速度が緩慢になり、治療期間が長くなるなどの問題がある。近年、Alikhani らは微小骨穿孔術 (Micro-osteoperforations : MOPs) により矯正歯科治療において歯の移動速度が促進すると報告した。移動歯の歯周組織に適切な炎症を誘導することで、骨のリモデリングが促進される可能性が考えられるが、そのメカニズムについては細胞生物学的、病理組織学的に未だ十分に検討されていない。

そこで本論文の著者は、MOPs が矯正歯科治療における歯の移動に及ぼす影響を解明する研究の一環として、ラットにおける実験的歯の移動時に MOPs を施した時の牽引歯の移動距離の測定と骨微細構造解析を Micro-CT 画像にて行い、また圧迫側歯根膜組織の遺伝子発現変動を DNA microarray 法にて解析した。さらに病理組織学的染色と免疫組織化学染色にて圧迫側歯根膜細胞における炎症性サイトカインと細胞増殖因子、及びアポトーシス誘発因子の発現を観察し、歯の移動速度促進のメカニズムを検討した。

11 週齢の Wistar 系雄性ラット (300 \pm 30 g) を無作為に tooth movement (TM) 群と TM+MOPs 群に分類した。装置の装着および MOPs は、TM 群にはコイルスプリングにて上顎左側第一臼歯を近心へ 10 g の矯正力を負荷した。TM+MOPs 群にはコイルスプリングを装着し、MOPs は牽引歯近心頬側歯槽骨 3 部位を、歯肉を切開、剥離し、ラウンドバーにて、皮質骨 0.25 mm の深さまで切削した。また装着 1, 4, 7, 10, 14 日後に撮像された Micro-CT 画像より、三次元骨梁構造計測ソフトを用いて、牽引歯の移動距離と、歯根周囲の歯槽骨の骨梁体積率 (bone volume / tissue volume ratio : BV/TV, %)、と骨密度 (bone mineral density : BMD, mg/cm³) を計測した。また装置装着 12 時間後、牽引歯の圧迫側歯根膜を採取し、DNA microarray 法にて遺伝子発現の比較を行った。さらに装置装着 1, 4, 7, 10, 14 日後、ラットは灌流固定後、薄切切片を作製し抗 TNF- α 抗体と抗 proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 抗体を用いた免疫組織化学染色と、terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) 法によるアポトーシス細胞検出のための染色を行った。

本研究により、次のような結果を得た。

1. 牽引 14 日後、TM+MOPs 群では TM 群と比較し、移動距離は約 1.4 倍有意に高値であった。
2. TM+MOPs 群の牽引歯の歯根周囲の歯槽骨の BV/TV は TM 群と比較し牽引 1, 7, 10, 14 日後において有意に低値であった。TM+MOPs 群の牽引歯の歯根周囲の歯槽骨の BMD は TM 群と比較し牽引 7,

14日後において有意に低値であった。

3. 牽引12時間後の、圧迫側歯根膜細胞において、TM+MOPs群ではTM群と比較し、23種の細胞周期関連遺伝子発現が2倍以上増加した。
4. 圧迫側歯根膜におけるTNF- α 陽性細胞は、TM+MOPs群では牽引1, 4, 7, 10日後ともTM群と比較し有意に高値であった。PCNA陽性細胞は、TM+MOPs群では牽引1, 4, 7日後ともTM群と比較し有意に高値であった。アポトーシス細胞も、TM+MOPs群ではTM群と比較し牽引1, 7日後とも有意に高値であった。

以上の結果から本論文の著者は、歯の移動時にMOPsを行うことで、圧迫側の歯根膜では炎症反応と細胞周期がさらに活性化され、矯正力による骨リモデリングサイクルが活発になり、移動速度が促進されると結論付けている。

本研究は微小骨穿孔術の矯正治療における歯の移動に及ぼす影響について新たな知見を得たものであり、歯科医学ならびに歯科矯正臨床に大きく寄与し、今後一層の発展が望めるものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成30年2月22日