

## 論文審査の結果の要旨

氏名：後藤 瞳

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：矯正学的歯の移動時に生じる歯根吸収における Wnt5a シグナルの影響について

審査委員：(主査) 教授 平塚 浩一  
(副査) 教授 久山 佳代  
教授 葛西 一貴

矯正学的歯の動きは、多段階の生物学的プロセスによって引き起こされる。これは、歯周靭帯 (PDL) や歯槽骨などの歯周組織における生物学的な反応によって特徴付けられる。歯槽骨のリモデリングでは、PDL 周辺の破骨細胞前駆細胞と骨芽細胞前駆細胞のバランスのとれた活性化が不可欠である。

歯に矯正力が加えられると、歯槽骨は圧迫側で直接吸収される。一方、歯列矯正力が強いと、PDL に過度の圧迫力が生じ、組織の硝子化および局所的虚血が引き起こされ、その後細胞死が引き起こされる。

近年、骨代謝に関わるシグナルとして Wnt シグナル伝達経路に注目が集まっている。Wnt シグナルは 2 つの伝達経路、標準的経路および非標準的経路を有する。標準経路では、Wnt タンパク質は骨形成を活性化させる。非標準経路では、Wnt タンパク質は様々な受容体に結合し、標準経路とは異なる範囲の活性を媒介する。非標準経路を活性化させる因子である Wnt5a が破骨前駆細胞の Ror2 受容体に結合すると、RANK 合成を増加させ、骨芽細胞上の RANKL との結合能を高め、破骨前駆細胞の分化、融合を活性化すると報告されている。

Wnt ファミリーである Wnt5a は骨代謝異常疾患である骨粗鬆症や関節リウマチなどの治療薬開発の標的として研究が進められている。さらに、歯に関連しては、初期発生や形態形成、歯槽骨、ならびに歯根膜を含めた歯周組織の恒常性を維持するうえで重要なシグナルであると考えられている。

矯正学的歯の移動時に生じる問題の一つとして歯根吸収が挙げられる。これは矯正治療中に生じる予測が困難な偶発症の一つであるが、その原因について様々な仮説が提唱されている。患者本人の要因として、アレルギーや慢性喘息などの疾患があること、歯根の形態不良やセメント質の硬さなどがあり、治療の要因として強い矯正力やジグリングの負荷、治療期間の長期化が挙げられるが、未だそのメカニズムは解明されていない。

そこで、矯正学的歯の移動時に生じる Wnt5a シグナルの影響を調べるため、*In vitro* においてヒト歯根膜由来線維芽細胞 (hPDL cells) およびヒトセメント芽細胞様細胞 (HCEM cells) に、弱い compression force (CF) および強い CF を作用させ、Wnt5a の遺伝子発現量を qRT-PCR 法にて検討した。*In Vivo* においては、6 週齢の Wistar 系ラットを用いて歯牙移動モデルを作製し、上顎第一臼歯を弱い矯正力の 10 g 及び強い矯正力の 50 g で 7 日間近心に牽引した。当該部の切片は H.E. 染色ならびに、TRAP 抗体、RANKL 抗体、Wnt5a 抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。さらに RANK 抗体、RANKL 抗体、Wnt5a 抗体及び Ror2 抗体を用いて免疫蛍光二重染色を行った。

その結果、*In vitro* において、強弱 2 種類の CF を負荷した hPDL cells で Wnt5a の遺伝子発現量はどちらも増加傾向を示した。また、弱い CF を負荷した群は、強い CF を負荷した群に比べ遺伝子発現量は高く推移した一方、強い CF を負荷した HCEM cells においては CF 負荷後 6 時間まで Wnt5a の遺伝子発現量の増加を認めた。また、*In vivo* において、H.E. 染色では弱い矯正力を加えたラットの圧迫側歯槽骨表面に吸収窩が認められた一方、強い矯正力を加えたラットでは圧迫側歯根表面に吸収窩が認められた。

免疫組織化学染色において、弱い矯正力を負荷した群では TRAP、RANKL および Wnt5a それぞれの陽性細胞が主に歯槽骨吸収窩に認められた一方、強い矯正力を負荷した群では TRAP、RANKL および Wnt5a それぞれの細胞が主に歯根吸収窩に認められた。免疫蛍光二重染色では RANK-RANKL および Wnt5a-Ror2

に蛍光を示す細胞が、弱い矯正力においては主に歯槽骨吸収窩、強い矯正力においては主に歯根吸収側に認められた。

以上の結果から、矯正学的歯の移動時、圧迫側において弱い力では Wnt5a が歯根膜線維芽細胞から発現し、破骨前駆細胞の RANK 発現を促進することで、歯槽骨周囲の破骨細胞が増加し骨吸収が促進する一方、強い力では Wnt5a がセメント芽細胞で発現し、破骨前駆細胞の RANK 発現の促進を介して、歯根周囲の破骨細胞を増加することで歯根吸収が起こる可能性が示唆された。

本研究は、矯正歯科治療における歯根吸収のメカニズム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31年2月21日