

## 論文審査の結果の要旨

氏名：岩 根 健 大

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名： Notch signaling response to heavy compression force induces orthodontic root resorption via RANKL and IL-6 from cementoblasts

（セメント芽細胞の Notch シグナルは heavy compression force により RANKL, IL-6 発現を介して歯根吸収を引き起こす）

審査委員：（主 査） 教授 吉垣 純子

（副 査） 教授 葛西 一貴

教授 久山 佳代

矯正歯科治療は、審美的歯列と機能的咬合を得ることを目的とするが、偶発症の一つとして歯根吸収が存在する。矯正臨床で認められる歯根吸収の多くは歯根表層や歯根尖に局限した小さなものであるが、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起き、临床上問題となることは無い。しかし、歯根が広範囲に吸収され、歯の動揺をきたし、歯の機能と安全性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。このことから、歯根吸収は矯正歯科治療中に生じる深刻な偶発症の一つであると考えられる。歯根吸収の発現には多因子が関与しているとされている。矯正歯科治療上の危険因子として、治療の長期化、強い矯正力、歯の移動量などが指摘されている。患者自身の危険因子として、遺伝的要因、歯根形態の異常、歯の外傷の既往、アレルギーなども原因とされているが、明確な原因は未だに解明されていない。近年、ヒト歯根膜細胞の Notch シグナルが receptor activator of NF-kappa $\beta$  ligand (RANKL) および Interleukin (IL) -6 の発現を介して歯根吸収を引き起こすことや、セメント芽細胞のアポトーシスは、RANKL 発現を介して歯根吸収を悪化させる可能性があることが報告されている。そこで本論文の著者は、セメント芽細胞における Notch シグナルに焦点をあて、compression force (CF) を加えた際の Notch2, Jagged1, RANKL および IL-6 の発現を調べ、矯正治療中に生じる歯根吸収発生メカニズムについて検討した。

*In vivo* では6週齢の Wistar 系ラットを用いて 10g の至適矯正力および 50g の強い矯正力の異なる矯正力で、実験的歯牙移動を7日間行った際の H.E.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* ではヒトセメント芽細胞様細胞 (HCEM) において Jagged1, Notch2, RANKL および IL-6 の発現における CF の影響を real-time PCR を用いて検討した。さらに RANKL, 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  $\gamma$ -セレクトラーゼ阻害剤 (GSI) にて Notch シグナルを阻害した群に CF を適用し、RANKL, IL-6 の発現を調べた。

*In vivo* では、強い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 陽性の破歯細胞を認め、破歯細胞周囲に Jagged1, Notch2, RANKL および IL-6 陽性細胞の増加を認めた。また、至適矯正力を加えたラットでは歯根セメント質にはほとんど変化は認められなかったが、歯槽骨表面には吸収窩が認められ、その周囲に TRAP 陽性の破骨細胞の増加を認め、破骨細胞周囲に Jagged1, Notch2, RANKL および IL-6 の陽性細胞の増加を認めた。*In vitro* では、HCEM において Jagged1, Notch2, RANKL および IL-6 の発現は至適圧迫力よりも強い圧迫力で有意に増加した。さらに GSI を使用した Notch シグナル抑制下では RANKL および IL-6 の発現は減少した。

以上の結果から、本論文の著者はセメント芽細胞に強い矯正力を加えた際に、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悪化させる可能性を示した。

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

令和2年2月20日