

論文審査の結果の要旨

氏名：堀籠 百合恵

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Vibration 刺激が歯科矯正学的歯の移動に及ぼす影響

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

歯科矯正学の進歩ならびに外科的矯正治療の普及により、歯列や顎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。矯正歯科治療は、審美性、口腔機能の改善および心理障害を改善することで、歯列不正の患者の生活の質を向上させることができる。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、矯正歯科治療単独では歯槽内部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がある。さらに、成人の歯槽骨は若年者に比べて厚く、海綿骨が少なく、血液供給量が少ない。このため、歯の移動速度が緩慢になり、治療期間が長期化するなどの問題がある。矯正装置を長期に渡り装着することで齶蝕や歯周疾患のリスクも高くなり、治療中には痛みや不快感も感じる。歯科矯正学的歯の移動速度を促進し、治療期間の短縮が可能であれば、患者の不快感だけでなく、矯正歯科治療により引き起こされる、歯や歯周組織の疾患を軽減することができる。

歯科矯正学的歯の移動は、歯根膜 (periodontal ligament : PDL) , 歯肉, 歯槽骨の改造現象によってもたらされる。これらの組織は咬合力によって引き起こされる荷重 (compression force : CF) という環境に常にさらされている。しかし、歯科矯正学的歯の移動は生理的歯の移動や萌出現象とは異なり、負荷した力の方向で PDL の反応により、歯槽骨の中を移動していく。PDL および歯槽骨は、歯冠に加えられた矯正力による抵抗中心を軸とした回転運動によって圧迫側と牽引側に分けられる。PDL は、圧迫と伸展を繰り返しつつその厚みを保ち、矯正歯科治療中の歯周組織の恒常性の維持に重要な役割を担っている。

Alikhani らは矯正歯科治療時に、歯に持続的な微振動 (vibration : VB) 刺激を与えることにより炎症性サイトカイン発現の増強を介し破骨細胞形成が活発になり、骨密度 (BMD) を減少させ、歯の移動速度が促進すると報告した。VB 刺激は、矯正歯科治療と組み合わせて適用できる非侵襲的な方法のひとつとして近年注目されているが、その生化学的なメカニズムについては十分に解明されていない。歯の移動速度を促進させる他の方法として微小骨穿孔術 (micro-osteoperforations : MOPs) が報告されている。Sugimori らは、MOPs が PDL において、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor (TNF)- α の発現を誘導し、増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen : PCNA) の増加およびアポトーシスの活性化を介し歯科矯正学的歯の移動速度を促進することを報告した。

本研究は、矯正治療中の VB 刺激が MOPs 同様、PDL において TNF- α の発現と増加、および細胞増殖とアポトーシスの活性化を介し、歯科矯正学的歯の移動速度を促進させると仮説し、*in vivo* においてラットの実験的歯の移動時に VB 刺激を施し、牽引歯の移動距離の測定と BMD の解析を行い、さらに圧迫側 PDL において病理組織染色にて形態観察と、免疫組織化学的染色にて炎症性サイトカインと増殖細胞核抗原、およびアポトーシス細胞の発現を検討した。また、*in vitro* においては CF を負荷したヒト PDL (hPDL) 細胞に VB 刺激を与え、TNF- α 、PCNA および caspase 3 の遺伝子発現を quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) 法にて検討した。

11 週齢の Wistar 系雄性ラット (300 \pm 30g) を無作為に tooth movement (TM) 時に VB 刺激を施した TM + VB 群と、VB 刺激を施さないコントロール群 (TM 群) に分類した。両群ともに、上顎左側第一臼歯をコイルスプリングにて 10 g の矯正力で近心方向へ牽引した。TM + VB 群にはコイルスプリンを装着し、さらに VB 刺激を上顎左側第一臼歯の咬合面に対して垂直方向から 60 Hz, 10 m/s² で 8 分間、牽引直後、および牽引 1, 4, 7, 10, 14, 17, 21 日後に作用した。牽引開始 1, 4, 7, 10, 14, 21 日後に micro-computed tomography (μ -CT) 画

像より、牽引歯の移動距離と、三次元骨梁構造計測ソフトを用いて、歯根周囲の歯槽骨のBMDを計測した。さらに牽引装置装着1, 4, 7, 10, 14, 17, 21日後、ラットを灌流固定し、薄切切片を作成し、抗TNF- α 抗体と抗PCNA抗体を用いた免疫組織化学的染色と、アポトーシス検出のためTUNEL染色を行った。また*in vitro*において、抜去した小白歯よりPDL (n = 6) を採取し、hPDL細胞を分離培養し、継代した。歯科矯正学的歯の移動時の至適矯正力圧迫側条件を再現するために1.0 g/cm² compression force (CF) を作用させたCF群と、CFに加え、VB刺激を与えたCF + VB群に分類した。VB刺激は、加速度0.3 g、周波数60 Hzの振動を20分間、CFの負荷と同時に与えた。また、CFを負荷せずカバーガラスのみ乗せたものを対照群 (control群) とした。CF群、CF + VB群およびcontrol群の各群を0, 1, 3, 6, 9, 12, 24時間インキュベーション後に細胞を回収し、全RNA抽出・逆転写後、qRT-PCRにてTNF- α 、PCNAおよびアポトーシス関連因子caspase 3の遺伝子発現を検討した。

その結果、以下の結論を得た。

1. 歯の移動距離はいずれの計測日においても大きい傾向にあり、牽引17日および21日後にTM + VB群はTM群と比較して有意差を認めた。
2. 牽引歯の歯根周囲の歯槽骨のBMDにおいてTM + VB群はTM群と比較し、いずれの計測日においても低い傾向にあり、牽引10日後に有意差を認めた。
3. 圧迫側PDLにおけるTNF- α 陽性細胞は、TM + VB群は、TM群に比べ10日以降に有意に高値であり、21日目まで増加傾向を示した。PCNA陽性細胞は、TM + VB群は、TM群と比較し牽引14日以降に有意に高値であり、21日後まで増加傾向を示した。アポトーシス陽性細胞では、TM + VB群およびTM群共に時間依存的に増加したが、TM + VB群は、TM群と比較し17日以降に有意に高値であった。
4. CFを負荷したhPDL細胞において、TNF- α 遺伝子発現量は、CF + VB群ではCF群と比較し、CFおよびVB刺激後1, 6, 9ならびに12時間で有意に高値であった。PCNAの遺伝子発現量は、CF + VB群ではCF群と比較し、6, 9ならびに12時間後に有意に高値であった。Caspase3の遺伝子発現は、CF + VB群ではCF群と比較し、6, 9, 12ならびに24時間後に有意に高値であった。

以上の結果から本論文の著者は、歯科矯正学的歯の移動時におけるVB刺激は、PDLにおける炎症反応を増強させ、アポトーシスと細胞増殖を共に亢進することで細胞のターンオーバーを活発化させ、歯の移動距離を増大させた。従って、VB刺激を歯科矯正装置と併用することで矯正歯科治療の期間を短縮する可能性がある」と結論付けている。

本研究は持続的な微振動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

令和2年2月20日