

## 論文の内容の要旨

氏名：高木 豪馬

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Effect of jiggling force on Notch and Wnt signaling during pathways experimental tooth movement in rat  
(ラットの実験的歯牙移動におけるジグリングが Notch シグナルと Wnt シグナル伝達に及ぼす影響について)

矯正歯科治療中に生じる歯根吸収は、矯正歯科治療における偶発症の 1 つである。歯根吸収の発生には多因子が関与しているとされており、その 1 つに歯の移動様式がある。矯正治療中に多方向からの力の負荷により歯が一定期間に往復運動するジグリングは歯根吸収と関連があると考えられている。当講座の疋田らは至適矯正力によるジグリング自体が一方向からの強い矯正力と比較して歯根吸収を増悪させることから至適矯正力によるジグリング力自体が歯根級吸収の発生に関与している可能性があると考えられるが明確な原因は未だ解明されていない。一方、当講座では兼ねてから歯根吸収と Notch シグナル、Wnt シグナルの関係について着目しており、Notch シグナルがヒト歯根歯根膜細胞において、*RANKL* や *IL-6* 等の歯根吸収に関連する炎症性サイトカインの発現を制御すること、Wnt シグナルが破骨細胞の形成に関与することを報告している。しかしながら至適矯正力でも歯根吸収が生じるジグリング力とこれらのシグナル伝達との関連性については不明である。

以上のことから、本研究の目的は歯根吸収の発現機構の解明および歯根吸収発生の抑制について検討するため、至適矯正力によるジグリングを負荷した際の Notch シグナルおよび Wnt シグナル伝達との比較検討を行い、歯根吸収発現における歯根膜細胞内シグナル機構の関連性を明らかにすることである。

本研究では 8 週齢の雄性的 Wistar 系ラットを実験に使用した。装置は疋田らの方法に従い 0.012inch のステンレススチール線を使用し作製した。装置は前歯部にレジンにて、上顎第一臼歯は結紮にて固定した。硝子様変性の起こらない至適矯正力である 10g の矯正力で上顎第一臼歯を、口蓋側または頬側に負荷することで歯の移動を行った。ラットは、装置を装着しないコントロール群、10g の圧縮力を加えた至適矯正力 (OF) 群、エリア I (上顎左側第一臼歯の遠心口蓋根を観察した。口蓋側頂から 300  $\mu$ m 根尖側) は 7 日目に 10g の圧縮力、14 日目に 10 g の張力、21 日目に 10 g の圧縮力、エリア II (根間中隔歯槽頂の根尖側 150  $\mu$ m から 300  $\mu$ m 根尖側) は 7 日目、21 日目に 10 g の引張力、21 日目に 10 g の圧迫力を加えたジグリングフォース (JF) 群 の 3 群に無作為に分類した。装置による歯の移動後、前頭方向に厚さ 4  $\mu$ m で連続的に薄切し、切片作成後、通法に従いヘマトキシリンおよびエオジン染色、*Jagged1*, *Wnt5a*, *tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)* の免疫組織化学染色を行った。

そして、実験的歯牙移動後のラットの上顎左側第一臼歯の歯周組織歯周組織から total RNA を抽出し Real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) を行った。

ヘマトキシリンおよびエオジン染色では、ジグリングにより 14 日目のエリア II と 21 日目のエリア I、II で歯根表面に吸収窩が認められ、*Jagged1* と *Wnt5a* の免疫組織化学染色では 14、21 日目のエリア I、II に多くの陽性細胞が認められた。陽性細胞数では、21 日目では OF 群よりも JF 群に多く、エリア間では *Jagged1* はエリア I に多く認められたが *Wnt5a* ではエリア間の有意差はなかった。qRT-PCR の結果は、21 日目では OF 群よりも JF 群に *Jagged1*, *Wnt5a* の遺伝子の発現量は多く、エリア間では *IL-6*, *RANKL*, *Jagged1* はエリア I の遺伝子発現量のほうが多かった。*Wnt5a* はエリア間の有意差はなかった。

以上の結果から、ジグリング力が Notch および Wnt シグナルを活性化することにより *RANKL* と *IL-6* の発現を誘導し、歯根吸収の発現に関与している可能性が示唆された。