

論文審査の結果の要旨

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 pathways during 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)

審査委員：(主査) 教授 平塚 浩一

(副査) 教授 小方 頼昌

教授 久山 佳代

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。先行研究では、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ジグリング自体が歯根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 週齢の雄性の Wistar 系ラットを実験に使用した。装置は正田らの方法に従い 0.012 inch 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 の持続的な圧縮力を加えた至適矯正力 (OF) 群、7 日ごとに矯正力の方向を変更し矯正力を加えたジグリング力 (JF) 群の 3 群に無作為に分類した。観察エリアは上顎左側第一臼歯遠心口蓋根を観察した。口蓋側の歯槽骨頂から高さ 300 μ m、横幅 225 μ m をエリア I と根間中隔歯槽頂の根尖側 150 μ m から 300 μ m 根尖側と横幅 225 μ m をエリア II とし、観察を行った。装置による歯の移動後、前頭方向に厚さ 4 μ m で連続的に薄切し、切片作製後、通法に従いヘマトキシリン・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 Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) を行った。

ヘマトキシリン・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。陽性細胞数は、21 日目では OF 群よりも JF 群に多く、エリア間の比較では 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。qPCR 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、エリア間の比較では *IL-6*,

RANKL, *Jagged1* はエリア I のほうが多かった。 *Wnt5a* の発現量はエリア間の有意差はなかった。

本研究は、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破歯細胞の分化・融合を促進し、歯根吸収の発現に関与している可能性が示唆されたものであり、本知見は、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 4年 2月 24日