

氏名(本籍) : 坂本 麻由里(京都府)

学位の種類 : 博士(歯学) 学位記番号 : 歯博第846号

学位授与年月日 : 2019年3月27日 学位授与の要件 : 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科(博士課程)歯科学専攻

学位論文題目 : 振動刺激が破骨細胞形成に及ぼす影響に関する研究

論文審査委員 : (主査)教授 若森 実
教授 福本 敏 教授 溝口 到

論文内容要旨

矯正歯科治療では、歯に矯正力を負荷した際に、圧迫側における骨吸収と牽引側における骨形成によって骨リモデリングが生じ歯が移動するため、動的治療の終了までに数年間を要する。治療期間中は矯正装置を装着しているため、患者の口腔衛生環境は悪化しやすく、治療期間の長期化によってう蝕や歯周病のリスクが高まり、歯根吸収などの副作用や患者の負担も増大する。そのため、治療期間の短縮は非常に重要である。近年、矯正歯科治療中の歯の移動を促進させる方法として、振動刺激の応用が検討されている。ラットを用いて矯正力に振動力を負荷した研究では、歯根周囲だけでなく歯槽骨内部において破骨細胞による骨吸収が亢進されることで歯の移動が促進することが示され、振動刺激の歯の移動促進に対する有効性が報告された。しかしながら、振動刺激による歯の移動促進効果のメカニズムについては不明である。そこで本研究では、破骨細胞前駆細胞様細胞株 RAW264.7 cell と骨細胞様細胞株 MLO-Y4 cell に振動刺激を負荷し、破骨細胞形成に対する振動刺激の影響を *in vitro* において検討した。さらに、転写因子である nuclear factor-kappa B (NF- κ B) が骨芽細胞において機械的刺激により活性化されることや、骨細胞が骨リモデリングにおける RANKL の主な産生細胞であることが報告されていることから、ラット実験的歯の移動モデルに振動刺激を負荷し、骨細胞における NF- κ B の活性および RANKL の発現を *in vivo* でも検討した。その結果、*in vitro* 実験では、振動刺激の負荷により、RAW264.7 cell の細胞増殖が培養3日目まで有意に促進した。一方、細胞分化については、RAW264.7 cell に振動刺激を負荷し培養5日目まで観察したが、対照群と振動刺激負荷群で有意な変化は認められなかった。MLO-Y4 cell に振動刺激を負荷した実験では、対照群と比較して振動刺激負荷群で p-I κ B のタンパク発現量が振動刺激負荷後15分で有意に増加し、その後減少した。MLO-Y4 cell の RANKL 発現では、振動刺激負荷後30分において、対照群と比較して振動刺激負荷群で RANKL mRNA の発現が有意に上昇した。*in vivo* 実験

では、実験的歯の移動および振動刺激負荷後 1, 3, 6 時間において、対照群と比較して歯の移動および振動刺激負荷群で、骨細胞における NF- κ B の核内移行が有意に増加した。さらに、歯槽骨内部の骨細胞における RANKL 発現は、振動刺激負荷後 6 時間で、対照群と比較して歯の移動および振動刺激負荷群で有意に亢進した。振動刺激を負荷した MLO-Y4 cell と RAW264.7 cell の共培養実験では、対照群と比較して振動刺激負荷群で共培養 6 日目における TRAP 陽性多核細胞数が有意に増加した。以上のことから、振動刺激は、骨細胞において NF- κ B を活性化させ、RANKL 発現が亢進し、破骨細胞形成を促進する可能性が示唆された。

審査結果要旨

矯正歯科治療では、歯への矯正力の負荷によって生じる緩徐な骨リモデリングに伴い歯が移動するため、動的治療の終了までに数年間を要する。矯正歯科治療の治療期間の短縮は非常に重要な課題である。近年、矯正歯科治療中の歯の移動を促進させる方法として、振動刺激の矯正歯科治療への応用が提唱されている。ラットに矯正力と振動力を負荷することにより、歯根周囲だけでなく歯槽骨内部において破骨細胞による骨吸収が亢進されることで歯の移動が促進されることが示された。しかし、振動刺激による歯の移動促進メカニズムについては不明であった。

本研究では、破骨細胞前駆細胞様細胞株 RAW264.7 細胞と骨細胞様細胞株 MLO-Y4 細胞に振動刺激を与える *in vitro* の実験と、歯の移動と振動刺激を負荷し骨細胞における転写因子である nuclear factor-kappa B(NF- κ B) の核内移行と RANKL の発現を検討する *in vivo* の実験を行った。

In vitro の実験では、振動刺激の負荷により RAW264.7 細胞の増殖が培養 3 日目で有意に促進したが、細胞分化については振動刺激負荷群で有意な変化は認められなかった。MLO-Y4 細胞では、対照群と比較して振動刺激負荷群で phospho-Inhibitor κ B(p-I κ B) のタンパク発現量が振動刺激負荷後 15 分で有意に増加し、その後減少した。MLO-Y4 細胞の RANKL 発現では、振動刺激負荷後 30 分において、対照群と比較して振動刺激負荷群で mRNA 発現が有意に上昇した。*In vivo* の実験では、実験的歯の移動および振動刺激負荷後 1, 3, 6 時間において、対照群と比較して矯正力 + 振動力負荷群で、骨細胞における NF- κ B の核内移行が有意に増加した。さらに、歯槽骨内部の骨細胞における RANKL 発現は、振動刺激負荷後 6 時間で、対照群と比較して矯正力 + 振動力負荷群で有意に亢進した。振動刺激を負荷した MLO-Y4 細胞と RAW264.7 細胞の共培養実験では、対照群と比較して振動刺激負荷群で共培養 6 日目における TRAP 陽性多核細胞数が有意に増加した。

以上の結果から、矯正歯科治療時の振動刺激は骨細胞において NF- κ B を活性化させ、RANKL 発現が亢進し、破骨細胞形成を促進することが明らかになった。本研究では、振動刺激によって歯の移動が促進されることを *in vitro* と *in vivo* の実験系を駆使して検証しており、本論文は矯正歯科学の発展に大きな寄与があると判断される。よって本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと認める。