

氏名(本籍) : <sup>おお</sup> <sup>ほり</sup> <sup>ふみ</sup> <sup>とし</sup> 大堀文俊(宮城県)

学位の種類 : 博士(歯学) 学位記番号 : 歯博第922号

学位授与年月日 : 令和3年3月25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 : Effect of osteocyte-related factors on osteoclastogenesis during orthodontic tooth movement  
(矯正学的歯の移動時の骨細胞関連因子の破骨細胞形成に対する影響)

論文審査委員 : (主査) 教授 市川博之  
教授 笹野泰之 教授 溝口 到

## 論文内容要旨

骨細胞は骨基質中に存在し、多数の突起によって細胞間ネットワークを構築している。破骨細胞形成を誘導している細胞は長年、骨芽細胞であると考えられていたが、骨細胞がRANKLを発現し、破骨細胞形成を誘導することが報告された。また、矯正学的歯の移動の際に発現するTNF- $\alpha$ が破骨細胞形成に重要な役割を果たしていることが明らかになっている。しかしながら、矯正学的歯の移動時の破骨細胞形成における骨細胞の役割は明らかになっていないのが現状である。本研究では、骨細胞関連因子のTNF- $\alpha$ による破骨細胞形成への影響および矯正学的歯の移動時の破骨細胞形成への影響の解明を目的とした。

まず、矯正学的歯の移動時に骨細胞が分泌するスクレロステチンの破骨細胞形成への影響を検討した。骨細胞が蛍光するDmp1-Topazマウスより単離した骨細胞にTNF- $\alpha$ を加えて培養すると、スクレロステチンをコードする遺伝子であるSOST mRNAの発現が増加することを確認した。また、骨細胞をスクレロステチンと培養するとRANKL mRNAの発現が増加した。さらに、スクレロステチンを加えて骨細胞と破骨細胞前駆細胞とで共培養を行うと、破骨細胞形成が増加した。また、TNF- $\alpha$ をマウス頭蓋部皮下へ注射すると、スクレロステチン陽性骨細胞の割合が増加することがわかった。次に、TNF受容体欠損マウスでNi-Tiクロードコイルスプリングを使用して上顎左側第一臼歯の近心移動を行なった。上顎左側第一臼歯圧迫側の歯槽骨において、スクレロステチン陽性骨細胞の割合が減少することを見出した。これらの結果より、矯正学的歯の移動において発現するTNF- $\alpha$ は骨細胞のスクレロステチン発現を増強することで破骨細胞形成を誘導し、歯の移動を制御していることが示唆された。

次に、IL-33によるTNF- $\alpha$ 依存性の破骨細胞形成への影響について調べた。IL-33は細胞死が起こると放出される因子であり、矯正学的歯の移動時には骨細胞が細胞死を起こす。破骨細胞前駆細胞にTNF- $\alpha$ とIL-33を加えて培養すると破骨細胞形成が抑制され、TNF- $\alpha$ とIL-33をマウス頭蓋部皮下へ注射

すると破骨細胞形成および骨吸収が抑制された。また、IL-33はI $\kappa$ Bのリン酸化およびNF- $\kappa$ Bの核内移行を阻害することがわかった。さらに、マウスの矯正学的歯の移動時にIL-33を歯肉に注射すると、破骨細胞形成が抑制され、歯の移動量が減少した。これらの結果から、IL-33はTNF- $\alpha$ による破骨細胞形成を抑制することが示唆された。IL-33は矯正学的歯の移動時に細胞死を起こした骨細胞から放出され、圧迫側に発現するTNF- $\alpha$ による過度の炎症を抑えていると推測される。

これらのことから、骨細胞関連因子は破骨細胞形成に促進的に働く因子もあり、抑制的に働く因子もあることがわかった。

## 審査結果要旨

本研究は、骨細胞関連因子のTNF- $\alpha$ による破骨細胞形成への影響および矯正学的歯の移動時の破骨細胞形成への影響の解明を目的として2つの実験系により行われている。

第1の実験系では以下のことが明らかとなっている。①骨細胞にTNF- $\alpha$ を加えて培養すると、スクレロスチンをコードする遺伝子であるSOST mRNAの発現が増加する。②骨細胞をスクレロスチンと培養するとRANKL mRNAの発現が増加する。スクレロスチンを加えて骨細胞と破骨細胞前駆細胞とで共培養を行うと、破骨細胞形成が増加する。④TNF- $\alpha$ をマウス頭蓋部皮下へ注射すると、スクレロスチン陽性骨細胞の割合が増加する。⑤TNF受容体欠損マウスにおける上顎左側第一臼歯の近心移動により同歯圧迫側の歯槽骨において、スクレロスチン陽性骨細胞の割合が減少する。これらの結果より、矯正学的歯の移動において発現するTNF- $\alpha$ は骨細胞のスクレロスチン発現を増強することで破骨細胞形成を誘導し、歯の移動を制御していることが示唆されている。

第2の実験系では以下のことが明らかとなっている。①破骨細胞前駆細胞にTNF- $\alpha$ とIL-33を加えて培養すると破骨細胞形成が抑制され、TNF- $\alpha$ とIL-33をマウス頭蓋部皮下へ注射すると破骨細胞形成および骨吸収が抑制される。②IL-33はI $\kappa$ Bのリン酸化およびNF- $\kappa$ Bの核内移行を阻害する。③マウスの矯正学的歯の移動時にIL-33を歯肉に注射すると、破骨細胞形成が抑制され、歯の移動量が減少する。これらの結果から、IL-33はTNF- $\alpha$ による破骨細胞形成を抑制することが示唆され、IL-33は矯正学的歯の移動時に細胞死を起こした骨細胞から放出され、圧迫側に発現するTNF- $\alpha$ による過度の炎症を抑えていると推測している。

これら2つの実験系から骨細胞関連因子には破骨細胞形成に促進的に働くものと抑制的に働くものがあることを明らかにしている。

以上のことから、本論文は、矯正学的歯の移動時における破骨細胞形成に関する理解を大きく前進させるものと評価でき、基礎的・臨床的にも大きな意義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。