

氏名（本籍）	ち ば み れい 千 葉 美 麗
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	歯 博 第 9 8 号
学位授与年月	平 成 3 年 3 月 2 8 日
学位授与の要件	学位規則第 5 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）歯学臨床系
学位論文題目	Mechanical stress による骨改造機構に関する研究 一圧迫力を負荷した新生ラット培養長管骨における破骨細胞の分化誘導について一

（主査）

論文審査委員	教授 三 谷 英 夫	教授 熊 谷 勝 男
		教授 加賀山 学

## 論文内容要旨

骨は剛性と弾性の両者を兼ね備えた合理的な組織であり、生体に生じる多様な mechanical stress (機械的応用) に順応した力学的な骨格単位を構成し、重力・筋力・組織圧のバランスの中に位置している。歯科矯正臨床においては、この骨のダイナミックな特性を利用して歯の移動や顎顔面複合体の成長のコントロールを行っているが、細胞レベルでの骨改造のメカニズムについては未だ不明な点が多い。特に生理的な骨の成長と骨改造現象に伴う局所的骨改造の場において、主役となる破骨細胞・骨芽細胞およびそれらの前駆細胞が、mechanical stress に対して示す反応と、これらの細胞間制御機構に関する知見は少ない。

そこで本研究では、新生ラット培養長管骨の骨幹部に約 30 gf の持続的な圧迫力を負荷し、その部位での破骨細胞の分化誘導における各種のサイトカインの関連性および骨髄細胞と骨芽細胞の役割とそれらの相互作用について in vitro で検討し、mechanical stress による生理的骨吸収の場での破骨細胞の分化誘導のメカニズムの解明を試みた。

その結果、以下の知見が得られた。

- 1) 圧迫力負荷部位では、培養 3 日目に骨梁の圧ぺい、骨髄腔に密な骨髄細胞の分布、骨梁に沿った Mo-M $\phi$  系細胞の集積が観察され、続いて培養 5 日目に破骨細胞数の増加が特異的に認められた。
- 2) 培養時に tumor necrosis factor  $\alpha$  (rTNF $\alpha$ ) を添加すると骨髄腔全体で破骨細胞数の増加が認められたが、圧迫力との相乗作用はなかった。また、抗 TNF 抗体を添加しても圧迫力負荷部位での特異的な破骨細胞数の増加は制御されなかった。
- 3) Interleukin-1 $\beta$  (rIL-1 $\beta$ ) および prostaglandin E $_2$  (PGE $_2$ ) を添加すると、圧迫力負荷部位での破骨細胞数の増加がある程度認められた。また、indomethacin を添加すると圧迫力負荷部位での特異的な破骨細胞数の増加がある程度制御された。
- 4) 新生ラット頭蓋冠由来骨芽細胞と長管骨との co-culture により、圧迫力負荷部位での破骨細胞数の増加は明らかに制御された。
- 5) 骨芽細胞の alkaline phosphatase (ALPase) 活性は、新生ラット長管骨の骨髄細胞との co-culture により明らかに制御された。

以上の知見より、mechanical stress による破骨細胞の分化誘導のメカニズムは炎症や腫瘍による病的な骨吸収とは異なり、骨髄細胞と骨芽細胞との相互作用により産生される液性因子により制御されていると推察された。また、破骨細胞の分化誘導には Mo-M $\phi$  系細胞が関与し、かつ液性因子として IL-1 $\beta$  と PGE $_2$  がある程度関与していることが示唆された。

## 審 査 結 果 要 旨

人為的な歯の移動や顎骨の成長制御は外的な mechanical stress を適用して行うが、mechanical stress を適用した場合にみられる骨改造のメカニズムには未だ不明な点が多い。とくに、骨改造の場において主体的な役割を果たす破骨細胞、骨芽細胞およびそれらの前駆細胞の mechanical stress に対する反応と、これらの細胞間の相互作用を明らかにすることは最も重要な研究項目として注目されている。

以上の観点から本研究では、生理的な骨成長と骨改造現象に伴う局所的の骨形成と骨吸収に、生体の様々な細胞や因子がどのように関わるのか、特に骨芽細胞や破骨細胞は mechanical stress に対して相互にどのような影響を及ぼしあうのかを解明するために、持続的な圧迫力を加えた場合の骨吸収機構における各種サイトカインの関連性およびそれと骨芽細胞との相互作用について、in vitro で検討した。

実験は新生ラット培養長管骨の骨幹部に持続的な圧迫力を加え、その部位での破骨細胞の分化誘導における骨髄細胞と骨芽細胞の役割および相互作用を組織細胞学的に検討している。まず培養下において圧迫力負荷後にみられる組織構造の変化を観察し、次いで TNF (tumor necrosis factor) および抗 TNF 抗体と圧迫力との関係について検討し、その結果から、単球・マクロファージ系の細胞が圧迫力による破骨細胞の分化誘導に重要な位置を占めていること、さらに TNF を介する系は圧迫力による骨吸収機構には大きな関わりがないことを明らかにした。またインターロイキン 1 $\beta$  およびプロスタグランジン E<sub>2</sub> と破骨細胞の分化誘導の関わりを検討し、その結果から、圧迫力による破骨細胞の分化誘導には一般的な炎症や腫瘍などの病的骨吸収にみられる免疫系が関与するものではないことを明らかにした。さらに新生ラット頭蓋冠由来骨芽細胞と長管骨の co-culture により、圧迫力による骨改造機構においては、骨芽細胞には骨吸収制御機構を有することを示唆し、また骨芽細胞の ALPase 活性は骨髄細胞との co-culture により変化することから、圧迫力による骨改造機構においては骨髄細胞に骨形成制御機構が存在することを示唆している。

以上の実験結果から、本研究は生体の mechanical stress による局所的な骨改造機構においては、その部位での骨芽細胞と骨髄細胞が重要な役割を果たし、両者の細胞数比率の変化もしくは分化段階の変化によって、骨形成または骨吸収に変換するサイトカインが相互に産生されることにより、骨改造が行われるものと推論している。

以上、本研究は骨吸収機構の解明に資するところが大きく、特に矯正治療における mechanical stress と骨改造機構を細胞レベルで解明することに大きな手がかりを与えたものとして高く評価でき、よって歯学博士の学位授与に値するものと認める。