

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	吉廻 守
論文審査 委員氏名	主査	後藤 滋巳	
	副査	戸苅 彰史 前田 初彦 宮澤 健	
論文題名	若年性骨ペーজেット病の病態に類似する OPG Knockout mice (OPG KO mice)の全身的な 骨構造、機械的強度の検討		

インターネットの利用による公表用

矯正歯科治療は、成長発育が盛んな混合歯列期より治療を開始することが多く、この時期は骨格的な改善が期待できる時期であることから、器械的な力や装置から発生するメカニカルストレスを利用し、顎骨の骨代謝を促進あるいは抑制させて成長のコントロールを行っている。上顎は、骨吸収と骨添加を繰り返し、さらに縫合性成長により成長し、下顎は、骨膜性成長と歯槽性成長、および下顎頭における軟骨内骨化により成長する。一般的に、成長における骨化には成長機序から、大きく分けて軟骨内骨化と膜性骨化の2つに大別される。膜性骨化とは、軟骨を経由することなく未分化間葉系細胞が直接骨芽細胞に分化して骨組織を形成し、軟骨内骨化は、未分化間葉系細胞が軟骨細胞へ分化し、軟骨組織が形成され、その軟骨が骨組織に置換される。このように、顎顔面骨は、膜性骨化と軟骨内骨化が複雑に混在して成長する。

OPG 遺伝子欠損マウス (OPG KO マウス) は、出生時には正常だが、成長に伴い破骨細胞活性が亢進していき、成長後の OPG KO マウスは Wild type マウス (WT マウス) と比較し、骨量が疎で骨密度が低く重篤な高回転型骨粗鬆症を呈している。また、OPG KO マウスの所見は、ヒトにおける若年性骨ペーজেット病の所見と極めて類似していると報告されている。

そこで、本研究は、OPG KO マウスを用い、マイクロ CT を用いた骨構造解析、力学的解析、組織学的解析、血液生化学的解析を行うことにより、全身的な骨構造、機械的強度の比較、検討を行い、OPG 遺伝子が欠損すること

で軟骨内骨化と膜性骨化にどのような影響を及ぼすかを精査することを目的としている。さらに、これらのことから、若年性骨ペーজেット病の病態の解明にもつながると述べている。

結果を以下に示す。

1. OPG KO マウスと WT マウスの軟骨内骨化を経る腰椎について

- 1) 腰椎では、OPG KO マウスは WT マウスと比較し、著しい骨梁の喪失を認めた。
- 2) 腰椎では、OPG KO マウスは WT マウスと比較し、力学的性質において脆弱であった。
- 3) 腰椎では、OPG KO マウスは WT マウスと比較し、破骨細胞数が著しく多かった。

2. OPG KO マウスと WT マウスの膜性骨化を経る大腿骨について

- 1) 大腿骨では、OPG KO マウスは WT マウスと比較し、著しい骨梁の喪失を認めた
- 2) 大腿骨では、OPG KO マウスは WT マウスと比較し、皮質骨の厚さは菲薄であった。
- 3) 大腿骨では、OPG KO マウスは WT マウスと比較し、力学的性質において脆弱であった。

3. OPG KO マウスと WT マウスの膜性骨化を経る頭頂骨について

- 1) 頭頂骨では、OPG KO マウスは WT マウスと比較し、全層の厚さ、内

板、外板の厚さの総和は、厚かった。

2) 頭頂骨では、OPG KO マウスは WT マウスと比較し、硬さの変化は認められなかった。

3) 頭頂骨では、OPG KO マウスは WT マウスと比較して、破骨細胞数の差は、認められなかった。

以上の結果より、OPG が欠損することは、全身的に破骨細胞の活性が亢進されるが、頭蓋顔面において膜性骨化を示す頭頂骨よりも、軟骨内骨化を経る腰椎や、四肢骨において膜性骨化を示す大腿骨に、より大きく影響を与え、特に頭頂骨は他の部位と異なる組織学的な差異が認められたと述べている。これらのことから、OPG が欠損することによる影響は、軟骨内骨化と膜性骨化で異なり、膜性骨化の中でも顔面頭蓋や四肢骨など部位特異的に異なる影響を及ぼすことを示唆している。

本研究は、骨代謝の制御機構に関する基礎的情報を提供しているだけでなく、OPG が欠損しているという病的な状態における骨代謝について重要な情報を提供しており、歯科矯正学、歯科薬理学、口腔病理学のみならず関連諸学科に寄与するところが多い。よって本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。