

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	源 千里
論文審査 委員氏名	主査 後藤 滋巳 副査 前田 初彦 河合 達志 宮澤 健		
論文題名	破骨細胞特異的抑制剤（リベロマイシン A） を用いた持続的矯正力による歯の移動のコン トロールについて		

インターネットの利用による公表用

骨組織においては、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が絶え間なく繰り返されており、矯正治療での歯の移動時にも、圧迫側の破骨細胞による骨吸収と牽引側の骨芽細胞による骨形成が起こり、歯槽骨の改変がなされている。

近年成長期の若者のみならず、補綴前処置や歯周病予防のために矯正治療を希望する成人や高齢者が増加し、矯正治療の需要が増加している。しかし、成人患者の中には歯周組織が脆弱していたり、骨粗鬆症などの全身疾患を有している者が少なくない。

骨粗鬆症治療薬の第一選択薬としてはビスフォスフォネート (BP) があるが、BP は長期にわたり骨に残存し、骨が硬く、脆くなるなどの副作用が報告されている。矯正治療では、歯を積極的に動かす時ばかりでなく、一時的に歯の移動を抑制し、その後再移動させるなど、歯の移動を複雑にコントロールする必要があるが、BP が投与されると、その残存により歯が動かなくなってしまうおそれがある。

そこで破骨細胞特異的抑制剤、リベロマイシン A (以下 RMA) に着目した。RMA は半減期が著しく短く、骨吸収能を有する活性型破骨細胞にのみ顕著に取り込まれ、アポトーシスへと導くことで骨吸収を阻害することが報告されている。本研究ではこれを矯正治療に応用することで、投与の中断、再開により歯の移動をコントロールできるのではないかという仮説を立案した。

具体的には、高回転型骨粗鬆症モデルマウスといわれる OPG KO マウスおよび Wild-type マウス (WT マウス) に、10gf の Ni-Ti closed coil spring を用いた実験的歯の移動モデルを作成した。これらに BP および RMA を連続投与、または投与を中断し、歯の移動や周囲歯槽骨に及ぼす影響を観察している。また、高回転型骨粗鬆症や歯周組織が脆弱した患者に対する矯正治療に RMA が有用かどうかを考察し、骨代謝機構を解明することを目的としている。

結果を以下に示す。

1. BP, RMA 非投与時の OPG KO マウスと WT マウスについて

- 1) OPG KO マウス群は WT マウス群に比較し、歯の移動距離が大きかった。
- 2) OPG KO マウス群は WT マウス群に比較し、歯の矯正力というメカニカルストレスによる一時的な歯槽骨吸収が著しかった。
- 3) 血中 TRAP、血清 ALP は、OPG KO マウス群が WT マウス群に比較し亢進していた。

2. OPG KO マウスへの BP 投与について

- 1) BP 中断群、BP 連続投与群における歯の移動距離は非投与群と比較し有意に減少していた。
- 2) BP 中断群、BP 連続投与群では、歯の矯正力というメカニカルストレスによる歯槽骨吸収が抑制され、骨梁が維持されていた。
- 3) BP 中断群、BP 連続投与群では、血中 TRAP、血清 ALP は非投与群と比

較し減少していた。

3. OPG KO マウスへの RMA 投与について

- 1) RMA 連続投与群における歯の移動距離は非投与群と比較し有意に減少していた。RMA 中断群は非投与群と RMA 連続投与群の中間の移動距離を示した。
- 2) RMA 連続投与群では、歯の矯正力というメカニカルストレスによる歯槽骨吸収が抑制され、骨梁が維持されていた。一方、RMA 中断群では歯槽骨が吸収し、骨梁が減少していた。
- 3) RMA 連続投与群では、血中 TRAP、血清 ALP は非投与群と比較し有意に減少していた。RMA 中断群の血清 ALP は非投与群と RMA 連続投与群の中間の値を示した。血中 TRAP については有意な差がなかったものの、非投与群と RMA 連続投与群の中間の値を示す傾向にあった。

以上の結果より、OPG KO マウスにおいては、一時的な根周囲歯槽骨の著しい骨吸収によって病的な歯の移動が認められた。そして、BP および RMA を連続投与した結果、破骨細胞活性を抑制し、根周囲歯槽骨は維持され、骨代謝が正常化されたことが示されていた。さらに、BP を中断した際にはその後の歯の移動距離は抑制され続けたのに対し、RMA を中断した際は歯の移動が再開し、歯の移動距離が増加していた。つまり、RMA は、矯正治療を行う際に、歯の移動を望まない場合には投与を行い、望む場合には投与を中止することで歯の移動のコントロールができる有効な薬剤である可能性

(論文審査の要旨)

No. 4

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

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、薬剤による歯の移動のコントロールという新たな矯正歯科治療の可能性について重要な情報を提供しており、歯科矯正学のみならず関連諸学科に寄与するところが大きい。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。

平成 27年 1 月 28日