

# 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	内堀 志保
論文審査 委員氏名	主査 後藤 滋巳 副査 戸苅 彰史 福田 理 宮澤 健		
論文題名	高血圧自然発症ラット (SHR) の歯の移動における $\beta 1$ アドレナリン受容体遮断薬と $\beta 2$ アドレナリン受容体遮断薬の効果の比較検討		

インターネットの利用による公表用

矯正歯科治療は、矯正力によって歯を移動させることで、適正な咬合状態を構築することを目的としており、歯の移動時には骨形成と骨吸収からなる骨のリモデリングの亢進が起こっている。そのため、骨代謝の制御メカニズムを解明することは、骨形成と骨吸収のコントロールを必要とする矯正歯科治療にとって重要であると考えられる。近年では、矯正治療を希望する成人患者が増加しており、その中には代表的な生活習慣病である高血圧症に罹患している患者も少なくない。これまでに、交感神経活動の亢進が示唆されている高血圧自然発症ラット (Spontaneously Hypertensive Rat、SHR) が高血圧症のみならず、骨粗鬆症を発症していることを示し、歯の移動実験において、SHR では歯の移動量が増加し、骨量が減少することを示している。また、 $\beta 2$  アドレナリン受容体 (以下  $\beta 2$  AR) 遮断薬の投与が、交感神経活動の亢進による歯の移動量を減少させ、上顎歯槽骨骨量を回復させることを明らかにしてきた。一方で、 $\beta 1$  アドレナリン受容体 (以下  $\beta 1$  AR) 遮断薬は、一般的には本態性高血圧症や狭心症の治療薬として知られているが、骨代謝との関連性についてはいまだはっきりしていない。

そこで本研究では、SHR を用いた実験的歯の移動モデルに、 $\beta 1$  AR 遮断薬を投与し、歯の移動距離や歯周組織の変化を解析することとした。また、 $\beta 1$  AR 遮断薬を投与した群と  $\beta 2$  AR 遮断薬を投与した群を比較することにより、矯正力に対する  $\beta 1$  AR と  $\beta 2$  AR の役割を比較検討することとした。

具体的には、SHR および WKY (Wistar Kyoto ラット) に、 $\beta 1$  AR 遮断薬 (ア

テノロール, ATN) および  $\beta$  2 AR 遮断薬 (ブトキサミン, BUT) を 6 週間投与し、投薬開始 2 週間後に上顎両切歯と左側第一臼歯間に 50gf の Ni-Ti クローズドコイルを装着した。左側第一臼歯を 4 週間近心移動した後、血液と上顎骨を摘出し、骨構造解析、組織学的解析、血液生化学検査を行い、歯の移動や周囲歯槽骨に及ぼす影響を観察した。

結果を以下に示す。

1. SHR コントロール群は WKY コントロール群に比べ歯の移動量の増加および上顎歯槽骨骨量と骨梁数の減少を認めた。
2. ATN および BUT は SHR において、歯の移動量を減少させた。
3. ATN および BUT は SHR において、上顎歯槽骨骨量および骨梁数を回復させた。
4. ATN は SHR の上顎歯槽骨において、ミネラル付加率 (MAR) と骨形成率 (BFR/BS) の低下を回復させ、血漿オステオカルシン濃度の低下も回復させた。一方で、BUT では、MAR、BFR/BS、血漿オステオカルシン濃度のいずれにも変化を認めなかった。
5. BUT は SHR の上顎歯槽骨において、破骨細胞面 (Oc. S/BS) の増加を減少させ、血漿 TRAP-5b 活性も減少させた。一方で、ATN では、Oc. S/BS、血漿 TRAP-5b 活性のどちらにも変化を認めなかった。

以上の結果より、交感神経の活動が亢進している SHR において、歯の移動量の増加および上顎歯槽骨骨量の減少が認められた。そして、 $\beta$  1 AR 遮断

薬および $\beta$  2 AR 遮断薬を投与した結果、ともに歯の移動量の減少と骨量減少の改善が認められた。また、 $\beta$  1 AR 遮断薬では骨形成の増加を認め、 $\beta$  2 AR 遮断薬では骨吸収の抑制を認めた。以前の研究結果より、 $\beta$  2 AR 遮断薬は、破骨細胞に作用し骨吸収を抑制することによって骨量減少を改善したと考えられる。一方で、 $\beta$  1 AR は、骨芽細胞および破骨細胞には発現しておらず骨細胞にのみ発現しているとの報告があり、 $\beta$  1 AR 遮断薬が骨細胞に作用し、何らかの理由によって骨増成につながった可能性がある。このことより、 $\beta$  1 遮断薬と $\beta$  2 遮断薬はそれぞれ異なる経路によって骨減少改善効果をもつ可能性が示された。また、SHR を用いた歯の移動実験において、歯槽骨の減少が認められたことを考えると、高血圧症および骨粗鬆症の基礎疾患をもつ患者は、より歯槽骨の骨吸収を惹起しやすく、骨量の減少をおこしやすいと考えられる。そのため、高血圧症および骨粗鬆症の基礎疾患がある患者の矯正治療において、ATN および BUT の投与は、歯槽骨骨量の減少を防ぐ一助となり、矯正治療に有益性をもたらす可能性があると考えられる。

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。