

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	浅野 雄一郎
論文審査 委員氏名	主査 後藤 滋巳 副査 前田 初彦 有地 榮一郎 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） の局所軟膏塗布が歯槽骨吸収に及ぼす影響に ついて		

インターネットの利用による公表用

近年、矯正歯科治療を希望する患者に、成人患者が増加している。成人患者は、処置歯や補綴歯、または欠損歯を有することから治療メカニクスが複雑になることが多く、さらには、歯周病により歯周組織が脆弱化していたり、骨粗鬆症などの全身疾患を有していることが少なくない。

正常な歯周組織において、歯槽骨の恒常性は、骨吸収を担う破骨細胞と骨形成を担う骨芽細胞により保たれているが、骨粗鬆症のような全身疾患や歯周病を有する患者は、骨の恒常性が破綻し、著しい骨吸収を起こす可能性がある。

現在、歯周病の進行抑制としては、機械的清掃の他、抗菌薬による原因菌の除去や抗炎症薬による炎症の軽減を目的とした局所の薬物投与が行われている。一方、最近の歯周病研究の一つとして、炎症のみならず骨吸収の制御に焦点を合わせて病態を把握し治療法を考えることが重要であると指摘されている。そこで本研究では、半減期が短く、骨吸収能を有する活性型破骨細胞に選択的に取り込まれ、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、リベロマイシン A (RMA) に着目している。そして、将来的な臨床応用を見据え、非観血的に、口腔内に局所投与するために新規軟膏を作成し、実験的歯周病モデルマウスにおいて、破骨細胞活性を抑制し歯槽骨の吸収の抑制ができるかどうかを検討している。

具体的には、まず Indigo Carmine 色素配合軟膏を Wild-type (WT) マウスの上顎左側第一臼歯周囲へ局所塗布し、色素含有軟膏の残存率を経時的

に確認した。次に、高回転型骨粗鬆モデルマウスといわれる Osteoprotegerin Knock out (OPG KO) マウスを使用し、上顎左側第一臼歯、第二臼歯間のコンタクトポイントを囲むように 0.1mm 径のステンレススチールワイヤーを結紮することで、フードインパクションを引き起こし、実験的歯周病モデルマウスの作成を行った。これらに RMA 含有軟膏を局所塗布し、周囲歯槽骨に及ぼす影響を解明することを目的としている。

結果を以下に示す。

1. Indigo Carmine 色素配合軟膏残存評価

軟膏の残存率について、塗布後 4 時間後まで残存している所見を認めた。

2. 歯槽骨残存率、アタッチメントレベルの割合、破骨細胞数および免疫染色におけるスコアの比較

結紮を施した WT RMA 非投与群と OPG KO RMA 非投与群は、非結紮群に比較してともに有意な差をもって歯槽骨残存率の減少、アタッチメントレベルの割合の増加、破骨細胞数の増加および TNF- α 、IL-1 β における染色スコアの増加が認められた。また、WT RMA 投与群と OPG KO RMA 投与群は、WT RMA 非投与群と OPG KO RMA 非投与群に比較し有意な差をもって、歯槽骨残存率の増加、アタッチメントレベルの割合の減少、破骨細胞数の減少および TNF- α 、IL-1 β における染色スコアの減少が認められた。

3. 血清骨代謝マーカーの測定

RMA 含有軟膏の経口投与群、RMA 非含有軟膏の局所塗布群および RMA 含有

軟膏の局所塗布群は、すべて WT マウス、OPG KO マウスともに軟膏非投与群と比較して血中 TRAP 値、血清 ALP 値ともに有意な差は認められなかった。

以上の結果より、本実験では RMA 含有軟膏の局所投与を行ったところ、OPG KO マウスのみならず WT マウスにおいても、非投与群と比較して、歯槽骨吸収の抑制、破骨細胞数の減少、免疫染色による炎症部位の染色スコアの減少が認められたと報告している。OPG KO マウスに対して RMA 含有軟膏が効果を示したことは、歯周病により歯周組織が脆弱化した患者や高回転型骨粗鬆症患者の治療に有効となる可能性が考えられるが、WT マウスにおいても骨吸収が抑制された結果が示されたことは、骨粗鬆症患者のみならず、健常者の歯周病予防にも有効である可能性を示唆している。また、血液検査の結果より、経口投与、軟膏の口腔内への局所塗布ともに全身の破骨細胞活性および骨芽細胞活性に影響を及ぼさなかったことが示されている。今後詳細な検討が必要ではあるが、RMA を含有した軟膏の口腔内局所塗布は、全身的には大きな影響を与えていないことから、炎症部位に限局して破骨細胞の活性を抑制し歯槽骨の吸収を抑制することが考えられ、新たな歯周病治療薬となる可能性があるとし唆している。

以上より、本研究は、骨粗鬆症や歯周病などの骨代謝制御機構が破綻した疾患に関する基礎的情報を提供しているだけでなく、薬剤による歯科矯正治療中の歯槽骨吸収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

(論文審査の要旨)

No. 4

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

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。