

# 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	竹口 敦士
論文審査 委員氏名	主査 後藤 滋巳  副査 本田 雅規 三谷 章雄 宮澤 健		
論文題名	実験的歯周炎モデルラットにおける $\beta 2$ -アドレナリン受容体遮断薬の効果		

インターネットの利用による公表用

近年、成人の歯列矯正患者の数が増えており、その多くが歯周病を患っている。そのような患者は、歯槽骨吸収を予防する必要性があるが、実用的な予防方法がないため、歯周炎における歯槽骨吸収阻害剤の開発は、重要な研究課題である。

これまでに、交感神経が骨代謝に影響を及ぼすことは多く報告されている。また、交感神経 $\beta 2$ -アドレナリン受容体( $\beta 2$ -AR)遮断薬であるブトキサミン(BUT)が骨減少を改善することが報告されている。これらの報告は、交感神経が骨代謝を制御し、 $\beta 2$ -AR遮断薬が骨量の減少を防ぐ可能性を示している。

今回実験に用いた高血圧自然発症ラット(SHR)は、交感神経が過剰に活性化しており、交感神経の亢進により心拍数の上昇が認められ、高血圧を呈している。以前の研究では、SHRが骨粗鬆症を示すことが報告されており、歯槽骨においても歯周病を誘発しやすい可能性がある。

そこで本研究では、交感神経の亢進が歯周炎の進行に及ぼす影響、および歯周炎モデルラットにおける $\beta 2$ -AR遮断薬の効果を検討している。具体的には、SHRと対照ラットであるWKYにおいて上顎左側第一臼歯、第二臼歯間のコンタクトポイントを囲むように0.2mmの矯正用結紮線を結紮することで歯肉への直接的な機械的損傷を避けフードインパクションを引き起こし、歯周炎を惹起し、これらにBUTを経口投与し歯槽骨に及ぼす影響を解析している。

結果を以下に示す。

1. 交感神経の亢進が歯周炎の進行に及ぼす影響について

交感神経が亢進している SHR は、WKY と比較して残存歯槽骨が少なく、アタッチメントレベルの割合（セメントエナメル境から根尖までの距離に対するセメントエナメル境から歯肉溝底部までの距離の割合）が大きかった。また、SHR の歯槽骨では破骨細胞が多く骨吸収が促進しており、免疫染色においては、交感神経マーカー（TH）および炎症性サイトカインの発現が多く認められた。

2. 実験的歯周炎に対する  $\beta 2$ -AR 遮断薬の効果について

WKY、SHR とともに BUT 投与群は、残存歯槽骨が多く、アタッチメントレベルの割合が小さかった。また、歯槽骨では破骨細胞が少なく骨吸収が抑制されており、免疫染色においては、交感神経マーカー（TH）および炎症性サイトカインの発現が少なかった。

以上の結果より、交感神経の亢進は歯周炎を促進する可能性を示唆している。また、 $\beta 2$ -AR 遮断薬は歯根膜の交感神経繊維を抑制し、さらに、破骨細胞を抑制することによって歯槽骨量およびアタッチメントレベルの割合を維持したと報告している。交感神経の亢進は  $\beta 2$ -AR を介して、骨芽細胞では破骨細胞分化因子 (RANKL) や炎症性サイトカインを産生し、RANK-RANKL 系を介して破骨細胞前駆細胞から破骨細胞の形成を促進する。さらに、交感神経の亢進は、破骨細胞において骨吸収活性を促進し、

$\beta$ 2-AR を介した骨吸収の促進により骨量が低下する。今回の実験結果は、これまでの研究により示されている破骨細胞に与える効果の知見と一致している。

これまでの交感神経が骨代謝に与える影響を調べた研究においては、非選択的  $\beta$ -AR 遮断薬を用いたものが多く、歯槽骨代謝において、 $\beta$ 2-AR がどのような役割を果たすか調べたものはほとんどなく、歯周炎に関しては存在しない。本実験は、実験的歯周炎モデルにおいて、 $\beta$ 2-AR 遮断薬が歯槽骨代謝を調節し、歯周炎を予防することをはじめて報告している。

また本実験では、炎症性サイトカインである  $\text{TNF-}\alpha$  と  $\text{IL-1}\beta$  と  $\text{IL-6}$  の発現が抑制されることを示している。ただし、マクロファージやその他の炎症性サイトカイン産生細胞（単球、血管内皮細胞等）に  $\beta$ -AR があるかどうかは分かっていない。そのため  $\beta$ 2-AR 遮断薬が直接、マクロファージやその他の炎症性サイトカイン産生細胞を抑制するかは不明であると報告している。

以上より、本研究は、薬剤による歯槽骨吸収のコントロールという歯周病を伴う矯正歯科治療の発展にもつながる可能性があり、また、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。