

# 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	木村 文香
論文審査 委員氏名	主査 副査	後藤 滋巳 前田 初彦 武部 純 宮澤 健	
論文題名	歯周病モデルマウスに対する eIF2 $\alpha$ 脱リン酸化阻害剤(salubrinal)の効果		

インターネットの利用による公表用

近年、矯正歯科治療の多様化が認められ、小児患者だけでなく、成人患者も矯正歯科治療を多く希望している。しかし、年齢に相応し骨粗鬆症などの全身疾患を有していることが散見され、さらには歯周組織が脆弱化し、矯正治療時には歯周病の進行防止に注意が必要である。

歯周病の治療には、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薬物投与が行われている。しかし、これらの薬は局所における炎症を抑え、その結果破骨細胞の抑制を期待するものであり、破骨細胞に直接作用して骨吸収を防止又は抑制するものではないことから、破骨細胞に直接作用する薬が新たに開発されれば画期的な治療となる。

近年、小胞体ストレスにより誘発されたアポトーシスから細胞を保護する化合物の中から、salubrinal という物質が発見された。この salubrinal は小胞体ストレスを軽減し、eIF2  $\alpha$  の脱リン酸化を阻害することによって、破骨細胞の分化を抑制することが報告されていることから、骨代謝に関係のある歯周病にも応用が利くのではないかと着目している。

そこで、本研究ではマウスに対し実験的に歯周病を発症させ、salubrinal を投与することで、破骨細胞分化を抑制し、歯槽骨の吸収の抑制が可能かどうかを検討している。

本研究では WT 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 径のステンレス製リガチャーワイヤーを結

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製を行った。これらに salubrinal を投与し、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. 実験的歯周病モデルマウス作製実験について

コントロールと比較して、リガチャーワイヤーを結紮した4、8、12週後において歯槽骨残存率の減少、またアタッチメントレベルの割合の増加が認められた。また、経時的に歯周病が進行している所見も認められた。さらに、骨芽細胞数の減少、破骨細胞数の増加、免疫染色における炎症性サイトカインのスコアの増加、小胞体ストレスマーカーのスコアの増加が認められた。

#### 2. Salubrinal 皮下投与における影響

Salubrinal 投与群は salubrinal 非投与群と比較して、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、骨芽細胞数の増加、破骨細胞数の減少、免疫染色における炎症性サイトカインおよび小胞体ストレスマーカーのスコアの増加の抑制が認められた。また、血中 TRAP 値を測定した結果、salubrinal 投与群は salubrinal 非投与群と比較して有意な差をもって減少した。

以上の結果より、本研究では実験的に歯周病を作製したマウスにおいて、結紮側は、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や破

骨細胞数の増加が認められたと報告している。このことは、結紮線を結紮した歯槽骨は、骨代謝のバランスが崩れ、骨吸収が惹起されたことを示している。一方、salubrinalの投与を行ったところ、salubrinalを投与していないマウスと比較して、歯槽骨吸収の抑制、アタッチメントレベルの割合の減少、破骨細胞数の減少、骨芽細胞数の増加、免疫染色による炎症部位の染色スコアの減少および小胞体ストレスの染色スコアの減少が認められたと報告している。つまり、破骨細胞活性が活発化し、骨芽細胞活性が抑制されている脆弱化した歯周組織において、salubrinal投与は歯槽骨吸収や炎症を抑制することにより、歯周病の進行を抑制し、骨代謝の恒常性が保たれ、画期的な歯周病予防、また治療法となる可能性を示唆している。

本研究は、実験的歯周病モデルマウスの作製を行い、salubrinalの皮下投与を行うことで骨芽細胞や破骨細胞に作用し歯槽骨吸収の抑制が可能かどうかを検討することを目的とした。その結果、歯周病モデルマウスにおけるsalubrinal投与において、骨芽細胞数および破骨細胞数をそれぞれ増加および減少させることを実証し、さらに炎症性サイトカイン、小胞体ストレスを抑制した。以上より、salubrinalは歯周病に有益な効果がある可能性があることと示唆している。これは、歯科矯正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。