

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	木村 綾
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
バイカリンの摂取が実験的歯の移動時の歯根吸収発現に及ぼす影響についての検討			
論文審査担当者			
主査	教授 吉子 裕二	印	
審査委員	教授 香西 克之		
審査委員	教授 河口 浩之		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>矯正歯科治療は、歯周組織の骨リモデリングを利用して歯を移動させる医療であるが、その副作用の一つに歯根吸収が挙げられる。歯根吸収は臨床症状を伴うことなく進行し、時に治療の中断を余儀なくされ、矯正歯科治療後の安定性に大きな影響を及ぼす。歯根吸収の発症因子として、過度な矯正力や治療の長期化に加えて、不正咬合の状態、歯根の形態および骨代謝疾患などの全身的要因が挙げられる。しかしながら、これまでのところ吸収した歯根を修復再生させる治療法は確立されていない。</p> <p>フラボノイド類化合物の一種であるバイカリンは、生薬の黄芩（オウゴン）の主成分であり、抗菌、抗炎症作用および骨添加活性などの作用を有することが知られている。しかしながら、バイカリンがセメント芽細胞に及ぼす影響については、不明な点が多く、さらに矯正的な歯の移動に伴う歯根吸収に対する影響は未だ明らかにされていない。したがって、歯周組織に対するバイカリンの効果が解明され、矯正歯科治療中に歯根吸収の予防処置を行うことができれば、より安全で安定した矯正歯科治療を行うことが可能である。</p> <p>本研究では、バイカリンが実験的歯の移動に及ぼす影響について検討するとともに、ヒト培養セメント芽細胞（以下；HCEM）に対するフラボノイド類化合物バイカリンの影響について検討することとした。</p> <p>はじめに、バイカリン摂取がラットの実験的歯の移動による歯根吸収に及ぼす影響を検討した。矯正用クロズドコイルスプリングを用いて、ラット第一臼歯を過度な矯正力にて牽引し、歯根吸収モデルを作製した。このラットにバイカリンを経口摂取させ、歯の移動距離、吸収面積について検討するとともに、免疫組織化学的に骨代謝関連マーカー（OPG、RUNX2、ALP、RANKL）の発現について評価した。</p> <p>次いで、バイカリン添加が培養 HCEM に及ぼす影響を確認するため、骨代謝関連遺伝子（OPG、RANKL、RUNX2、ALP）を定量 PCR を用いて検討した。また、同遺伝子のタンパク質レベルについてウェスタンブロット解析を行った。さらに、ALP 活性の定量、石灰化沈着をアリザリンレッド染色にて評価した。</p> <p>最後に、HCEM を用い、Wnt/β カテニンシグナル伝達経路阻害剤である DKK-1 存在下におけるバイカリン添加が、骨代謝関連遺伝子/タンパク質発現および ALP 活性に及ぼす影響を検討するとともに、アリザリンレッド染色による石灰化の定量を行った。</p> <p>以上の実験項目について以下の所見を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ラット歯根吸収モデルにおいて、歯の移動距離は、対照群とバイカリン投与群間に有意差は認められなかった。一方、第一臼歯遠心頬側根圧迫側における歯根吸収面積に 			

については、バイカリン投与群が対照群と比較して有意に低値を示した。また、同部位における免疫組織学的検討では、バイカリン投与群において歯根膜の OPG、ALP、RUNX2 陽性細胞が多数出現し、RANKL 陽性細胞の減少を確認した。

2. HCEM にバイカリン添加すると、OPG、RUNX2、ALP の発現が増加した。一方、*RANKL* の遺伝子発現は有意に抑制された。これと一致して、同骨代謝関連遺伝子産物は、バイグリカンの濃度依存的に増加または減少した。ALP 活性はバイカリン添加により有意に亢進し、アリザリンレッド染色陽性の石灰化沈着物を増加させた。
3. バイカリン添加によって増加した OPG、RUNX2、ALP の遺伝子発現およびタンパク質レベルは、DKK-1 添加により抑制された。さらに、DKK-1 はバイカリンによる ALP 活性の亢進および石灰化沈着物の濃染を抑制した。

以上の結果より、バイカリンは Wnt/ β カテニンシグナル伝達経路を介してセメント芽細胞の分化および機能を調節することが示唆された。その結果、バイグリカンは過度の矯正力によるセメント質吸収を抑制する可能性が示された。これらの所見はバイグリカンの新しい効果を明らかにしたものであり、今後の臨床応用を期待させる。よって審査委員会委員全員は、本論文が木村綾に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	木村 綾
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目			
バイカリンの摂取が実験的歯の移動時の歯根吸収発現に及ぼす影響についての検討			
最終試験担当者			
主査	教授 吉子 裕二	印	
審査委員	教授 香西 克之		
審査委員	教授 河口 浩之		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成29年12月20日の第8回広島大学研究科発表会（歯学）及び平成30年2月7日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
<ol style="list-style-type: none">1. バイカリンの物性、薬理作用と投与方法に関する考察2. in vivo と in vitro の実験結果の整合性について3. 骨への作用と歯根への作用の相違について4. 免疫組織化学的所見の解釈5. 歯根吸収の臨床的解釈6. 臨床研究、臨床応用への見通し			
これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			