

ふりがな氏名	ながいえ まや 長家 茉耶
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 754 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学位論文題目	A Comprehensive Mixture of Tobacco Smoke Components Retards Orthodontic Tooth Movement via the Inhibition of Osteoclastogenesis in a Rat Model (タバコ煙成分がラットの歯の移動に及ぼす実験的研究)
学位論文掲載誌	International Journal of Molecular Sciences 第 15 巻 第 10 号 平成 26 年 10 月
論文調査委員	主査 松本 尚之 教授 副査 池尾 隆 教授 副査 今井 弘一 教授

### 論文内容要旨

近年、咬合改善はもとより QOL 向上のために矯正歯科治療を受ける成人患者が増加している。時間的、生理的制約が多い成人矯正患者の治療を円滑に進めるためには、装置の工夫はもとより、口腔内環境を整える、つまり生活習慣の改善も必要とされる。特に生活習慣の一つである喫煙は広く知られた人体への有害因子である。喫煙により発癌や心筋梗塞のリスクは増加し、骨粗鬆症や膠原病の重篤化が進む。また口腔内では、喫煙はインプラントの成功率の低下や創傷治癒の遅延、歯周疾患の誘発などに影響を及ぼすことが知られている。これらの多くの研究より、喫煙が組織学的に様々な影響をもたらすことは明らかである。しかし、「歯に力を加えることで骨および歯周組織のリモデリングが起こり、歯は移動する」という機序を利用する矯正歯科治療では、タバコが歯の移動に及ぼす影響を明らかにした研究は極めて少なく、包括的なタバコ煙成分が歯の移動に及ぼす影響は明らかになっていない。本研究では、われわれが考案した捕集方法で得た包括的タバコ煙成分（TSCs）が、ラットの歯の移動とラット由来の骨芽細胞株（UMR106）、破骨細胞前駆細胞に与える影響について *in vivo/vitro* での検討を行った。

13 週齢 Wistar 系雄性ラット 36 匹を用い、上顎右側第一臼歯と第二臼歯の間にエラスティックチェーンを挿入し、歯の移動を行った。エラスティックチェーン挿入後、実験群には 0.13% に希釈した TSCs 溶液を、対照群には蒸留水を常飲させた。飼育期間は 4 日、10 日とし、安楽死させた後、定法の灌流固定を行った。ラットの頭蓋を摘出後、 $\mu$ CT を用い歯の移動距離を測定し、H-E 染色および TRAP 染色を行い組織学的観察を行った。さらに、TSCs が骨代謝に及ぼす機序の解明を進めるため *in vitro*

において UMR106 に TSCs 溶液 0~250 µg/ml、ニコチン溶液 0~2500 µg/ml、破骨細胞前駆細胞に TSCs 溶液 0.25 µg/ml、ニコチン溶液 2.5 µg/ml の刺激を与え、各細胞への影響を検討した。ニコチンはポジティブコントロールとして用いた。UMR106 では細胞数の変化と PCR 法による *M-csf*, *Rankl* の遺伝子発現を測定し、破骨細胞前駆細胞では TRAP 染色による破骨細胞の形成量の計測を行った。

結果、*in vivo* では、実験群において歯の移動距離が有意に少なかった。µCT 所見では、実験群のエラスティックチェーン挿入部にて歯槽骨の吸収像の減弱が認められた。組織学的所見では歯槽骨骨髓腔内での破骨細胞数の減少が確認された。*In vitro* では、細胞毒性を示さなかった刺激濃度においては UMR106 の *M-csf*, *Rankl* 遺伝子発現に顕著な影響は認められなかった。一方、破骨細胞前駆細胞では TSCs により、破骨細胞の形成が有意に抑制されていた。

以上の結果より、タバコに含まれる成分が歯槽骨内の破骨細胞分化を抑制し、それにより歯の移動が抑制されることが示唆された。

### 論文審査結果要旨

今日では、喫煙が組織学的に様々な影響をもたらすことは多くの研究より明らかとなっている。しかし、「歯に力を加えることで骨および歯周組織のリモデリングが起こり、歯は移動する」という機序を利用する矯正歯科治療では、タバコが歯の移動に及ぼす影響を明らかにした研究は極めて少なく、包括的なタバコ煙成分が歯の移動に及ぼす影響は明らかになっていない。本研究は生活習慣の一つである喫煙に着目し、著者らが考案した捕集方法で得た包括的タバコ煙成分 (TSCs) が、ラットの歯の移動とラット由来の骨芽細胞株 (UMR106)、破骨細胞前駆細胞に与える影響について *in vivo/vitro* で検討したものである。

13 週齢 Wistar 系雄性ラット 36 匹を用い、上顎右側第一臼歯と第二臼歯の間にエラスティックチェーンを挿入し、歯の移動を行った。エラスティックチェーン挿入後、実験群には 0.13% に希釈した TSCs 溶液を、対照群には蒸留水を常飲させた。飼育期間は 4 日、10 日とし、安楽死させた後、定法の灌流固定を行った。ラットの頭蓋を摘出後、µCT を用い歯の移動距離を測定し、H-E 染色および TRAP 染色を行い組織学的観察を行った。さらに、TSCs が骨代謝に及ぼす機序の解明を進めるため *in vitro* において UMR106 に TSCs 溶液 0~250 µg/ml、ニコチン溶液 0~2500 µg/ml、破骨細胞前駆細胞に TSCs 溶液 0.25 µg/ml、ニコチン溶液 2.5 µg/ml の刺激を与え、各細胞への影響を検討した。ニコチンはポジティブコントロールとして用いた。UMR106 では細胞数の変化と PCR 法による *M-csf*, *Rankl* の遺伝子発現を測定し、破骨細胞前駆細胞では TRAP 染色による破骨細胞の形成量の計測を行った。

結果、*in vivo* では、実験群において歯の移動距離が有意に少なかった。µCT 所見では、実験群のエラスティックチェーン挿入部にて歯槽骨の吸収像の減弱が認められた。組織学的所見では歯槽骨骨髓腔内での破骨細胞数の減少が確認された。*In vitro* では、細胞毒性を示さなかった刺激濃度においては UMR106 の *M-csf*, *Rankl* 遺伝子発現に顕著な影響は認められなかった。一方、破骨細胞前駆細胞では TSCs により、破骨細胞の形成が有意に抑制されていた。

以上の結果より、タバコに含まれる成分が歯槽骨内の破骨細胞分化を抑制し、それにより歯の移動が抑制されることが示唆されたという点において、本論文は博士(歯学)の学位を授与するに値すると判定した。