



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Release from optimal compressive force suppresses osteoclast differentiation [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	池田, 真明
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第11695号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58679
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masaaki_Ikeda_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 池 田 真 明

主査 教授 飯 田 順 一 郎
審査担当者 副査 教授 鈴 木 邦 明
副査 教授 土 門 卓 文
副査 准教授 吉 村 善 隆

学 位 論 文 題 名

Release from optimal compressive force suppresses osteoclast differentiation

（至適圧縮力の解放は破骨細胞の分化を減弱する）

審査は主査、副査全員が一同に会して口頭で行った。はじめに申請者に対して本論文の概要の説明を求めたところ以下の内容について論述した。

破骨細胞前駆細胞に至適圧縮力を作用させると破骨細胞の分化誘導が促進すると報告されているが、圧縮力を解放した際に生じる反応については報告がない。本研究では、至適圧縮力の解放が破骨細胞分化誘導系に与える影響について検討した。

研究方法として、RAW264.7 細胞の破骨細胞への分化誘導過程を、RANKL 添加培養液を用い通法に従い観察した。至適圧縮力の作用および解放が破骨細胞にどのような影響を与えるかを検討するために、早川らの方法を用いて、培養 4 日目に至適圧縮力を作用させた（圧縮群）。また 24 時間圧縮力を加え培養した後、圧縮力を解放した。対照群は圧縮力を加えていないものとした。TRAP 染色にて総破骨細胞（2 核以上）数、小型破骨細胞（2-7 核）数および巨大破骨細胞（8 核以上）数を測定した。さらに圧縮力解放 0、1、3、6、12 および 24 時間後における破骨細胞関連遺伝子の mRNA 発現量の変化をリアルタイム PCR 法にて定量した。

以上の検討から、細胞を 6 日間培養し、日数毎の破骨細胞数を比較すると 4-5 日目にかけて急激に増加した。5-6 日目には総破骨細胞数は増加したが、小型破骨細胞数は増加せず、巨大破骨細胞数は増加した。この結果から 4-5 日目に破骨細胞への分化が最も進行し、5-6 日目に細胞融合が促進することが示唆された。破骨細胞への分化が最も進行する培養 4 日目に至適圧縮力を 24 時間作用すると、圧縮群では総破骨細胞数、小型および巨大破骨細胞数が対照群と比較し有意に増加した。圧縮力解放 24 時間後には、圧縮群では至適圧縮力の作用直後と比較し総破骨細胞数、小型および巨大破骨細胞数は有意に増加した。対照群では圧縮群以上に有意に増加し、圧縮力解放 24 時間後を比較すると、圧縮群に比べ有意に増大していた。破骨細胞分化のマスタースイッチである NFATc1 の mRNA 発現量は、圧縮力解放

後 6 時間まで圧縮群では減少した。また破骨細胞の細胞融合に必須の遺伝子である DC-STAMP および OC-STAMP の mRNA 発現量は、圧縮力解放後 3 時間で対照群では増加したが、圧縮群では増加しなかった。破骨細胞のマーカー遺伝子である TRAP および RANK の mRNA 発現量も、圧縮力解放後 3 時間で対照群では増加したが、圧縮群では増加しなかった。さらに、骨吸収に関わる遺伝子である MMP-9、Cath-K、Clc7 および ATP6i の mRNA 発現量も圧縮力解放後 3 時間で圧縮群では減少した。これらの結果より、至適圧縮力の解放により破骨細胞への分化および細胞融合が減弱されることが示唆された。

以上の検討結果から、結論として、24 時間至適圧縮力を加えると破骨細胞の分化誘導は促進されるが、至適圧縮力の解放により、破骨細胞関連遺伝子の発現が低下し、破骨細胞への分化および細胞融合は減弱することが示唆された。

引き続き論文内容及び関連事項について、以下の項目を中心に質疑応答がなされた。

- (1) 破骨細胞数が増加するメカニズム、またその寿命について
- (2) 機械的刺激の種類について
- (3) 圧縮力が解放された後の変化の持続性について
- (4) 細胞が圧縮力を感知するメカニズムについて
- (5) 機械的刺激の種類によって破骨細胞への分化に関する反応に違いがある要因について
- (6) 今後の研究の展開について

本研究は、矯正治療における圧迫側歯根膜において破骨細胞前駆細胞が矯正力を感知して破骨細胞に誘導される現象が、矯正力を除去した場合にどのような挙動を示すか、またそのメカニズムを、細胞内情報伝達の観点から明らかにしたものである。動的矯正治療後の保定期間における、歯周組織の改造機構における破骨細胞の挙動と、破骨細胞が直接圧迫力の変化を感知する、その背景の機構を明らかにしている。この成果は歯科矯正学の分野に留まらず、骨代謝等の基礎医学的分野に対しても重要な情報を提供しており、高く評価される成果を得ている。加えて、質疑応答から、申請者は本研究の内容を中心とした専門分野はもとより、関連分野について十分な理解と学識を有していることが確認された。

以上から審査担当者全員は、学位申請者が博士(歯学)の学位を授与するに値するものと認めた。