HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	AI駆動型形態計測法の確立と骨粗鬆症モデルラットを用いた病態薬理学的手法による歯槽骨骨小腔微細構造の動的特異性に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	木村, 徳子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15488号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89434
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Atsuko_Kimura_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（歯学）　　氏　名　木　村　徳　子

学　位　論　文　題　名
AI 駆動型形態計測法の確立と
骨粗鬆症モデルラットを用いた病態薬理学的手法による
歯槽骨骨小腔微細構造の動的特異性に関する研究

キーワード（５つ）骨小腔，骨細胞ネットワーク、メカノセンサー，骨リモデリング，骨代謝回転

歯槽骨は、歯の支持および咬合力の受容を行う特有の骨組織であり、筋や腱とともに運動器を構成する他の骨とは異なる点が多い。他の骨組織と同様、歯槽骨も破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成という連続的なリモデリングプロセスによって維持され、骨基質内には、骨細胞群が細胞突起を伸長し細胞間のネットワーク（骨細胞ネットワーク）を構築している。骨細胞ネットワークは、破骨細胞や骨芽細胞の調節を介して骨リモデリングに関与し、また、機械的刺激の増幅装置（メカノセンサー）としても機能している。

機械的応力を用いて歯槽骨のリモデリングを制御することで不正咬合の治療を目的とする歯科矯正学の領域では、歯槽骨の骨リモデリングと骨細胞ネットワークの特異性を理解することは極めて重要である。これまでの知見により、歯科矯正時には歯を通して歯槽骨にメカニカルストレスが加わることで、骨細胞からのスクレロスチンや RANKL の発現および分泌が調節され、骨吸収と骨形成という連続的なリモデリングプロセスが維持されていることが解明された。骨細胞を囲む骨小腔の微細形態は、骨の生理的荷重応答や、代謝回転、骨粗鬆症治療薬である PTH 製剤投与で、動的に変化していることが報告されている。そこで、我々は歯槽骨の骨代謝の特異性を解明するために、AI 駆動型の骨小腔微細形態計測法を確立し、骨粗鬆症モデルラットおよび PTH 製剤投与による病態薬理学的実験系において、歯槽骨と頭頂骨、顎骨、それぞれにおける骨小腔微細形態の定量比較を試みた。

本研究では、ラット卵巣摘出骨粗鬆症モデルラットへの骨代謝改善薬である PTH 制剤テリパラチド（以下 TPTD）投与実験系を用いて、全身骨代謝回転の変化における歯槽骨の代謝変化を他の骨組織と比較検討し、その特異性を明らかにすることを目的とした。12 週齢の SD 系雌性ラットに OVX（卵巣摘除）および Sham（偽手術）を施し、4 週後からテリパラチド（TPTD）(30μg/Kg)もしくは Vehicle（媒体)を週 3 回、4 週間皮下投与した。最終投与の 24 時間後に採材した。採材した下顎骨、および頭頂骨の切片を広視野顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡を用いて撮像し、形態計測、そして骨小腔の定量化を行なった。骨小腔の微細構造計測は Artificial Intelligence(AI)による深層機械学習の手法を用いて自動形態認識を行なった。その結果、Sham-Vehicle 群と OVX-Vehicle 群を比較した場合、頭頂骨および下顎骨の外形に有意な変化は見られなかった。すなわち、下顎骨骨体部の形態および骨量はエストロゲン低下の影響を受けない可能性が示唆された。頭頂骨中板の骨髄面では類骨が観察され、頭頂骨においては最も骨代謝活性が高い部位であると思われた。しかしながら、この部位においても、卵巣摘出、すなわちエストロゲン欠乏の有意な影響は観察されなかった。本研究の観察から、エストロゲン低下による頭蓋顔面骨形態への明瞭な変化は観察されなかった。しかし、頭頂骨の形態計測では、OVX-Vehicle 群と OVX-TPTD 群を比較した場合、全体の厚みと、頭頂骨骨髄面の骨形成は、有意に増加しており、TPTD による骨形成効果が観察された。同部位の骨形成を、Sham-Vehicle 群と OVX-Vehicle 群を比較した場合には有意な差は観察されなかったことから、卵巣摘出によるエストロゲンの低下が,この頭頂骨骨髄面における TPTD への感受性を高めている可能性を示唆していた。また、下顎骨の骨小腔の計測の結果、歯槽骨、舌側、頬側の全ての部位において骨小腔面積は OVX-Vehicle 群で Sham-Vehicle 群より増加した。特に歯槽骨と舌側では OVX-Vehicle 群と Sham-Vehicle 群を比較すると有意に面積が増加した。骨小腔の拡大は、授乳時において観察され、「骨細胞性骨融解」として知られている。今回の観察では、下顎骨舌側部や歯槽骨では、部位特異的に、エストロゲン低下に伴い骨細胞性骨融解が起きている可能性を示唆し、非常に興味深い結果であった。また、歯槽骨では、OVX-TPTD 群では OVX-Vehicle 群より面積が、有意ではないものの、やや減少する傾向が見られた。一方、頭頂骨の骨小腔面積の計測では、外板、中板、内板の全ての層において、骨小腔の面積に群間の変化は見られなかった。これらの結果から、頭頂骨の骨小腔の面積は TPTD 投与の影響を受けない可能性が示唆された。骨小腔内での骨形成と骨吸収は、局所的骨リモデリング：local bone remodeling とも記載され、その生理的意義およびメカニズムが議論されている。今回の観察は、歯槽骨の恒常性維持に骨細胞性の局所骨リモデリングが関与している可能性を示唆するものであり、今後の詳細な検討が重要であると思われた。我々の結果か

ら、TPTD は、頭頂骨では外骨膜や骨髄内膜腔面を、また、歯槽骨を含む顎骨では、骨細胞を標的として骨形成を促進することが示唆された。歯槽骨を含む顎骨では、骨膜や海綿骨のリモデリングを主体とする中胚葉性の体幹・四肢骨とは異なる骨代謝特異性を有していることが考えられた。