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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　木村　徳子

審 査 担 当 者　　主査　教授　飯村　忠浩
副査　教授　網塚　憲生
副査　教授　佐藤　嘉晃

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

審査は、主査、副査を含めて Web 形式の公聴会として行われ、論文提出者が論文内容の要旨を説明した。その後、内容について審査担当者が質問し、論文提出者が回答する形式で進められた。以下に論文内容と審査の要旨を述べる。

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 系雌性ラットに卵巣摘除術（OVX）および偽（Sham）手術を施し、4 週後から PTH 製剤：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、および骨小腔の定量化を行なった。その結果、頭頂骨では TPTD を投与することで骨髄層である中板の BV/TV の増加、類骨形成の亢進、骨の厚みの増加が見られたが、骨小腔の面積は変化がなかった。このことから、頭頂骨では外骨膜および骨髄内膜腔面での骨リモデリングが重要な役割を果たすと考えられた。また、顎骨では OVX または TPTD 投与による形態への影響はなかったが、OVX を行うことで骨小腔が拡大し、TPTD を投与することで骨小腔の面積が減少することか

ら、歯槽骨を含む顎骨では骨細胞性リモデリングが、骨粗鬆症の病態や TPTD の薬理効果に関与することが示唆された。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。

上記の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. 歯槽骨の BV/TV の計測での ROI の設定方法について
2. 今回の計測データを応用して歯槽骨の範囲を定義することは今後可能となるか
3. 顎骨の特異性について考察していたが、特に歯槽骨の特異性はどうか
4. AI による教師データ作成の際、骨小腔ではないオブジェクトの排除はどのように行なったか
5. 骨細管の解析は今回の計測では行なったか
6. OVX すると歯槽骨の骨小腔が拡大していることを報告した先行研究はあるか

これらの質問に対して、学位申請者から明解な説明と回答が得られたとともに、今後の研究に対する展望が示された。学位申請者は、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可能性を示した。本研究の内容は歯槽骨の特異性の解明に寄与するものと評価され、審査担当者全員は、学位申請者が博士（歯学）の学位を授与されるに相応しいと認めた。