

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 水原正博

学位論文題目 Vesicular nucleotide transporter mediates adenosine triphosphate release in compressed human periodontal ligament fibroblast cells and participates in tooth movement-induced nociception in rats

審査委員 (主査) 竹内 弘



(副査) 渡辺 幸嗣



(副査) 古株 彰一郎



学位審査結果の要旨

矯正歯科治療中は痛みを伴うため、その疼痛管理は重要である。しかし、矯正学的歯の移動時の疼痛発症機序は不明な点が多い。一方、ヒト歯根膜 (HPDL) 細胞は機械的的刺激に反応して疼痛伝達物質であるアデノシン三リン酸 (ATP) を放出する事が明らかとなっている。そこで申請者の水原氏らは、ATP の小胞保存、輸送を担う小胞型ヌクレオチドトランスポーター (VNUT) に着目し、HPDL 細胞からの ATP 放出が矯正学的歯の移動における疼痛発症に与える影響を検証することを目的として本研究を行った。

水原氏らは、先ず遠心力を用いた機械的的刺激を HPDL 細胞に加え、細胞外への ATP 放出経路に関する遺伝子群として、VNUT、Connexin 43、Pannexin 1 の発現およびその変化を調べた。RT-PCR 法ならびに免疫組織化学から、HPDL 細胞において VNUT が発現していることが確認された。VNUT 遺伝子の発現量は、遠心力を用いた機械的的刺激を HPDL 細胞に加えると増加した。また遠心力により HPDL 細胞から培地中への ATP 放出量をルシフェリルシフェラーゼ法で調べたところ、遠心力の付加によって培地中 ATP 量は力依存的、時間依存的に増加した。遠心力による HPDL 細胞からの ATP 放出量増加は、VNUT を阻害するクロドロネートを添加すると濃度依存的に減弱した。次に水原氏らは、ラットを用いて実験的歯の移動による疼痛関連行動の変化を調べた。雄性 Wistar 系ラットの上顎右側切歯と同側第一臼歯の間に Ni-Ti クローズドコイルスプリングを装着すると、1 日後に疼痛関連行動が増加した。この疼痛関連行動は、VNUT を阻害するクロドロネートの投与によりコントロールレベルまで減少した。

以上の結果より、矯正学的歯の移動時に生じる機械的的刺激によって増加する HPDL 細胞からの ATP の放出に VNUT が重要な役割を果たしており、クロドロネートによる VNUT の阻害は、HPDL 細胞からの ATP の放出を減少させて、矯正治療中の疼痛発症を抑制することが示唆された。VNUT は、矯正学的歯の移動における疼痛抑制の新たなターゲットになり得ること、その特異的阻害薬であるクロドロネートは、矯正歯科治療における新規の鎮痛薬として役立つ可能性が考えられた。

本研究内容について申請者の水原氏に対し、遠心力と実際の矯正時に加わる力との関係や遠心力以外の機械的的刺激による実験の有無、Connexin 43、Pannexin 1 など VNUT 以外の分子の関与、放出された ATP と投与したクロドロネートの骨芽細胞・破骨細胞への作用とそれが矯正学的歯の移動に及ぼす影響など、主査と2名の副査による試問を行い、実験手法、結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等について概ね適切な回答を得た。矯正学的歯の移動における疼痛発症に VNUT を介して放出される ATP が重要な役割を果たすことを示唆する本研究成果は、矯正学的歯の移動時の疼痛発症機序を理解し、矯正歯科治療中の痛みによる患者の苦痛に対して有効な対処方法の開発に寄与するものが多いことから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。