

ふりがな  
氏名 長谷川 朋子  
学位 博士 (歯学)  
学位記番号 新大院博 (歯) 第 94 号  
学位授与の日付 平成 19 年 3 月 22 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名

The extended time to operate and the occlusal force influence determination of the pulpal healing pattern in replanted mouse molars

(手術時間の延長と咬合力がマウス臼歯再植後の歯髄治癒パターンに影響を与える)

論文審査委員 主査 教授 大島 勇人  
副査 教授 興地 隆史  
教授 吉江 弘正

## 博士論文の要旨

### I. 目的

象牙質・歯髄複合体は損傷に対する修復能力を有しており、咬耗・磨耗、齶蝕、歯の切削等により歯が損傷を受けると第三象牙質を形成して外界の刺激から自身を防御することが知られている。歯の再植とは意図的、もしくは外傷により偶発的に歯が歯槽窩(抜歯窩)から脱落してしまった場合、歯をもう一度もとの位置に戻す処置である。歯の再植は、歯科臨床で一般的に行われている処置法であるにもかかわらず、その後の歯髄でどのような変化が起こっているのかについての理解や歯の再植後の治癒を左右する因子についての認識は乏しい。これまでの研究により歯の再植後には、歯髄腔内に第三象牙質が形成されることに加えて、骨組織が形成されることが知られている。さらに骨組織が形成される場合に、歯髄内に破骨細胞系細胞が出現することが明らかになっている。また、再植時間と歯根吸収との間にも有意関係が認められている。しかしながら、歯の再植後の歯髄治癒過程において再植後の歯髄治癒パターンを規定する因子については十分明らかになっていないのが現状である。そこで、本研究は、マウス臼歯再植実験モデルを確立し、象牙芽細胞の分化マーカーとして nestin 免疫組織化学、細胞増殖活性マーカーとしてブロモデオキシウリジン (BrdU) 免疫組織化学、破骨細胞系細胞のマーカーとして酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRAP) 酵素組織化学を用いて、意図的再植時間の延長や咬合力がマウス臼歯再植後の歯髄治癒パターンに与える影響を検索した。

### II. 方法

実験動物として生後 3 週齢の Crlj:CD1(ICR)マウスを用いた。抱水クロラル (350mg/kg) 腹腔内注射による麻酔後、上顎右側第一臼歯を歯科用ピンセットにて抜去し、直後に再植した群、30 分、1、2、3、6 時間生理食塩水中に浸漬した後に再植した群に分け、さらに対合歯抜去群と未抜去群に分け歯髄治癒パターンを検索した。術後 1、3、5、7、14 日後に BrdU を腹腔内投与し、分裂細胞をラベルし 2 時間後にアルデヒド系固定液で灌流固定、EDTA 脱灰、パラフィン切片を作製した。抗 nestin モノク

ロナル抗体および抗 BrdU を用いた免疫組織化学染色、TRAP 酵素組織化学染色を施し、光顕にて観察した。さらに、歯髓の BrdU 陽性細胞数を歯冠部と歯根部に分け統計解析 (LSD 検定) した。

### Ⅲ. 結果と考察

対照群では、歯髓・象牙質界面に多列様を示す象牙芽細胞が nestin 陽性反応を示したが、歯髓内には TRAP 陽性反応は認められなかった。再植 3 日後までに nestin 陽性を示す象牙芽細胞が消失したが、1 日後に根尖部歯髓内に nestin 陽性の線維状構造物が出現し、その後歯冠方向に拡大していった。5 日後になると、歯根部から歯冠部にかけて nestin 陽性象牙芽細胞が配列を開始し、7 日後には歯髓全周に渡って nestin 陽性象牙芽細胞の配列が観察された。一方、nestin 陽性象牙芽細胞の配列が見られない標本も観察された。14 日以降では、歯髓治癒パターンは主に第三象牙質形成群、第三象牙質・骨様組織混在群の2つに分けられたが、線維性組織置換群、炎症性反応群も観察された。また、実験期間を通して歯髓内 TRAP 陽性反応は大きな変化を示さなかった。歯髓内細胞増殖活性については、再植 3 日後になると歯根歯髓の増殖活性が増加し、5 日後には歯髓全体の増殖活性が増加した。その後増殖活性は減少したが、14 日後にも増殖活性が認められた。

一方、対合歯抜去群においては、第三象牙質形成の割合が高くなった。また、抜去後 30 分、1、2、3、6 時間生理食塩水に浸漬した群においては、放置時間が長くなると第三象牙質形成群の割合が低くなり、線維性組織置換群や炎症性反応群の割合が増加した。

ラット臼歯再植実験モデルと比較して、マウス臼歯再植実験モデルは歯髓に与えるダメージが少ないと考えられ、そのことが歯髓内治癒パターンに影響し、第三象牙質が形成される割合が高くなることが示唆された。また、本実験群においては、骨様組織形成が見られる場合にも TRAP 陽性細胞の出現が希にしか見られず、ラット実験群と大きな違いを示した。一方、対合歯抜去群において、歯髓内第三象牙質形成群の割合が高くなることは、術後の咬合力が歯髓治癒パターンの負の因子として働くことが示唆された。さらに、意図的な再植時間の延長が歯髓内象牙質形成の割合を低くし、線維性組織置換群や炎症性反応群が増加することから、再植時間の延長が象牙芽細胞系細胞と骨芽細胞系細胞の比率や生存に影響を与えることが明かとなった。

以上より、意図的な再植時間の延長と咬合力が象牙芽細胞系細胞の生存ばかりでなく、歯の再植後の歯髓治癒パターンに影響を与えることが明かとなった。

## 審査結果の要旨

歯の再植後の歯髄治癒パターンは象牙質形成に加え骨組織形成が起こることが報告されており、歯髄には象牙芽細胞系細胞に加え骨芽細胞系細胞の存在も推測されている。歯髄内に骨組織形成が起こると容易に歯根吸収を起こすことから、歯の再植後の歯髄治癒パターンを規定する因子を解明することは、歯科臨床においても重要な課題である。

著者等の研究グループはこれまでラットを用いた歯の再植実験モデルを用いてきたが、本研究が世界で初めてマウスを用いた歯の再植実験モデルを確立した論文であることは注目に値する。今回、歯の再植実験モデルとしてラットとマウスで大きな違いがあることが明らかになった。マウス臼歯再植実験モデルは歯髄に与えるダメージが少ないと考えられ、歯髄内に象牙質が形成される割合が高く、対合歯の抜去はさらに象牙質形成の割合を増加することが明らかになった。したがって、術後の咬合力が歯髄に及ぼす大きな因子となることが明らかになった。さらに、意図的歯の再植時間の延長が象牙質形成と骨様組織形成の割合を変化させることから、歯髄の治癒パターンに変化を及ぼすことが明かとなった。すなわち、意図的再植時間の延長と咬合力が象牙芽細胞系細胞の生存はかりでなく、歯の再植後の歯髄治癒パターンに影響を与えることが明かとなった。さらに、本研究では、歯の再植後の歯髄内細胞増殖活性と象牙芽細胞分化との関係が明らかになった点も特筆すべき事項である。

今後は、意図的再植時間の延長と咬合力が歯髄にどのような影響を及ぼすのかシグナルレベルでの解明が必要であり、さらなる研究の発展が期待される。

以上より、本研究は、卓越した形態学的手法を用いてマウス臼歯再植後の歯髄治癒過程を免疫・酵素組織化学的に解明しており、歯の再植後の歯髄治癒パターンを規定する因子を明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。