

論文名：The effect of ROCK inhibitors on bone remodeling and rat experimental tooth movement (要約)

ROCK 阻害剤の骨代謝およびラットを用いた実験的歯の移動への効果

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 中田 樹里

---

【目的】骨組織は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収によって絶えずリモデリングを行い、動的平衡が維持されている。リモデリングは骨の機能と形態を維持するために不可欠であり、リモデリングの調節機構が崩れると様々な骨疾患が引き起こされる。一方、矯正歯科治療における歯の移動時には、歯根膜の圧迫側で破骨細胞による骨吸収が、牽引側で骨芽細胞による骨添加が生じる。薬剤添加により活発な骨リモデリングが引き起こされれば、効率的な歯の移動への応用が期待できる。そこで本研究では、化合物スクリーニングを行い、骨代謝に影響を与える薬剤の探索を試みるとともに、実験的歯の移動への効果について検討した。

【材料と方法】破骨細胞分化への影響を調べるために、RAW264.7 細胞に RANKL 存在下で標準阻害剤キット 1～4（化学療法基盤支援活動）の薬剤を添加して 5 日間培養した。多核化している TRAP 陽性細胞を破骨細胞とし、各薬剤の分化への影響を評価した。分化促進効果が高かった薬剤として ROCK 阻害剤である HA-1077、Y-27632 を見いだした。ROCK 阻害剤の骨芽細胞分化への影響を検証するために、マウス骨芽細胞前駆細胞の MC3T3-E1 細胞および 7 週齢雄性 ddY マウス大腿骨骨髓細胞を用いて分化誘導を行い、アリザリンレッド染色法にて評価を行った。また、8 週齢雄性 SD ラット頭蓋骨正中欠損モデルを用いて骨形成への影響について解析した。骨欠損部に各薬剤を各々含有したアテロコラーゲンスポンジを填入し、週に 2 度スポンジ部へ薬剤を注入した。4 週後にマイクロ CT をにて骨形成を評価した。さらに、8 週齢雄性 SD ラット歯の移動モデルを用い、0、3、5 日目に 29G インスリンシリンジにて薬剤を歯周組織に注入し、7 日目における歯の移動への影響について評価した。

【結果および考察】ROCK 阻害剤添加群は、破骨細胞分化促進効果に加え、骨芽細胞分化促進作用が認められた。ラット頭蓋骨正中欠損モデルにおいては、コントロール群と比較し骨欠損部の骨形成促進が観察された。組織学的解析では、薬剤添加群の新生骨部において顕著な骨芽細胞および破骨細胞の局在を認めた。また、ラット歯の移動モデルでは、薬剤添加群において歯の移動促進傾向が観察された。以上の結果より、ROCK 阻害剤である HA-1077、Y-27632 は、破骨細胞および骨芽細胞の分化を促進することで骨代謝回転を高め、骨形成の促進、局所投与による歯の移動促進効果の可能性も示唆された。