

(様式第 13 号)

2016 年 12 月 19 日

## 学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

学位申請者氏名	尾崎 友輝	
学位論文名	歯槽骨吸収モデルマウスに対する W9 ペプチドの歯槽骨修復効果 (The restorative effects of W9 peptide on alveolar bone loss in a mouse model with severely enhanced bone resorption)	
論文審査委員	主査:	松本歯科大学 教授 中村 浩彰 (印)
	副査:	松本歯科大学 准教授 影山 徹 (印)
	副査:	松本歯科大学 講師 落合 隆永 (印)
	副査:	(印)
	副査:	(印)
	副査:	(印)
最終試験	実施年月日	2016 年 12 月 14 日
	試験方法	口答 ・ 筆答
学位論文の要旨		
<p><b>【目的】</b> RANKと構造的相同性を有する W9 ペプチドが歯槽骨吸収と形成に及ぼす効果を明らかにするために、歯槽骨吸収モデルである OPG 欠損マウスを用いて形態学的手法により検討した。</p> <p><b>【方法】</b> OPG 欠損マウスにリセドロネートまたは W9 ペプチドを投与し、骨吸収および骨形成に対する効果について <math>\mu</math> CT および組織学的に解析した。破骨細胞に対する作用は TRAP 染色、骨芽細胞の分化については Osterix と ALPase に対する免疫染色により検討した。さらに、W9 の骨形成促進作用機序を明らかにするために <math>\beta</math>-カテニンおよびスクレロスチン発現についても解析した。</p> <p><b>【結果】</b> OPG 欠損マウスは骨吸収が亢進して骨量が減少するが、骨形成も亢進している。リセドロネートは OPG 欠損マウスの歯槽骨吸収と骨形成の両者を抑制する。一方、W9 は骨吸収を抑制するが、骨形成を亢進させるという結果が <math>\mu</math> CT により明らかとなった。TRAP 染色および Osterix と ALPase に対する免疫組織化学的検討により、W9 は破骨細胞分化を抑制し、骨芽細胞分化を促進することがわかった。W9 の骨形成促進作用機序を明らかにするために、Wnt-<math>\beta</math> カテニンシグナルに注目し、<math>\beta</math>-カテニン、スクレロスチン局在を検討したところ、W9 はスクレロスチン陽性骨細胞を減少させ、骨芽細胞系細胞の <math>\beta</math>-カテニンの核内移行を促進することがわかった。</p> <p><b>【考察】</b> ビスホスホネート製剤であるリセドロネートが骨吸収抑制作用のみを有するのに対し、W9 は骨吸収抑制作用と骨形成促進作用を有することが明らかとなった。W9 の骨吸収抑制作用は RANKL-RANK シグナル抑制によるものであり、骨形成促進作用は骨細胞のスクレロスチン発現を抑制することにより、Wnt-<math>\beta</math> カテニンシグナルが亢進するためであると考えられた。今後、歯周病治療における歯槽骨修復のための W9 の応用が期待される。</p>		
学位論文審査結果の要旨		
<p>学位申請論文は、W9 ペプチド投与が歯槽骨吸収モデルマウスに及ぼす影響について形態学的手法を主に用いて解析した論文である。</p> <p><math>\mu</math> CT により全体像を捉えてから組織学的手法を用いて詳細に解析しており、結果は説得力がある。また、免疫組織学的知見を定量的に解析して、客観的なデータとして提示していることも評価できる。リセドロネートが破骨細胞の骨吸収のみを抑制するのに対し、W9 ペプチドには骨吸収抑制作用と骨形成促進作用があることから、歯周病治療における骨再生と</p>		

(様式第 13 号)

関連づけて興味深い知見を示している。 本論文は、手法、得られた結果から導いた考察と結論はいずれも適切である。また、臨床を踏まえた基礎的研究として学術的に重要なものであり、歯科臨床における発展性を示唆する優れた論文である。 以上から、本論文が博士(歯学)の学位論文に値すると評価した。	
最終試験結果の要旨 申請者の学位申請論文について、研究に関する基礎知識、論文の内容に関わる事柄および研究成果の今後の展開などについて、口答による試験を行った。 質問事項は、次のとおりである。 1) OPG 欠損マウスを歯槽骨吸収モデルマウスとした理由について 2) ビスホスホネートの作用機序について 3) リセドロネートによりスクレロスチン発現が増加した理由について 4) W9 の安全性について 5) W9 による骨吸収抑制は破骨細胞の分化抑制なのか活性抑制なのか 6) ALPase 活性測定に用いた血清の採取時期について 7) スクレロスチンが骨芽細胞系細胞に作用する経路について 8) スクレロスチンと TRAP の二重染色を行った理由について 9) $\beta$ -カテニンの核内移行を示唆する所見について 10) 歯周病治療における W9 の応用法について 質問事項に対し文献的知識を踏まえて、適切な回答があった。また、申請者は本研究に用いた生化学的手法や形態学的手法を習得しているとともに、本研究の臨床的意義や発展性についても理解しており、博士課程修了者としての見識を有していると判断した。 以上により、本審査会は本申請者が博士(歯学)として十分な学力および見識を有するものと認定し、最終試験を合格と判定した。	
判 定 結 果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格      ・ <input type="checkbox"/> 不合格

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を( )を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を( )を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。