

## 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	原 弥革力		
学 位 論 文 名	デンティンブリッジ形成過程における古典的 Wnt シグナルの役割 ( <i>The role of canonical Wnt signal in the formation process of dentin bridge</i> )		
論文審査委員	主査：	松本歯科大学 教授	長谷川 博雅
	副査：	松本歯科大学 教授	石原 裕一
	副査：	松本歯科大学 准教授	田所 治
	副査：		(印)
	副査：		(印)
	副査：		(印)
最 終 試 験	実施年月日	2018 年 12 月 17 日	
	試験方法	<input type="checkbox"/> 口答 <input checked="" type="checkbox"/> 筆答	
学位論文の要旨			
<p>【目的】デンティンブリッジ形成と Wnt の詳細は未だ不明な点が残されていることから、マウスの用いた直接覆髄モデルを用いて、デンティンブリッジ形成過程の古典的 Wnt シグナルの関与を免疫組織化学的に解析した研究である。</p> <p>【方法】マウスの上顎第一臼歯を MTA セメントで直接覆髄し、処置後 1 日、4 日、通法にしたがって脱灰・パラフィン切片を作成し、Wnt3a、Wnt10a、<math>\beta</math>-catenin の局在を免疫組織化学的に解析した。また、マクロファージのマーカーとして F4/80、活性化象牙芽細胞と修復象牙芽細胞のマーカーとして Osterix の局在を検討している。</p> <p>【結果】<math>\mu</math>CT を用いた形態計測で、経時的に不透過像が増加した。Wnt3a、Wnt10a、<math>\beta</math>-catenin の陽性反応は、未処置歯の象牙芽細胞にほとんどなく、覆髄後 4 日、7 日の覆髄部周辺の象牙芽細胞と歯髄細胞に認められた。覆髄後 14 日では、覆髄部周辺に形成された reactionary dentin に沿って配列した象牙芽細胞と周囲の歯髄細胞に Wnt3a、Wnt10a、<math>\beta</math>-catenin の陽性像がみられ、異物を貪食した大型の F4/80 陽性マクロファージにも Wnt10a が陽性であった。覆髄後 28 日では覆髄部直下に形成されたデンティンブリッジに沿って並ぶ象牙芽細胞に Wnt3a、<math>\beta</math>-catenin、Osterix の陽性反応が観察された。</p> <p>【考察】デンティンブリッジに接して配列した象牙芽細胞の <math>\beta</math>-catenin と Osterix 陽性反応から、硬組織形成に Wnt シグナル関与していることが明らかにした。また、デンティンブリッジ形成のない早期から覆髄部周囲の象牙芽細胞と歯髄細胞に Wnt3a と Wnt10a が発現していたことから、象牙芽細胞の活性化や分化には、Wnt が関わることも示した。さらに覆髄後 14 日以降、異物処理で出現したマクロファージが Wnt10a を発現していたことから、覆髄後期で Wnt10a が修復に関与する可能性を示唆している。</p>			
学位論文審査結果の要旨			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wnt は細胞の増殖や分化に関わるシグナル伝達経路として有名で、歯の発生にも関わる。これまで象牙芽細胞の分化や修復象牙質に Wnt が関与することが報告されているが、処置後の Wnt 関連分子の局在に関する知見は乏しく、マウスのモデル実験で Wnt の関与を示した研究である。</li> <li><math>\mu</math>CT 像を用いて術後の不透過像を形態計測し、象牙質の形成が経時的に起こっていることを確認した。HE 所見でも reactionary dentin の形成に続きデンティンブリッジの形成を確認しており、モデル実験が成立していることを客観的に示している。</li> </ul>			

(様式第 13 号)

- ・ MTA セメントと Wnt 関連分子の関連を確認するなど、今後、解決すべき事柄はあるが、象牙芽細胞と周囲の歯髄細胞に Wnt3a、Wnt10a、 $\beta$ -catenin の陽性像が明らかに確認され、陽性細胞の出現後にデンティンブリッジが形成されるなど、直接覆髄の修復に Wnt シグナルが関与することが明確に示されている。
- ・ 処置後の後期では異物反応であるマクロファージにも Wnt10a 陽性所見があったことから、マクロファージ由来の Wnt も修復に関与する可能性が示唆されて点は興味深い。
- ・ この実験系を用いて、Wnt の関与を詳細に観察することが可能で、今後の発展性にも期待できる。

以上のような点から、本論文は学位論文として相応しいものと判断した。

#### 最終試験結果の要旨

学位論文の内容に関する質疑に加え、以下のような項目を中心に口頭による試験を行った。

1. 塩化リチウムはどのような機序で Wnt を活性化するのか。
2. Tukey-Kramer を使用した理由は何か。
3. Wnt の各種リガンドと役割で組織・細胞特異性などはあるのか。
4. 修復象牙質形成に反応性象牙質形成が必須となる理由を今回の結果をもとに述べよ。
5. Wnt シグナル以外に修復象牙芽細胞分化に関与する因子があれば述べよ。
6. マウスの直接覆髄の治癒が、ラットのそれと比べて長引く理由について述べよ。
7. 象牙芽細胞、歯髄細胞、マクロファージにおける Wnt の重要性を具体的に述べよ。

以上の質問に対して適切な回答が得られたことから、学位申請者は博士（歯学）の課程修了者として十分な知識と学力を有していると判断し、最終試験を合格と判定した。

判 定 結 果

☒ 合格

・

☐ 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。