

2021 年 12 月 16 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	加藤 大樹		
学位論文名	歯周組織における Wnt/ β -catenin シグナル陽性細胞の分布 (Localization of Wnt/ β -catenin signal-positive cells in periodontal tissues)		
論文審査委員	主査:	松本歯科大学 教授	平賀 徹 (印)
	副査:	松本歯科大学 教授	吉成 伸夫 (印)
	副査:	松本歯科大学 教授	大須賀 直人 (印)
	副査:		(印)
	副査:		(印)
	副査:		(印)
最終試験	実施年月日	2021 年 12 月 15 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】Wnt は分泌性の糖タンパク質であり, 近年 Wnt シグナルが骨形成に重要であることがわかってきた. 歯周組織の維持や改造にも Wnt シグナルが関与することが報告されている. しかし, 生理的状态において, Wnt/β-catenin シグナル陽性細胞が歯根膜を含む歯周組織のどこに分布するか, また, その分布が加齢により変化するかどうかは未解明な部分が多い. 本研究の目的は, 歯周組織における Wnt シグナル活性化細胞の分布と加齢による変化を明らかにすることである.</p> <p>【材料と方法】本研究では, Axin2CreERT2-tdTomato マウス (4 週齢, 6 週齢, 30 週齢, 48 週齢) を用いて, 歯周組織における Wnt/β-catenin シグナル活性化細胞を観察した. Wnt/β-catenin シグナルの活性化は, その標的遺伝子である Axin2 が発現すると赤色蛍光タンパク質である tdTomato が発現することを指標にした. タモキシフェン (TAM) 投与後, 3 日と 30 日後の臼歯を含む上顎骨の凍結切片を作製し, 蛍光顕微鏡で tdTomato の発現を観察した. さらに, 細胞増殖マーカーとして, Ki67 を蛍光免疫組織学的に観察した. Sclerostin 発現は, Axin2Cre:ERT2; Sost-Green マウスの上顎臼歯の歯周組織を蛍光顕微鏡を用いて観察した.</p> <p>【結果および考察】TAM 投与後 3 日において, Axin2 の発現は, 4 週齢および 6 週齢では根尖部歯根膜, 根管歯髄, 根管中隔部歯槽骨および歯肉上皮部に多く認められた. しかし, 30 週齢マウスでは, Axin2 発現細胞は減少しており, 48 週齢マウスでは, その発現はわずかであった. TAM 投与後 30 日では, Axin2 の発現細胞がすべての週齢において増加したものの, 48 週齢マウスでは Axin2 発現細胞の増加をわずかに認めるのみであった. Axin2 発現細胞は, 細胞増殖マーカーである Ki67 を発現した. つまり, Axin2 発現細胞は細胞増殖活性が高いことを示唆する. 加齢に伴い Axin2 陽性かつ Ki67 陽性細胞は減少した. 一方, 加齢に伴い, 歯槽骨における Sclerostin 陽性骨細胞が増加した. 以上より Wnt/β-catenin シグナル陽性細胞は, 歯根膜, 歯肉上皮, 歯槽骨といった歯周組織や歯髄に分布し, 細胞増殖が旺盛であることが示唆された. また, 加齢に伴い, 歯槽骨での Sclerostin 発現が増加するため, Wnt/β-catenin シグナル陽性細胞が減少する可能性が</p>			

(様式第 13 号)

示唆された。

【結語】若齢マウスでは、根尖部歯根膜と根尖部歯髄象牙芽細胞で Wnt/ β -catenin シグナルが強く活性化されていた。加齢に伴い、Wnt/ β -catenin シグナル陽性細胞とその細胞増殖は顕著に減少した。

学位論文審査結果の要旨

本研究は、古典的 Wnt シグナル経路の下流分子である Axin2 を発現する細胞で蛍光タンパクを発現する遺伝子改変マウスを用い、歯周組織における Wnt シグナル活性化細胞の局在とその系譜を加齢との関連で明確に示した研究である。また、Wnt シグナルの抑制分子の一つである sclerostin 発現細胞の局在を併せて検討することにより、Axin2 陽性細胞の局在の加齢変化との関連を示唆する所見も得られている。本研究によって歯周組織における Wnt シグナル活性化動態の一端が解明されたことを評価したい。

Wnt シグナルは数多くの分子が関与する極めて複雑なシグナル経路であるが、本研究で得られた成果は、歯周組織における Wnt シグナル活性化動態の全容解明の端緒となるものであり、今後の我が国における歯科臨床および歯科医学の発展への寄与が期待されることから、博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。

最終試験結果の要旨

申請者の学位申請論文に関連して、以下のような項目を中心に口頭試験を行った。

1. Axin2 の機能、局在等について
2. 歯周組織の Wnt に対する反応性について
3. sclerostin と Axin2 の発現の関連性について
4. Axin2 陽性細胞の分化能について
5. Axin2 陽性細胞の歯根膜内の移動について
6. 遺伝子改変マウスの繁殖方法について
7. マウスの加齢の評価について

以上の質問に対して、文献的な考察を含めて概ね妥当な回答が得られたことから、学位申請者は本学大学院博士課程修了者と同等の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。