







## 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	西 田 優 花	
学 位 論 文 名	抜歯後組織修復における金属結合タンパク質メタロチオネイン-1/-2 の関与 (Involvement of metal-binding protein, metallothionein-1/-2 in the tissue repair after tooth extraction)	
論 文 審 査 委 員	主査：	松本歯科大学 特任教授 平岡 行博 
	副査：	松本歯科大学 教 授 芳澤 享子 
	副査：	松本歯科大学 准 教 授 山下 照仁 
	副査：	
	副査：	
	副査：	
最 終 試 験	実 施 年 月 日	2023 年 2 月 13 日
	試 験 方 法	<input type="checkbox"/> 口答 ・ <input type="checkbox"/> 筆答
学位論文の要旨		
<p>【目的】</p> <p>メタロチオネイン(MT)は、多様な刺激により誘導される低分子量の金属結合タンパク質である。分子内に豊富に存在するチオール基を介した作用により、亜鉛や銅などの必須微量元素恒常性維持や抗酸化作用を示すことが報告されているが、皮膚の創傷治癒時にも誘導されることから、細胞増殖や創傷治癒への関与も示唆されている。しかし、MT が創傷治癒に関わる機序の詳細は未だ明確になっていない。</p> <p>ところで、歯科診療において抜歯は通常処置の 1 つであるが、抜歯窩では上皮再生が進行しており、皮膚創傷治癒時と同様、抜歯窩での組織修復にも MT の関与が想定される。しかし、MT と抜歯後組織修復との関連については未だ報告がない。</p> <p>したがって、本研究では、MT-1/-2 欠損マウスと野生型マウスを用い、抜歯後組織修復における MT-1/-2 の関与について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>まず、野生型マウスを用いて抜歯後上皮再生時の MT-1/-2 局在を検討した。抜歯は雄性、28 日齢マウスの上顎右側第一臼歯で行い、0, 3, 5, 7 日後に上顎骨を採取した。その後、上顎骨の脱灰パラフィン包埋切片を作成し、組織学的評価 (HE 染色, 組織化学染色 [抗 Ki-67 抗体, 抗 MT-1/-2 抗体]) を行なった。</p> <p>次いで、野生型および MT-1/-2 欠損マウスを用いて、同様の抜歯処置および上顎骨採取を行い、抜歯後の上皮再生と骨新生における差異を検討した。上皮再生は創傷面積で評価し、抜歯部位の実体顕微鏡画像を NIH ImageJ で測定した。</p> <p>また、骨新生は、抜歯根相当部 (近・遠心頬側根, 口蓋根) の骨密度 (新生骨体積/根相当部体積, %) で評価し、<math>\mu</math>CT 画像を解析することにより算出した。</p> <p>さらに、MT-1/-2 欠損マウスにおいて抜歯前日より 4 日間、<math>\alpha</math>-トコフェロールを腹腔内投与し、抜歯 3 日後の抜歯後上皮再生に対する影響を検討した。</p>		

【結果】

再生上皮において、MT-1/-2 は Ki-67 と比較し、多種の細胞に発現していたが、共に基底細胞に発現し、その発現領域は近似していた。

また、創傷面積は、両系統マウス共に抜歯後経時的に減少したが、抜歯 3, 7 日後における MT-1/-2 欠損マウスの創傷面積は、野生型マウスに比べて有意に高値であった。なお、MT-1/-2 欠損マウスにおける抜歯 3 日後の  $\alpha$ -トコフェロール投与群の創傷面積は、対照群と比較し有意に低値であった。

一方、抜歯根相当部の骨密度は経時的に増加したが、抜歯 3, 5, 7 日後において MT-1/-2 欠損マウスで骨密度が低値となる傾向があったものの、野生型マウスとの間に有意な差は認められなかった。

【結論】

MT-1/-2 欠損マウスでは抜歯後の上皮再生は遅延した。また、その機序の 1 つとして、MT-1/-2 欠損による活性酸素消去機能の欠失が関与している可能性が示唆された。

学位論文審査結果の要旨

本学位論文は、MT-1/-2 欠損マウスを用いて、抜歯後組織修復における MT-1/-2 の生理機能を検討したものである。野生型マウスと比較し MT-1/-2 欠損マウスでは遅延する上皮再生が、 $\alpha$ -トコフェロール（ビタミン E）投与により促進されたことから、MT-1/-2 が活性酸素消去機能を介して上皮組織再生を保護している可能性を示唆したものである。

研究の目的、方法、結果、考察、結論は明確、かつ適切に記載されており、申請論文の研究結果が示唆する内容は妥当性があるのみならず、将来的な展望が期待できるものである。

このことから、申請論文は博士論文として相応しいと判断した。

最終試験結果の要旨

研究手法、および考察に関する解釈と知識を質したところ、明確な回答が得られた。なお、質問事項は以下の通りである。

1.  $\alpha$ -トコフェロールの対照としてコーン油の使用は適切か。
2. 抜歯という刺激における MT-1/-2 誘導因子は何か。
3. サンプル数に違いがあるのはなぜか。
4. 抜歯後の上皮再生過程はどのようなものか。
5. 今後の研究の展望について。

以上より、博士課程修了者として相応しい専門分野の知識を有していると判断した。

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。