

# 論文内容の要旨

論文提出者	(氏名) 松尾 聡
論文題目	Cyclophosphamide Promotes Arrested Development of the Dental Root in Mice
(論文内容の要旨)	
研究目的	
<p>シクロホスファミド (CPA) は、アルキル化剤に分類される抗がん剤あるいは免疫抑制剤として使用されている。小児悪性腫瘍に対する大量化学療法は、歯の形成異常や萌出障害といった晩発障害を惹起する。本実験では大量化学療法による歯の晩発障害のうち、歯根形成障害に着目し、CPAが歯根形成を担うHertwig's上皮鞘 (HERS) に与える影響を明らかにすることを目的として解析を行った。</p>	
材料および方法	
<p>生後3, 6, 9日齢のICRマウスにCPAの腹腔内投与を行い、In vivoモデルを作製した。臼歯の発育については、14, 21, 28日齢で下顎骨を切除して、CT撮影およびHE染色標本により検討した。</p> <p>マウスHERS由来細胞株HERS01aを用いて、In vitroでのCPA刺激実験を行い、HERS細胞の細胞生存率およびタンパク発現の変化を検索した。</p>	
結果	
<p>高濃度CPA投与群では、一般的な抗がん剤副作用である体重減少と脱毛を認めた。しかしながら、歯の萌出や歯冠形態には影響を及ぼさなかった。しかし、歯根形成については、高濃度群で歯根伸長の停止および根尖孔の早期閉鎖がみられた。</p> <p>In vitroにおいては、CPA濃度依存的に細胞数の減少を認めた。ウェスタンブロットと免疫染色によるタンパク発現の検索において、control群では、E-cadherin発現を認めたが、N-cadherin発現はみられなかった。しかしながら、高濃度刺激群では、E-cadherinの発現の減少およびN-cadherin発現の上昇を認めた。</p>	
考察	
<p>CPA投与ICRマウス臼歯歯根は根尖孔の早期閉鎖および短根を認めた。In vitroでのCPA刺激実験から、上皮系マーカーのE-cadherin発現の減少に加えて、N-cadherin発現の上昇が認められた。これらのことから、HERSの細胞間接着が低下し、早期にEMT様の現象を誘発しHERSの断片化を引き起こすことで根尖孔の早期閉鎖およびそれに伴う短根形成につながることを示唆された。</p>	
結論	
<p>高濃度 CPA 投与は、根尖孔の早期閉鎖および短根形成を誘発する。これらの変化は、EMT 様現象の誘導による HERS の断片化が関与する可能性が示唆された</p>	