

論文内容の要旨

論文提出者	堤 貴司
論文題目	Hyperocclusion Up-regulates CCL3 Expression in CCL2- and CCR2-deficient Mice
<p>今研究の目的は、CCL2とその受容体CCR2のノックアウト (KO) マウスを用いて咬合性外傷モデルを作製し、CCL2シグナル欠損下におけるメカニカルストレス (MS; Mechanical Stress) によるケモカインの発現及び歯槽骨吸収についてマウス咬合性外傷モデルの実験系による検討を行うことにより咬合性外傷のメカニズムを解明することである。 <i>in vivo</i> 実験モデルでは5週齢マウスの上顎臼歯部にスチールワイヤーを接着して早期接触を付与した。その後、凍結標本を作製しTRAP染色、HE染色、免疫染色 (CCL2、CCL3、CCL5) を行った。 <i>in vitro</i> 実験モデルでは、マウス歯根より初代歯根膜細胞を単離し、ストレッチチャンバー上にてMSとして5%の間欠的伸展刺激を加えて培養し、各ケモカイン (CCL2、CCL3、CCL5) の発現変化を検討した。その結果、野生型 (WT) マウスでは歯根膜においてMS刺激時間依存的にCCL2の発現が有意に上昇し、歯槽骨におけるTRAP陽性細胞数はMS刺激時間依存的に有意に上昇した。一方、CCL2-KO (CCL2^{-/-}) 及び CCR2-KO (CCR2^{-/-}) マウスでは、day0において既に歯根膜におけるCCL3発現がWTと比較して有意に上昇しており、その後のMS刺激により時間依存的に更なる上昇が認められた。また、歯槽骨のTRAP陽性細胞数もMS刺激時間依存的に有意に上昇していた。実験結果より、WTマウスではMSを受けた歯根膜細胞よりCCL2が分泌され、その結果賦活化するCCL2シグナルが破骨細胞の分化誘導を行うことが分かった。一方で、CCL2^{-/-}、CCR2^{-/-} マウスにおいても、MSに起因する歯槽骨吸収がWTマウスと同様に認められることから、CCL2シグナル欠損下では、代償的にCCL3の発現が上昇し、CCL2の機能を補償するように破骨細胞の分化誘導を行っていることが考えられた。今研究では、咬合性外傷の発症機序として、CCL2シグナルは、MSに起因する破骨細胞分化誘導において重要な因子として機能し、CCL2シグナル欠損下ではCCL3の発現量が代償的に上昇し歯槽骨吸収を引き起こす可能性が示唆された。</p>	