

ふりがな氏名	りゅう へいたお 劉 海濤
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 944 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 3 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学位論文題目	Localization of senescent cells under cavity preparations in rats and restoration of reparative dentin formation by senolytics （ラット窩洞形成下における老化細胞の局在と老化細胞除去薬による修復象牙質形成の回復）
学位論文掲載誌	Dental Materials Journal 第 42 巻 第 3 号 令和 5 年 6 月
論文調査委員	主査 山本 一世 教授 副査 梅田 誠 教授 副査 本田 義知 教授

論文内容要旨

窩洞形成や磨耗等による刺激に応答した象牙芽細胞は、タンパク質合成を活性化し修復象牙質を形成する。一方、機械的刺激や炎症、酸化などストレスにより誘導される老化細胞が様々な疾患に関与することが次々と解明され、老化細胞除去薬（senolytics）の応用による疾患の改善が注目を集めている。本研究では、窩洞形成時の老化細胞の出現挙動について解析した。さらに老化細胞除去薬（Dasanitib+Quercetin : DQ）を用いて老化細胞除去が修復象牙質の形成に与える影響を検討した。

8 週齢の Wistar 系雄性ラットの右側上顎第一臼歯の近心咬頭に ϕ 0.5mm ダイヤモンドポイントで咬合面から 0.4mm の窩洞形成(DCP)を行い、窩洞形成モデルラットを作製した。DCP を行った実験群は水酸化カルシウム(Ca(OH)₂)による間接覆髄の有無、DQ 経口投与の有無によって 4 群(①DCP②DCP+ Ca(OH)₂③DCP+DQ④DCP+Ca(OH)₂+DQ)に分け、DCP を行っていない DQ 投与の有無で分けた 2 つの対照群(⑤No DCP⑥No DCP+Ca(OH)₂)と比較した。DQ 複合薬は、D:6.67 mg/kg と Q: 66.7 mg/kg を混合し、5 日に 1 回経口投与した。窩洞形成後 7 日後と 14 日後に、組織学的解析を行った。蛍光免疫染色を用いて老化細胞形成を、H-E 染色を用いて修復象牙質の形成量を評価した。組織解析では歯髄窩洞形成直下の髓角部(PH)と、髓腔の側壁部(LPC)について解析した。本研究の結果、窩洞形成により歯髄内に老化細胞が誘導されることが示された。DQ の投与はより早期である 7 日後から歯髄内の老化細胞を減少させることが示された。また、間接覆髄および DQ はいずれ

れも修復象牙質の量を増加させた。本研究は *in vivo* における歯髄ストレス誘導性老化細胞の挙動を解明するのみならず、老化細胞の除去により修復象牙質の形成量を制御できることを明らかにした。

論文審査結果要旨

本研究では、歯科においては窩洞形成時の老化細胞の出現挙動について解析した。さらに老化細胞除去薬 (Dasanitib+Quercetin : DQ) を用いて老化細胞除去が修復象牙質の形成に与える影響を検討した研究である。

実験方法として、窩洞形成モデルラットを使用し、実験群は水酸化カルシウム ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) による間接覆髄の有無、DQ 経口投与の有無によって 4 群に分け、DCP を行っていない DQ 投与の有無で分けた 2 つの対照群と比較した。7 日後と 14 日後に蛍光免疫染色 (p16、p21) と H-E 染色を行った、老化細胞形成や修復象牙質の形成量を評価した。

その結果、窩洞形成により歯髄内に老化細胞を誘導されることが示された。間接覆髄は 14 日後の老化細胞数を減少させるが、DQ の投与はより早期である 7 日後から歯髄内の老化細胞を減少させることが示された。また、間接覆髄および DQ はいずれも修復象牙質の量を増加させた。

以上本研究は、窩洞形成による刺激は歯髄内に老化細胞を誘導することが示唆された。さらに DQ を用いた老化細胞の除去により修復象牙質の形成量が増加できる可能性が示しており、老化細胞除去薬を応用し修復象牙質形成を促進させる歯科治療法の開発に貢献するという点において、本論文は博士 (歯学) の学位を授与するに値すると判定した。