

氏 名	いまむら はやた 今村 隼大
学位(専攻分野)	博 士 ( 工 学 )
学 位 記 番 号	博 1 1 6 0 号
学位授与の日付	令和 7 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 ・ 専 攻	工芸科学研究科 物質・材料化学専攻
学 位 論 文 題 目	ラマン分光法を用いた硬組織疾患および顎顔面疾患モデルの 病態解明
審 査 委 員	(主査)教授 朱 文亮 教授 高廣 克己 准教授 MARIN ELIA 関西医科大学教授 PEZZOTTI Giuseppe 京都府立医科大学講師 足立 哲也

## 論文内容の要旨

本研究の目的は、ラマン分光法を用いて、口腔機能の維持において重要となる歯科治療や希少疾患における課題を解決することである。

まず、歯科治療で一般的なレーザー照射に引き起こすヒト歯牙のエナメル質の形態や結晶構造の変化をラマン分光法によって調査した。本研究では、合成されたハイドロキシアパタイト (HAp) セラミックスの微細構造の温度依存性を解明して、レーザー出力に対する HAp セラミックスおよびヒト歯牙のエナメル質の微細構造変化を調査した。その結果、レーザー照射によって化学量論組成、結晶欠陥、硬度が変化することが明らかになった。これらの変化は、レーザー出力および照射前の非化学量論的構造に強く依存した。化学量論的欠陥が重要な役割を果たすことから、レーザー照射による歯の治療や HAp コーティングにおいて、構造変化の制御に役立つと期待できる。

また、小児にみられる希少疾患の低ホスファターゼ症 (Hypophosphatasia; HPP) の病態に関する研究も行った。本研究では、ラマン分光法を用いて、HPP 乳歯の HAp の結晶性とコラーゲンの二次構造を分子レベルで解析し、HPP の新しいバイオマーカーを探索することを目的とした。健常者と HPP 患者の乳歯の分子構造、組成、機械的性質を調査し、HPP 乳歯の象牙質ーエナメル質接合部 (DEJ) 周辺では、HAp の結晶化度が低下し、炭酸アパタイト含有量が増加していることが確認された。また、マイクロコンピュータ断層撮影 (CT) により HPP 乳歯のミネラル密度を計測したところ、DEJ 周辺のミネラル密度は健常乳歯よりも高いことが明らかになった。これらの結果は、象牙質における HPP 乳歯の不完全な石灰化および歯根吸収の異常を示しており、診断薬および治療薬の開発に役立つと期待できる。

さらに、優れた抗加齢特性を有するハダカデバネズミに着目し、ラマン分光法を用いて、抗加齢メカニズムの解明に挑戦した。ハダカデバネズミと老齢マウスの顎関節および上肢関節組織について、染色法による組織学的解析や分光学的解析を行った。分光学的解析では、人工知能による特徴量抽出により関節を構成する軟骨、関節円板、骨を明瞭に識別し、ハダカデバネズミでは空間的な階層構造が維持されていることを確認した。これらの結果から、アンチエイジングの分

子メカニズムが明らかになり、口腔機能低下やサルコペニアの新しい治療法や予防法の開発につながる事が期待できる。

### 論文審査の結果の要旨

口腔機能は、健康寿命において重要な因子である。この論文では、ラマン分光法を用いて、歯科治療や希少疾患における課題の解決に着目することである。第一章と第二章では、それぞれ関連文献に基づいて申請者の研究を設定し、疾患の解析方法について説明している。第三章では、レーザー照射によるヒト歯牙のエナメル質の形態、結晶構造、化学量論組成、硬度の変化を解明し、化学量論的欠陥が重要な役割を果たすことが明らかにした。レーザー照射による組成構造変化の制御に役立つと期待できる。第四章では、希少疾患の低ホスファターゼ症（HPP）に関する研究を行っている。HPPは、骨の低石灰化が生じる骨系統疾患の一種である。これまでは歯質の変異についてはあまり調査されてこなかった。HPP乳歯の象牙質－エナメル質接合部周辺のハイドロキシアパタイトの結晶化度の低下や炭酸アパタイト含有量の増加が確認され、象牙質におけるHPP乳歯の不完全な石灰化を示している。これはHPPの簡便な診断法の開発に役立つと期待できる。第五章では、ハダカデバネズミにおける組織学的解析だけでなく人工知能と分光学的解析を組み合わせ、アンチエイジングの分子メカニズムの解明に挑戦し、細胞外マトリックスの空間階層構造を解析することが可能となることを証明しており、これらの成果はう蝕や顎関節症といった歯科治療の予防法だけでなく、希少疾患の治療法の開発に非常に有用であると認められる。

以上から、本論文は十分な新規性と独創性を有し、工学的に価値の高い論文であると結論した。

本論文は、査読制度の確立した以下の3編の学術英語論文を基礎としている。うち2編は申請者が筆頭著者である。

- [3] H. Imamura, T. Adachi, W. Zhu, T. Yamamoto, N. Kanamura, H. Onoda, A. Nakamura-Takahashi, M. Kasahara, M. Nakada, H. Sato, G. Pezzotti, “Raman Spectroscopic Analysis of Molecular Structure and Mechanical Properties of Hypophosphatasia Primary Tooth”, *Molecules* **29**, pp. 6049-1-16 (2024).
- [4] H. Imamura, W. Zhu, T. Adachi, N. Hiraishi, E. Marin, N. Miyamoto, T. Yamamoto, N. Kanamura, G. Pezzotti, “Raman Analyses of Laser Irradiation-Induced Microstructural Variations in Synthetic Hydroxyapatite and Human Teeth”, *J. Funct. Biomater.* **13**, pp. 200-1-12 (2022).
- [5] W. Zhu, H. Imamura, E. Marin, T. Adachi, N. Miyamoto, T. Yamamoto, N. Kanamura, G. Pezzotti, “Effects of annealing in air on microstructure and hardness of hydroxyapatite ceramics”, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **54**, pp. 315301-1-9 (2021).