

氏名	笠井 昭夫
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 甲 第 2170 号
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 25 日
学位授与の要件	歯学研究科歯学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	三次元骨梁型連続気孔性多孔体の作製とその組織親和性の検討
論文審査委員	教授 鈴木 一臣 教授 矢谷 博文 教授 山本 敏男

学位論文内容の要旨

【緒言】

超高齢化社会の到来に伴い、骨組織欠損への対処を求められる症例が急増している。クリティカルサイズ以上の骨欠損をそのまま放置すると、欠損部は線維性の結合組織により修復されてしまうため、機能回復や生体組織の保護あるいは審美修復を目的として、骨再建あるいは骨再生術が必要となる場合が多い。骨再建術の第一選択は自家骨移植であるが、採取骨量や形態の制限、骨採取に伴う健全部位への侵襲などの問題もある。そのため、骨や歯など生体硬組織の無機主成分であるアパタイトに代表されるリン酸カルシウムが骨補填材として臨床応用されている。しかし、骨には骨髄機能など生物学的機能があり、骨欠損は骨によって再建されることが理想的であり、現在臨床応用されているリン酸カルシウム系骨補填材にも、問題が残る。本研究においては細胞の遊走や増殖の観点から連続気孔に着目し、工業用において熔融金属フィルター、高温ガスフィルターなどに用いられているアルミナフォームに着目した。本研究の目的は、三次元骨梁型の連続気孔性多孔体であるアルミナフォームの骨補填材としての有用性の検討し、さらに骨補填材として理想的な三次元骨梁型の骨補填材を開発することである。

【材料と方法】

1. アルミナフォームの骨補填材としての有用性の検討

ネンブタール麻酔下で Wistar 系雄性ラットの脛骨に骨欠損を形成し、三次元骨梁型連続気孔のアルミナフォーム（ブリヂストン社製）を埋入した。なお、対照としては、現在臨床応用されている多孔体アパタイトであるアパセラム（旭光学社製）を同様に埋入した。試料埋入後 2, 4, 8, 12 週後に非脱灰切片を作製し、塩基性フクシン-メチレンブルー染色を行い、組織学的観察を行った。また、アパセラム内部への骨の侵入速度を検討する目的でアパセラム内部への骨侵入率を光学顕微鏡観察から定量化した。

2. 三次元骨梁型連続気孔性多孔体の作製

α 型リン酸三カルシウム (α -TCP), β 型リン酸三カルシウム (β -TCP), アパタイト (AP) 粉末を蒸留水に懸濁させた。必要に応じて焼結助剤である二酸化ケイ素粉末を添加した。ポリウレタンフォームを懸濁液に浸漬, 乾燥させた後, 1350°C~1450°Cで5時間焼成を行い, 三次元骨梁型連続気孔性多孔体を作製した。

3. 組成分析と形態分析

試作した多孔体の組成は, 粉末 X 線回折装置を用いて分析した。また, 走査型電子顕微鏡観察から多孔体の気孔径, 気孔率などを測定した。

4. 試作多孔体の骨補填材としての有用性の検討

対照を試作多孔体と類似した気孔特性を示すアルミナフォームとし, アルミナフォームの場合と同様に実験動物を用いて試作多孔体の組織親和性, 骨伝導性などを検討した。また, 線維性結合組織の介在なしに骨が直接材料と結合している割合 (骨接触率) を骨伝導性の指標として求めた。

【結果と考察】

アルミナフォームを骨欠損部に埋入した場合は, 埋入 2 週後でもフォームの中央にまで線維性の結合組織と骨組織の侵入が認められた。しかし, アルミナフォームと骨組織の間には線維性の結合組織の介在が認められた。一方, アパセラムでは, 埋入 2 週後において内部に組織はまったく認められなかった。埋入 4 週以降経時的にアパセラム内部へ骨組織の侵入が認められたが, 埋入 12 週目においてもアパセラム表面からの深さが 1 mm 以上の気孔には骨がまったく認められなかった。しかし, アパセラム表面と骨は直接接していた。そこで, アルミナフォームは理想的な構造を示すものの, その組成は必ずしも適切でないと考え, リン酸カルシウムでフォーム作製を試みた。

まず, ポリウレタンフォームを α -TCP, β -TCP, AP 懸濁液に浸漬して, 1350°C~1450°Cで焼成したが, 焼成体は脆く形態を保てなかった。次に, AP に焼結助剤として 10%の二酸化ケイ素を添加した懸濁液を用いて 1400°Cで焼成すると, アルミナフォームと同様の形態を示す三次元骨梁型構造の連続気孔性多孔体を作製できることがわかった。作製された多孔体の気孔率は約 85%であり, 平均気孔径は約 800 μm であった。試作多孔体の組成は骨置換材として臨床応用されている β -TCP およびその高温安定相である α -TCP の混合体が主成分であった (以下, 試作多孔体を TCP フォームと言う)。

TCP フォームの骨補填材としての有用性を検討することを目的に実験動物の骨欠損部に TCP フォームを埋入すると, 埋入 2 週目より TCP フォーム中央部においても骨形成が認められた。TCP フォームとアルミナフォームのいずれの場合も骨接触率は経時的に増大傾向にあるものの, 2 週から 12 週までのすべてにおいて TCP フォームはアルミナフォーム以上の骨接触率を示した。TCP フォームは, その主成分が TCP とケイ酸カルシウムであることから, 経時的に生体内で吸収され, 骨に置換されていくと予想されるが, 埋入 12 週以内に全量が吸収されることはなかった。

このように TCP フォームは, 1) 気孔が連続気孔である, 2) きわめて大きい気孔率を有する, 3) 優れた組織親和性を示す, 4) 優れた骨伝導性を示す, 5) 生体吸収性の TCP を組成とする, ことからきわめて有望な骨補填材となる可能性が高いことが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、三次元骨梁型連続気孔性多孔体の骨補填材としての検討を行ったものである。すなわち、骨欠損部位の治療に用いる理想的な骨補填材の要件として、1) 細胞の遊走に適した足場があること、2) 遊走細胞が増殖できるスペースがあること、3) 優れた組織親和性を示すこと、4) 生体内で経時的に吸収されることが重要であることに着目し、三次元骨梁型連続気孔性多孔体を開発し、その組織親和性の反応を実験動物を用いて検討したものである。

論文提出者は、まず溶融金属フィルターなど工業的に利用されているアルミナフォームの三次元骨梁型連続気孔構造に着目し、現在、骨補填材として臨床応用されているアパセラムを対照としてアルミナフォームの骨補填材としての有用性を実験動物を用いて検討した。その結果、アルミナフォームの三次元骨梁型連続気孔構造は、骨補填材としてきわめて有用であるものの、組成にやや欠点があると結論した。

そこで、骨伝導性を示すリン酸カルシウムを組成とするフォーム状構造物の製作条件を検討し、骨補填材として知られるリン酸三カルシウムを主成分とするリン酸三カルシウムフォーム（TCP フォーム）の製作条件を確立した。さらに、TCP フォームの有用性を実験動物を用いて証明している。

論文提出者が提案している三次元骨梁型連続気孔性多孔体が、1) 気孔が連続気孔である、2) きわめて大きい気孔率を有する、3) 優れた組織親和性を示す、4) 骨伝導性を示す、5) 生体吸収性の TCP を主成分とする、ことからきわめて有望な骨補填材となる可能性が高いと考えられ、また、本研究における実験計画、実験手技も適切であると判断される。

よって本論文は博士（歯学）の学位の授与に値するものと判定した。