

氏 兒 玉 千 恵
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 3 1 1 6 号
学位授与の日付 平 成 1 8 年 3 月 2 4 日
学位授与の要件 医歯学総合研究科機能再生・再建科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名 Enhanced vertical alveolar bone augmentation by recombinant human bone morphogenetic protein-2 with a carrier in rats.
(rhBMP-2を用いたラット歯槽骨の垂直的骨増生について)

論文審査委員 教授 窪木 拓男 助教授 池亀 美華 教授 皆木 省吾

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

歯周病の進行や歯牙の喪失により顎堤の吸収が生じると、有床義歯の安定が悪くなり補綴処置が困難となることがある。また、顎堤の吸収が進行した場合にはインプラントの埋入に必要な骨量が不足し、前処理として自家骨移植が必要となるがドナーサイトが必要なこと、ドナーサイトの病的状態や供給骨に限りがあることなどからもっと簡便な顎堤の増大をはかる物質の開発が望まれている。

recombinant human bone morphogenetic protein-2 (以下、**BMP**) は異所性骨形成を生じさせることのできるたんぱく質であり、骨再生に応用できる物質として期待されている。一般的に、局所的な骨欠損部の骨増生や骨幅の増大に比べ、顎堤の垂直的骨増生は難しいといわれており、顎堤の垂直的骨増生における**BMP**の効果はいまだ明らかにされていない。そこで本研究では、水平性に骨吸収したラット顎堤に対する**BMP**の骨増生の効果を、組織学的・組織形態学的に検討した。

【材料および方法】

実験動物には8週齢のウイスター系雄性ラット(90匹)を用いた。

移植材料には、**BMP**とその担体として**poly(lactic-co-glycolic acid) copolymer / gelatin sponge** (以下**PGS**) (共に山之内製薬(現、アステラス製薬)から提供)を用いた。**BMP**の濃度調節には**LF6**緩衝液を用いた。

今回の研究では、**PGS**を口腔内の水平性に吸収した顎堤に用いたため抜歯窩などに応用するよりも粘膜からの力が強くかかり、その形態を維持することができない。そこで我々は**PGS**に**BMP** (最終含有量5 μ g) または**LF6**緩衝液を含浸させたものを凍結乾燥し、1/10に圧縮してさらに耐圧性を高めるという方法をとった。顎堤の水平性吸収を生じる実験モデルを作製するために、ラットの上顎第一・第二臼歯を両側抜歯し、歯槽骨の整形を行った後、抜歯窩を縫合して三週間抜歯窩の治癒を待った。歯槽頂の前方部に電気メスを用いて小切開を加え、移植材料を前方より骨膜下に挿入した。**PGS**に**BMP**を含ませたものを**BMP**群、**LF6**緩衝液のみを含ませたものを**PGS**群、そのままの状態にしたものをコントロール群とした。観察期間は1週、2週、4週、8週、12週とし、観察部位は第一臼歯から第二臼歯にかけてとした。

観察期間終了後、通法に従い脱灰標本と非脱灰標本とを作製した。脱灰標本には**HE**染色を施し組織学的変化の観察を行った。また、非脱灰研磨標本としたラットにはあらかじめ蛍光マーカーを腹腔内投与し、骨形態計測を行った。観察期間毎に各群間の有意差検定を一元配置分散分析後**Tukey-kramer**法を用いて行った。

【結果】

1. 病理組織学的所見

BMP群では、一週にはPGS体の正中側・外側に新生骨の形成が見られた。細胞密度はPGS体の中心部よりも外周のほうに高く、不正な歯槽骨表面には骨芽細胞が認められた。二週では、PGS体の中に新生骨が認められ、これらは未だ既存骨とは連続していなかった。主としてゼラチンスポンジの周りに骨形成が認められ、新生骨の表面は骨芽細胞で覆われていた。4週では、新生骨は互いに結合し、また、部分的に既存骨とも連続してきた。ゼラチンは吸収されポリマーが残存し、新生骨の表面は骨芽細胞で覆われていたが、その数は2週に比べて減少していた。8週では、PGSは完全に吸収していた。新生骨はほぼ、既存骨と連続していたが、依然その表面は不整であり、骨芽細胞はほとんど認められなかった。12週では、新生骨と既存骨とが一体化し、ほぼ表面もなだらかとなっていた。全期間を通して、軟骨性の骨化は認められず、直接骨化が生じていた。PGS群ならびにコントロール群では期間を通してほとんど新生骨の形成は認められなかった。

2. 骨形態計測

BMP群ではコントロール群ならびにPGS群に比べ、組織量が2週以降、歯槽骨の高さが4週以降、骨芽細胞面が1～4週、類骨幅が2～4週、石灰化を示す動的パラメータが4～8週で有意に大きな値を示した。PGS群とコントロール群では観察期間を通じて変化は見られなかった。

以上より、水平性の骨吸収を生じたラット顎堤にPGSを担体としてBMPを応用したところ、歯槽骨の骨量と高さは4週で垂直的に増加し、それは12週まで維持されることが分かった。また、そのときの骨動態としては、骨芽細胞が1週から4週にかけて誘導され、その骨芽細胞が2～4週で類骨を分泌し、それが4～8週で石灰化し、新生骨は12週までに成熟骨となった。

【考察】

圧縮したPGSを担体として用いたBMPが補綴処置に対して、義歯の安定性やインプラントの適応症例の増加などに貢献できる可能性があることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、抜歯により水平性に骨吸収したラット歯槽堤に対し、recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2)を、poly (lactic-co-glycolic acid) copolymer/gelatin sponge (PGS)に含浸、凍結乾燥した担体を、圧縮した上で骨膜下に移植し、その骨増生の効果を組織学および組織計測的に検討を加えたものである。

<組織学的結果>

- (1) rhBMP-2の存在下において、観察期間1週ではPGS体の正中側・外側に若干、2週ではPGS体の中に小さな島状に新生骨が認められた。4週では新生骨は互いに結合し、一部既存骨との連続が認められた。8週ではPGSは完全に吸収し、新生骨は既存骨と一部連続していた。12週では一体化していた。
- (2) rhBMP-2が存在しなければ、新生骨の形成はほとんど認められなかった。

<組織計測的結果>

- (1) 顎堤の骨量と高さは4週で垂直的に増加し、それは12週まで維持された。
- (2) 骨芽細胞様細胞が1週から4週にかけて誘導され、2週から4週で類骨を分泌し、4週から8週で石灰化し、新生骨は12週までに成熟骨となった。

これらの知見は、現在臨床でスタンダードとして用いられている自家骨移植に代替する人工移植材料の開発につながる優れた基礎的研究成果であると考えられた。

よって、本論文は博士（歯学）の学位授与に値すると判定した。