

論文要旨等報告書

氏	花田 俊士
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 3366 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 23 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	ビスフォスフォネートの局所投与による義歯床下組織の骨動態の変化に関する研究

論文審査委員 教授 皆木 省吾 教授 山本 敏男 助教授 松香 芳三

学位論文内容の要旨

I. 目的

義歯床下骨組織は義歯の支持・安定の基盤となる重要な組織である。この義歯床下骨組織は義歯床から加えられる咀嚼圧あるいは持続的圧力によって吸収されることが知られている。ビスフォスフォネート (BP) は近年骨吸収抑制剤として骨粗鬆症あるいは悪性腫瘍における高カルシウム血症などの治療薬として臨床的に使用されている。歯科領域においては実験的歯周炎による骨吸収の抑制にビスフォスフォネートを応用する研究が行われているが、義歯床下骨組織の吸収抑制に関する研究はみられない。そこで本研究はビスフォスフォネートを義歯床下骨組織に局所投与し、義歯床を介して加えられる咬合力によって惹起させた骨吸収の動態を観察し、ビスフォスフォネートによる義歯床下骨組織の吸収抑制効果について検討した。

II. 方法

実験には Wistar 系雄性ラット 280 匹を用い、1 群を 70 匹として義歯装着群 3 群と対照群 1 群とに分けた。義歯装着群のうち 2 群に臼歯部口蓋を対象として安静時には義歯床下組織と無圧の状態で接触し、咀嚼時には 20kPa の咀嚼圧を加える可撤性の義歯床を 18 週齢時に装着した。このうち 1 群には臼歯部口蓋の骨膜下にビスフォスフォネート (インカドロネート, 山之内製薬, 現アステラス製薬) 50 μ m (0.1mg/ml) を義歯床装着 2 週前から毎日注射した (BP (+) 群)。他の 1 群には生理的食塩水を同量注射した (BP (-) 群)。義歯装着群のうち残る 1 群は被覆群とし、義歯床下組織を無圧の状態では被覆する義歯床を装着した。対照群は義歯床を装着することなく経過させた。骨組織のラベリングは義歯床装着 12 週前、義歯床装着時および義歯床装着の 4 日後以降 1 週間隔で観察期間を通じて行った。

義歯床装着の 1 週後以降 10 週後まで毎週、各群の 7 匹ずつ屠殺した。採取した口蓋骨組織は、通常に従って固定の後に Villanueva の骨染色を施し樹脂包埋した。第 1 および第 2 臼歯部において 50 μ m の前頭断未脱灰研磨標本を作製し、蛍光顕微鏡または光学顕微鏡下で観察した。組織計測は二次元画像解析装置 (VMS-50, イノテック) を用いて吸収面、破骨細胞面、骨吸収量、類骨面および骨芽細胞面を計測した。

Ⅲ. 結果と考察

吸収面は、BP（-）群では義歯装着 1-4 週後において被覆群に比べて有意に大きい値を示して骨吸収が認められたが、5 週後以降は有意差を認めなかった。これに対して BP（+）群では被覆群と比較して有意に大きい値を示したのは 2 週後のみであり骨吸収の発現期間が短縮した。また BP（+）群の吸収面は 1-3 週後には BP（-）群よりも有意に小さく骨吸収が減弱された。

破骨細胞面は、BP（-）群では義歯装着 1-3 週後において被覆群に比べて有意に大きい値を示した。これに対して BP（+）群では観察期間を通じて被覆群との間に有意差は認められず、BP（-）群と比べても義歯装着 1-2 週後に有意に小さい値を示した。

骨吸収量は、BP（-）群では義歯装着 5 週後以降の残存骨量から骨吸収量を求めると $51.8 \pm 25.0 \mu\text{m}$ であった。BP（+）群の骨吸収量を 3 週後以降の残存骨量から求めると $10.7 \pm 39.6 \mu\text{m}$ であり、BP（-）群に比べて有意に小さい値を示した。

骨形成に関する類骨面ならびに骨芽細胞面は、いずれも同様の変化を示した。被覆群では義歯床装着 4 週までは対照群に比べて有意に少なかったが、5 週後以降増加して対照群とほぼ同様の値を示した。BP（-）群では義歯床装着 7 週後まで類骨形成が少なく 5-7 週後には被覆群と比較して有意に小さい値を示したが、1-4 週後および 8 週後以降に有意差はみられなかった。BP（+）群では観察期間を通じて小さい値を示し、義歯床装着 5 週以降には被覆群よりも小さく、BP（-）群と比べて 8,9 週後には有意に小さい値を示した。

以上の結果から、ビスフォスフォネートを局所投与した義歯床下骨組織の吸収は、投与しない場合と比較して破骨細胞の減少と骨吸収期間の短縮によって減弱し、骨吸収量は減少することが示された。また、骨リモデリングの低下によって骨形成も抑制された。これらのことから、ビスフォスフォネートの義歯床下組織への局所投与は、義歯床下骨組織の吸収を抑制して有床義歯の適合性を長期にわたって維持できることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、実験用義歯を装着したラット臼歯部口蓋骨に対し骨吸収抑制剤ビスフォスフォネートを局所投与し、その後の骨動態について組織計測的に検討を加えたものである。

<研究方法>

Wistar系雄性ラット280匹を用い、義歯装着群3群と対照群1群とに分けた。義歯装着群のうち2群に臼歯部口蓋を対象とし、安静時には義歯床下組織と無圧の状態に接触して咀嚼時には20kPaの咀嚼圧を加える可撤性の義歯床を18週齢時に装着。このうち1群には臼歯部口蓋の骨膜下にビスフォスフォネート（インカドロネート）50 μ m（0.1mg/ml）を義歯床装着2週前より毎日注射した。他の1群には生理的食塩水を同量注射した。義歯装着群のうち残る1群は被覆群とし、義歯床下組織を無圧で被覆する義歯床を装着し、対照群には義歯床を装着しなかった。骨組織には義歯床装着12週前、義歯床装着時および義歯床装着の4日後以降1週間隔で観察期間を通じてラベリングを行った。

義歯床装着の1週後以降10週後まで毎週を採取し、第1および第2臼歯部において50 μ mの前頭断未脱灰研磨標本を作製した。結果の解析は二次元画像解析装置を用いて吸収面、破骨細胞面、骨吸収量、類骨面および骨芽細胞面を組織計測し、統計的検討を加えた。

<結果>

- ①ビスフォスフォネートを局所投与した義歯床下骨組織において、投与しない場合と比較して破骨細胞の減少と骨吸収期間の短縮をみとめ、骨吸収量は減少することが示された。
- ②ビスフォスフォネートを局所投与した義歯床下骨組織において、投与しない場合と比較して骨形成の抑制が認められた。

<考察>

以上の結果より、ビスフォスフォネートの義歯床下組織への局所投与は、義歯床下骨組織の吸収を抑制して有床義歯の適合性を長期にわたって維持できることが示唆された。

これらの知見は、臨床において認められる義歯床下骨組織の吸収に対して、新たな治療方法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。