




学 位 論 文 審 査 の 要 旨

論文提出者	堀 畑 幸 則		
論文審査委員	(主 査) 朝日大学歯学部教授	堀田 正人	
	(副 査) 朝日大学歯学部教授	土井 豊	
	(副 査) 朝日大学歯学部教授	田沼 順一	
論文題目 リン酸カルシウム基材填入による RANK および RANKL の発現の動態			
<p><u>論文審査の要旨</u></p> <p>ヒトの骨欠損の場合には欠損が大きくなるのに伴って骨伝導能を有し、成形が容易で、強度があり、組織親和性の骨に類似する組成の人工骨補填材が必要であることから、リン酸カルシウム基材が臨床応用されている。しかし、その種類によって形成される新生骨は複雑な動態を示し、リン酸カルシウム基材自体の吸収も関係していることが明らかにされつつある。そこで、基礎研究の一環としてリン酸カルシウム基材の吸収と新生骨の形成の関係を Wistar 系ラットの大腿骨に各種リン酸カルシウム基材を填入する動物実験を行って検討したものである。特に、これらの基材の吸収と新生骨の形成に対する破骨細胞の関わりとその破骨細胞の分化に対する破骨細胞分化因子 (RANKL) とそのレセプターの RANK の関係を検討したものである。</p> <p>実験は何ら処置を施さない無処置群、2 x 3 x 2mm の骨欠損の形成のみの欠損群、形成後 β-TCP を填入した TCP 群、750℃で2時間焼結した CAP を填入した焼 CAP 群、非焼結の CAP を填入した非 CAP 群の5群に分けて3日~2か月後の経時的変化を HE 染色、TRAP 染色、抗 RANK 抗体と抗 RANKL 抗体を用いた免疫染色によって観察を行っている。</p> <p>その結果、各基材の群は填入後、3日および5日に、填入部に肉芽組織が増殖し、そこから骨芽細胞の分化、類骨形成、新生骨形成を認めている。TCP 群と焼 CAP 群は新生骨形成までの期間が長く、非 CAP 群は短かったとしている。また、TRAP 陽性破骨細胞の動態からこれら基材の吸収は新生骨の吸収にも見られた TRAP 陽性破骨細胞が関わっており、特に CAP の吸収は非 CAP が顕著であったと述べている。さらに、RANK と RANKL の発現は経時的動態観察から、TRAP 陽性破骨細胞が RANK 陽性細胞と一致し、破骨細胞への分化を誘導する RANKL 陽性細胞は無処置群の観察結果から、正常状態では骨髓細胞中に多く存在し、形状は一定でなく、成熟度の低い幹細胞であることを示唆している。また、その骨髓組織には RANK 陽性細胞はほとんどなかったことを観察している。</p>			

一方、欠損群ではそこに増殖した肉芽組織中に RANKL が発現し、これに伴い、肉芽組織中に形成された類骨周囲に RANK の発現を認めるようになったとしている。肉芽組織が消退した後、RANK 陽性細胞は少なくなる傾向を示し、RANKL の発現はどの細胞に由来するかは不明であったと述べている。TCP と焼 CAP 群は填入後、3 日～2 か月間、RANKL の発現を認め、RANK の発現では TCP 群が填入後、5 日と 1 週間のみ、焼 CAP 群は 3 日のみ認められず、それ以外はすべての期間で観察できたとしている。非 CAP は填入後、3 日～1 週間までは RANKL の発現を認め、それ以外の期間は認められず、RANK の発現は填入 1 週間後以外はすべての期間観察されたとしている。

これらのことからリン酸カルシウム基材を Wistar 系ラットの大腿骨に適用した場合、各リン酸カルシウム基材の種類により RANK および RANKL 発現の経時的動態は異なっており、これらの基材の吸収ならびに新生骨の形成には RANK および RANKL 陽性細胞が深く関与していることを示している。また、一定の期間内は補強材として機能し、その後、新生骨の形成とともに消失し、骨と置換する骨補填材としてリン酸カルシウム基材のさらなる改良を示唆している。したがって、審査委員は以上の本論文の研究成果を評価し、価値ある所見を提供したものであり、学位授与に値するものと判定した。