

# 論文内容要旨

受 付 番 号	甲 乙	第 365 号	氏 名	下郷 恵
論文審査委員	主 査 渋谷 俊昭 副 査 土井 豊 副 査 田沼 順			
論 文 題 目	分岐部Ⅲ級骨欠損への bFGF と炭酸含有アパタイト多孔体複合体の応用			
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>目的</p> <p>歯周組織再生に対する臨床現場での期待は大きく、今まで多くの研究が行われてきた。遺伝子工学の進歩により、細胞の増殖・分化などのシグナルを伝達するタンパクであるサイトカインを大量生産することが可能になった。歯周組織再生治療においてサイトカイン、なかでも塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor : 以下 bFGF) を局所投与することで組織再生を積極的に促進しようとする治療が試みられている。骨アパタイトに匹敵する物理化学的性質をもつ炭酸含有アパタイト (以下 CA) は、骨伝導能に優れ吸収性を持つため骨再生の足場として、また増殖因子を保持する担体として期待できる。そこで今回、生体親和性と吸収性を併せ持つ CA を bFGF の担体として応用した場合、歯周組織再生に有用かどうかを検討した。</p> <p>材料と方法</p> <p>CA は土井らの方法に準じて合成したものを用いた。CA 粉末と 250~500 <math>\mu\text{m}</math> 径に調整した顆粒糖とを重量比 1:1 で混合した。これを円柱状に金型成形し、さらに 200MPa 静水圧処理した。得られた円柱状 CA 多孔体を蒸留水中に 1 時間浸漬して糖を溶出させた。乾燥後、700℃まで昇温し、この温度で 1 時間保持して焼結 CA 多孔体を作製した。多孔体を破碎し篩にかけ 500~850 <math>\mu\text{m}</math> 径の CA 多孔質顆粒を得た。</p> <p>実験動物としてビーグル犬 4 頭を使用した。ペントバルビタールナトリウムの静脈内注射による全身麻酔下で下顎両側の第 3, 第 4 前臼歯部に歯肉溝内切開を加え、粘膜骨膜弁を剥離翻転した。第 3, 第 4 前臼歯部の根分岐部歯槽骨に縦 5mm, 横 5mm のⅢ級骨欠損を注水下でエアタービンを用いて作製した。その後、露出した根面に歯根膜が残存しないようにグレーシーキュレットで搔爬を行った。露出歯根の最根尖側部にはラウンドバーでノッチを付与した。欠損のまま何も填入しないコントロール群, 実験群として CA 多孔体顆粒を填入した CA 群, CA 多孔体顆粒に 60 <math>\mu\text{g}</math> の bFGF を含浸させた FGF 群を設定し、実験期間は 10 週とした。10 週後に屠殺, 4%中性パラホルムアルデヒドで固定し実験部位の <math>\mu</math>-CT 撮影を行った。CT 撮影ののち 10%中性 EDTA にて脱灰し通法に従ってパラフィン連続組織切片標本作製した。</p>				

## 結果

新生硬組織面積率（新生硬組織面積／分岐部骨欠損作製面積）は、コントロール群  $17.58 \pm 2.97\%$ 、CA 群  $44.66 \pm 19.51\%$ 、FGF 群  $69.21 \pm 7.93\%$  だった。各群間の面積率の比較を行ったところ、FGF 群はコントロール群と比べ有意に高い新生硬組織面積率を示した。コントロール群と CA 群間、CA 群と FGF 群間に有意差はなかった。コントロール群の組織学的所見は、分岐部に位置する歯肉上皮は完全に分岐部歯質から離れており、上皮下には炎症性細胞の浸潤が認められた。分岐部歯槽骨は、作製した欠損を示すノッチよりさらに根尖側に骨吸収が進んでいるものも認められた。CA 群では、CA 顆粒表面に直接骨組織が形成され、分岐部頂部付近においても新生骨の形成が観察された。また明らかな炎症性細胞の浸潤は認められなかった。FGF 群では分岐部全体に新生骨が認められ、新生骨の骨梁は連続しており骨梁の幅も広がった。新生血管腔数は、コントロール群  $8.0 \pm 3.8$ 、CA 群  $10.75 \pm 3.86$ 、FGF 群  $42.25 \pm 9.74$  だった。各群間の血管腔数の比較を行ったところ、FGF 群はコントロール群と CA 群に比べ有意に大きい血管腔数を示した。

## 考察

CA 多孔体の生体内での bFGF 担持能力は、以前に行ったラット大腿骨での実験的骨増生でも確かめられている。本研究では、FGF 群で見られなかったアンキローシスが CA 群では観察された。また、血管腔数はコントロール群や CA 群と比較して FGF 群で有意に増加していた。これらの結果からも一定時間 CA 多孔体に bFGF が担持されて、付着や血管をともなった骨組織再生に効果があったと推察できる。

bFGF と CA 多孔体複合体を、分岐部骨削除部に充填して良好な結果が得られたが、病変部での効果は不明で、骨削除部での結果をもって bFGF と CA 多孔体複合体の歯周組織再生への有用性を結論することはできない。骨欠損部の殆どが骨様硬組織によって回復するという良好な結果は、充填時に創面の閉鎖が良好であったこと、炎症性病変に罹患させた実験モデルでないことも関連すると思われる。今後は、歯周炎を惹起させた実験モデルでも検討が必要になってくると考えられる。

CA 多孔質顆粒を bFGF の担体として分岐部Ⅲ級骨欠損に応用すると、10 週後には FGF 群で約 70%の硬組織再生が認められた。アンキローシスも観察されず歯根膜様組織の形成も見られた。bFGF と CA の組み合わせは、これまでの分岐部欠損モデルの結果と比べ硬組織再生や歯根膜再生の点で遜色ないと考えられる。本研究の結果から、bFGF と CA 多孔体複合体は歯周組織再生に有効なサイトカインと担体の組み合わせであることが示唆された。