

氏名 ^{さわ} ^だ ^{たけ} ^{みつ}
澤 田 剛 光
学位の種類 博士(歯学)
学位授与番号 岩医大院歯博第232号
学位授与の日付 平成19年3月13日
学位論文題目 bFGF含有酸性ゼラチンを用いた骨再生モデルに対するX線学的検討

論文内容の要旨

I. 研究目的

口腔外科領域では、補綴治療時の歯槽骨整形術やインプラント治療時のサイナスリフト、唇顎口蓋裂患者の顎裂部二次的骨移植などの顎骨小骨欠損の治療に対して、再生医学的なアプローチが求められている。このための足場材料としてゼラチンや PLLA などが、また骨形成促進因子として BMP や bFGF などの適用が研究されている。しかし、実際の臨床応用に際しての有効な骨再生評価法は未だ確立されていない。そこで本研究では、ラットの頭蓋骨欠損に対して bFGF 徐放システムによる骨再生モデルを作製し、再生した骨組織の単純 X 線写真、骨塩量測定、マイクロフォーカス X 線 CT を比較検討することで、臨床的に応用可能な再生骨評価方法の確立を目的とした。

II. 研究方法

化学架橋した酸性ゼラチン(直径 6 mm, 厚さ 2 mm)ディスクを作製した。含水率を測定後、濃度の異なる bFGF 水溶液を作製し、酸性ゼラチンディスクへ含浸して bFGF 含有酸性ゼラチンディスクを得た。Wistar 系ラット(雄, 16週齢)の頭蓋骨に直径 6 mm の骨欠損を作製し、この骨欠損に生理食塩水含有酸性ゼラチンディスクおよび 1.0 μ g, 10.0 μ g の bFGF 含有酸性ゼラチンディスクを埋入した。埋入後 4 週および 8 週に骨欠損部の骨形成に対する評価を単純 X 線写真、アルミニウム参照体による骨塩量測定、マイクロフォーカス X 線 CT の骨形態計測で行った。

III. 研究成績

単純 X 線写真では、4 週後の対照群は、ほぼ骨欠損作製時と同様の骨欠損像を呈していたのに対し、bFGF 含有群では骨欠損周辺部の X 線不透過性が増していた。8 週後の bFGF 含有群では、骨欠損部の範囲が縮小され、骨欠損中央から再生骨様 X 線不透過像が観察された。骨塩量は 4 週および 8 週後で bFGF 含有群が対照群に対し有意に増加した。マイクロフォーカス X 線 CT を用いた骨形態計測では、再生骨の体積は、4 週および 8 週後ともに bFGF 含有群が対照群に対し増加していた。さらに 8 週後では、bFGF10.0 μ g 含有群で対照群および bFGF1.0 μ g 含有群よりも有意に増加していた。骨欠損に対する再生骨の割合は、bFGF10.0 μ g 含有群で対照群および bFGF1.0 μ g 含有群よりも有意に増加していた。骨密度を表す相対的濃度値では、bFGF 含有群では 4 週に比較して 8 週後に高い濃度を示していた。相対濃度値が骨塩量を反映しているか比較検討したところ有意な相関関係が認められた。

IV. 考察及び結論

1. 本研究の骨再生モデルは良好な骨再生が認められ、従来から行われている単純 X 線写真および骨塩定量評価からモデルとして妥当なものと考えられた。
2. マイクロフォーカス X 線 CT を用いて非侵襲的に再生骨の評価が可能であった。
3. マイクロフォーカス X 線 CT 写真より、3D 構築したことで、再生骨が皮膚側、すなわち骨膜側から骨の再生を認めた。
4. マイクロフォーカス X 線 CT による骨形態計測にて、bFGF 含有群が骨再生を促進させていることが認められ、骨形成促進因子を使用する、しないに関わらず再生された骨の骨質は同等と考えられた。また、相対濃度値

と骨塩量との間に相関関係が認められた。

5. 以上のことから bFGF 徐放システムを用いた骨再生についてマイクロフォーカス X 線 CT が非侵襲的な硬組織研究に有用であることが示唆され、骨再生を多面的に評価し得ると考えられた。
6. 再生医学的なアプローチによる骨再生を臨床応用した際にマイクロフォーカス X 線 CT は評価法として有用な方法になると思われた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 杉 山 芳 樹 (口腔外科学第二講座)

副査 教授 加 藤 裕 久 (歯科薬理学講座)

副査 教授 小豆島 正 典 (歯科放射線学講座)

口腔外科領域では歯槽骨整形術や顎裂部二次的骨移植、サイナスリフトなどの治療に再生医学的なアプローチが求められている。本研究は、これら少量の骨再生に対し、骨成長因子である bFGF の徐放効果を有する酸性ゼラチンを足場材料としたラット骨再生モデルを作製し、再生した骨組織の単純 X 線写真、骨塩量測定、マイクロフォーカス X 線 CT を比較検討することで、有効な骨再生評価方法の確立を目的としたものである。

研究方法として、16週齢 Wistar 系ラットの頭蓋骨に直径 6 mm の骨欠損を作製し、生理食塩水および 1.0 μ g、10.0 μ g の bFGF を含有させた酸性ゼラチンディスク (以下、bFGF 徐放システム) を埋入し 4 週、8 週後の骨形成状態を単純 X 線写真、骨塩量測定、マイクロフォーカス X 線 CT で検討した。

その結果、単純 X 線写真では、4 週後の対照群は、ほぼ骨欠損作製時と同様の状態であったのに対し、bFGF 含有群は骨欠損周辺の X 線不透過性が増加していた。8 週後の bFGF 含有群では、骨欠損の範囲が縮小し、骨欠損中央部からの再生骨様 X 線不透過像を観察した。骨塩量の計測では、4 週および 8 週後で bFGF 含有群が対象群と比較して有意に高値を示した。従来から行われている骨再生評価では、本研究で行われたラット骨再生モデルは良好な骨再生がみられ、モデルとして妥当なものと考えられた。マイクロフォーカス X 線 CT を用いた骨形態計測では、再生骨の体積は、4 週および 8 週後ともに bFGF 含有群が対照群に対し有意に高値を示した。さらに 8 週後では、bFGF10.0 μ g 含有群は対照群および bFGF1.0 μ g 含有群よりも有意に高値を示していた。骨欠損に対する再生骨の割合は、bFGF10.0 μ g 含有群で対照群および bFGF1.0 μ g 含有群よりも有意に高値を示した。さらに、相対濃度値が骨塩量を反映しているかを比較検討したところ、有意な相関関係が認められた。マイクロフォーカス X 線 CT は非侵襲的に、しかも三次元的に骨再生を評価することができた。

以上の結果から、bFGF 徐放システムを用いた骨再生についてマイクロフォーカス X 線 CT は非侵襲的に、しかも多面的に評価し得ることが示唆され、このような硬組織研究に有用であると考えられた。

試験・試問の結果の要旨

最初に本論文の目的、概要について説明がなされた。次いで研究方法、結果ならびにその考察と今後の研究展開について試問した結果、いずれも適切な解答が得られた。また、口腔外科学に関する十分な知識も有し、学位に値する学識と研究能力を備えているものと判定した。