

ふりがな氏名	たつむら まさやす 辰村 正泰
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第908号
学位授与の日付	令和3年3月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項に該当
学位論文題目	Elucidation of the Mechanism of Bone Regeneration When a Mixture of β -TCP and Autologous Bone Granules are Transplanted (β -TCP 顆粒と自家骨顆粒を組み合わせた再生骨における骨再生のメカニズム解明)
学位論文掲載誌	Nano Biomedicine 第12巻 第2号 令和2年12月
論文調査委員	主査 松本 尚之 教授 副査 合田 征司 教授 副査 橋本 典也 教授

論文内容要旨

矯正歯科治療は、不正咬合による機能障害や心理的障害の改善を目的としており、患者の Quality of Life(QOL)の向上に寄与する治療である。しかし、その治療対象は健康な歯槽骨を有する患者が大部分を占め、歯槽骨吸収の著しい患者は、治療の対象とならないこともしばしばある。矯正歯科領域において骨再生医療を応用することで、従来では矯正歯科治療が困難であった患者にも、矯正歯科治療を行えると考えられる。

現在、骨再生材料として、自家骨やリン酸三カルシウム(以下 TCP)が臨床の場で多く用いられている。しかし自家骨移植は採取時の侵襲や、採骨量の制限などの欠点があり、TCP は成長因子を有さないため再生骨量は自家骨移植より少ない欠点がある。そこで、新規骨再生材料開発の一助となると考え、自家骨と TCP とを組み合わせた移植材料を作製し、骨再生時のメカニズムを解明することにした。

本研究では、自家骨とリン酸三カルシウム (TCP) とを組み合わせた移植材料をラット頭蓋骨欠損に移植し、コラーゲンの量や成熟度を観察することで、移植材料における骨再生過程のメカニズムを解明することを目的とした。実験動物として SD 系雄性ラットを用いて、頭蓋骨欠損モデルを作製した。欠損部位に β -TCP 顆粒と自家骨顆粒を移植したグループを β -TCP+自家骨群、自家骨顆粒単独を移植したグループを自家骨群、 β -TCP 顆粒単独を移植したグループを β -TCP 群とし、また欠損のみのグループを対照群とした。移植後 4 週、6 週、8 週後に動物を安楽死させ、マイクロ CT と病理組織解析によって評価を行った。CT 画像解析の結果より BV/TV を計測したところ、移植後 8 週で β -TCP+自家骨群と自家骨群は、 β -TCP 群と対照群と比較して有意差を認めた。 β -TCP+自家骨群では移植

後 4 週において β -TCP 群より β -TCP 顆粒内へのコラーゲンの侵入が速かった。さらに、移植後 6 週で、 β -TCP 顆粒内の新生骨由来の成熟コラーゲンや β -TCP 顆粒の新生骨への置換を認めた。移植後 8 週では骨膜や自家骨顆粒に隣接していた部位の β -TCP 顆粒はほとんどすべて新生骨に置換され、骨膜から離れた位置の β -TCP 顆粒においても内部には新生骨由来の成熟コラーゲンを認めた。

これらの結果より、 β -TCP+自家骨群は自家骨群に比べ、移植後長期にわたり移植材料内への血管形成能を有し、また、 β -TCP 群よりも骨形成過程において β -TCP 顆粒内へのコラーゲン産生を促すことが示唆された。

論文審査結果要旨

本研究は、実験動物として頭蓋骨に欠損を人工的に形成した 8 週齢の SD 系雄性ラットを用いて、欠損部に β -TCP 顆粒と自家骨顆粒の各々と、それらを組み合わせた骨再生材料を移植し、移植部における骨再生のメカニズムについて検討を行ったものである。

また、本研究は、大阪歯科大学の動物実験委員会（承認番号:19-02006 号）の承認を得て行っている。

研究試料として、ラット頭蓋骨欠損の形成時に得られた自家骨顆粒と β -TCP 顆粒が用いられている。各群を $n=4$ とし、欠損部位に β -TCP 顆粒と自家骨顆粒を移植したグループを β -TCP+自家骨群、自家骨顆粒単独を移植したグループを自家骨群、 β -TCP 顆粒単独を移植したグループを β -TCP 群とし、また欠損のみのグループを対照群として設定している。移植後 4 週、6 週、8 週後にラットを安楽死させ、頭蓋冠摘出後にマイクロ CT により骨欠損体積 (TV/cm³)、新生骨量 (BV/cm³)、を直接測定し、骨体積率は、BV/TV (%) として算出している。また、HE 染色による組織構造の観察と vWF 免疫染色による血管新生の観察を行っている。また、コラーゲン線維の成熟度の評価はピクロシリュスレッド染色後の組織切片を偏光顕微鏡下で観察し、色調の違いを観察することにより行っている。観察される色彩はコラーゲン線維の成熟度により異なっており、黄～赤色は成熟コラーゲン、緑色様は幼若コラーゲンを示している。

CT 画像解析の結果より BV/TV を計測したところ、移植後 8 週で β -TCP+自家骨群と自家骨群は、 β -TCP 群と対照群と比較して有意差を認める。HE 染色による組織構造の観察では β -TCP+自家骨群では移植後 4 週において β -TCP 群より β -TCP 顆粒内へのコラーゲンの侵入が速いことが認められ、移植後 6 週で、 β -TCP 顆粒内の新生骨由来の成熟コラーゲンや β -TCP 顆粒の新生骨への置換が認められている。さらに、移植後 8 週で骨膜や自家骨顆粒に隣接していた部位の β -TCP 顆粒はほとんどすべて新生骨に置換され、骨膜から離れた位置の β -TCP 顆粒においても内部には新生骨由来の成熟コラーゲンが認められる。これは β -TCP のような成長因子を持たない人工移植材料でも、成長因子や細胞を隣接させることで、新生骨への置換が促進されることを示唆しており、今後の新規骨再生材料開発の一助となることが期待される。

以上の結果より、 β -TCP 自家骨群は自家骨群に比べ、移植後長期にわたり移植材料内への血管形成能を有し、また、 β -TCP 群よりも骨形成過程において β -TCP 顆粒内へのコラーゲン産生を促すことが示唆される。

以上、 β -TCP 顆粒と自家骨顆粒を組み合わせた骨再生のメカニズムを証明した点において、本論文は博士（歯学）の学位を授与するに値すると判定した。