

氏名(本籍) : 齋藤 悠(福島県)

学位の種類 : 博士(歯学) 学位記番号 : 歯博第781号

学位授与年月日 : 2017年3月24日 学位授与の要件 : 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻 : 東北大学大学院歯学研究科(博士課程) 歯科学専攻

学位論文題目 : Effects of Local Administration of Novel Bisphosphonate Disodium Dihydrogen-4-[(methylthio) phenylthio] Methane-Bisphosphonate(MPMBP) on the Healing of Femoral Bone Defect in Wistar Rats. (新規ビスホスフォネート製剤 Disodium Dihydrogen-4-[(methylthio) phenylthio] Methane-Bisphosphonate(MPMBP) の局所投与による Wistar ラット大腿骨欠損治癒に対する効果)

論文審査委員 : (主査)教授 五十嵐 薫
教授 高橋 哲 教授 熊本 裕行

論文内容要旨

口腔外科領域において顎骨の観血的整復固定術後などの患者では、日常動作のためにリハビリテーション期間の完全な安静を得にくく、プレート破折などが問題となることがある。ゆえに、外力に耐えうる新生骨の早期形成とその維持が可能となる新しい方法の開発が期待されている。新規に開発されたBP製剤、Disodium dihydrogen-4-[(methylthio) phenylthio] methane-bisphosphonate (MPMBP) は、抗炎症作用、骨吸収抑制作用、骨形成促進作用を有することが分かっており、骨欠損治癒に対して効果的に作用すると考えられている。本研究では、MPMBPの局所投与による骨欠損治癒に対する効果について *in vivo* で評価することを目的とした。

約15週齢雄性Wistarラットの大腿骨に、深さ3mm、直径1.5mmの骨欠損を形成し、20mM MPMBP溶液(実験群)および生理食塩水(対照群) 30 μ lを3日に1度欠損周囲骨表面に局所投与した。短期実験として術後1, 2, 3, 4週、長期実験として3週で投与を中止し4, 12, 24週で屠殺し大腿骨を採取した。欠損部の新生骨について μ CT、組織標本を用いて比較検討した。

μ CTでは、短期実験では対照群は1, 2週が、実験群では3週が形成骨量のピークで、対照群では4週にかけて有意に減少するのに対し、実験群では有意な変化はなく、4週では実験群のほうが新生骨量は有意に多かった。長期実験では実験群の新生骨量は経時的に減少していたが、すべての時点で対照群に比べて有意に多かった。組織形態観察では、短期実験では対照群において1週の新骨が4週までにほとんど吸収されるのに対し、実験群では4週でも残存していた。両群とも新生骨は1週では層板構造を持たないが、4週では層板構造を認めた。長期実験では実験群でも残存していた新生骨の経時的吸収があった。骨髓腔内新生骨量を計測すると、短期実験では対照群は1週の新骨量がピークで、3週にかけて有意に減少した。4週における新生骨量は実験群のほうが有意に多かった。長期実験では μ CT画像による計測結果と変わらなかった。新生骨の破骨細胞密度は、短期実験の対照群では2週で、

実験群では3週で破骨細胞密度は最大で、2週では対照群で有意に高かった。長期実験では両群とも有意な経時的減少を認めた。新生骨のCa/P比は、2週では既存骨よりもやや低い傾向にあり、4週では新生骨と既存骨に差はみられなかった。

よってMPMBPは骨欠損治癒において、正常な治癒機転を阻害せず新生骨形成を示すと同時に、一定期間新生骨吸収を抑制した後、投与中止により骨改造がみられることが明らかになった。従ってMPMBPは骨欠損治癒において早期により耐荷重性の高い骨を形成すると考えられ、術後早期のリハビリテーション開始が可能になると考えられた。

審査結果要旨

口腔外科領域では、新生骨の早期形成とその維持が可能となる新しい方法の開発が期待されている。新しく開発されたビスフォスフォネート Disodium dihydrogen-4-[(methylthio)phenylthio]methane-bisphosphonate (MPMBP) は、骨吸収抑制作用に加え、抗炎症作用と骨形成促進作用を有することが知られている。本研究では、MPMBPの局所投与による骨欠損治癒に対する効果について、動物実験を行い検討することを目的としており、当該領域だけでなく、医科の領域においても重要な研究テーマである。

実験動物として雄性 Wistar ラットを用い、その大腿骨に深さ 3mm、直径 1.5mm の人工的骨欠損を形成し、実験群には 20mM MPMBP 溶液を、対照群には生理食塩水をそれぞれ 30 μ L、三日に一度、欠損周囲骨表面に投与している。所定の投与期間または観察期間の後、大腿骨を採取し、欠損部の新生骨を μ CT と組織標本を用いて比較検討しており、研究目的に沿った妥当な研究方法である。

以下の結果が得られた。

短期実験結果：新生骨量は4週で実験群の方が対照群よりも有意に多かった。組織形態観察では、実験群で4週でも新生骨が残存しており、層板構造を認めた。骨髓内新生骨量も4週で実験群の方が対照群よりも有意に多かった。新生骨の破骨細胞密度は2週で実験群の方が対照群よりも有意に低かった。新生骨のCa/P比は4週で新生骨と既存骨との間に差は認められなかった。

長期実験結果：新生骨量は経時的に減少したが、実験群の方が対照群よりも有意に多かった。組織形態観察では、実験群でも新生骨の経時的吸収があった。骨髓内新生骨量も経時的に減少したが、実験群の方が対照群よりも有意に多かった。新生骨の破骨細胞密度は両群とも経時的に有意に減少した。

上記より、MPMBPは骨欠損治癒の過程で正常な治癒を阻害することなく新生骨の形成を促進すること、一定期間骨吸収を抑制し、投与中止後は骨改造がみられることが示された。このことは、MPMBPが骨欠損治癒において、外力に耐えうる新生骨を早期に形成し、その骨が長期に維持されることを示唆しており、臨床応用を考慮する上で高く評価できる。

以上のことから、本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判断する。