

氏名(本籍) : 小田島 健 二 (岩手県)

学位の種類 : 博士 (歯 学) 学位記番号 : 歯 博 第 8 0 9 号

学位授与年月日 : 2018 年 3 月 27 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 : Osteogenic response under the periosteum by Magnesium plate
implantation in rat tibia
(ラット脛骨骨膜下における Mg 合金による骨形成反応)

論文審査委員 : (主査) 教授 笹 野 泰 之
教授 熊 本 裕 行 教授 高 橋 哲

論文内容要旨

【緒言】 マグネシウム合金は、生体内吸収性であり機械的強度、生体安全性に優れている上に、骨形成能があることが知られている。しかし、マグネシウムが直接骨に作用する骨形成のメカニズムは明らかではない。本研究の目的は、マグネシウムが局所、全身臓器への為害作用がないことを確認し、同時に、局所で周囲の軟組織中へ溶出拡散し、近傍の骨や骨膜組織などに直接的に作用し骨形成反応を促進させていることを確認することである。

【対象・方法】 雄性ラットの脛骨骨膜下に 1.0 × 1.0mm のマグネシウム合金プレートおよび純チタンプレートを留置した。対照群である sham 群は骨膜の剥離のみを行った。SEM/EDX により、術後 1 週のマグネシウムおよびチタンプレート表面の元素分析を行った。2, 4, 8 週経過後、肉眼所見の観察、マイクロ CT 観察、移植部組織・腎臓、肝臓のパラフィン包埋標本を作製した。H-E 染色により材料周囲の病的反応の確認と新生骨形成量を計測。TRAP 染色により、移植部直下の破骨細胞数を計測した。タイプ 1 コラーゲン、オステオポンチン、オステオカルシンの免疫学的染色により材料周囲の骨形成反応の確認を行った。ICP-MS では局所評価として埋入材料周囲の軟組織中のマグネシウム、カルシウム、リン濃度を計測し、全身評価として腎臓、肝臓、血液、尿中のマグネシウム濃度を計測した。定量データは統計処理を行い有意性の検討を行った。

【結果】 肉眼所見では創部の治癒は良好で各群に差はみられなかった。マイクロ CT 観察では、いずれの週においてもマグネシウムの周囲に新生骨形成が認められた。SEM/EDX では、1 週のマグネシウムプレート表面には腐食生成物が確認され、チタンプレート表面と比較し多量のカルシウム、リンの集積が認められた。H-E 染色では、材料周囲に病的異常所見は認めず、新生骨形成量はマグネシウム移植群の 2 週、4 週が 3 群の中で最大であった。破骨細胞数はいずれの週においてもマグネシウム移植群が多かった。免疫組織学的染色では、それぞれ正常な発現が確認された。ICP-MS では、

8週で埋入材料周囲の軟組織中のマグネシウム、カルシウム、リン濃度いずれもマグネシウム移植群が有意に高い値であった。ICP-MSの全身評価では、腎臓、肝臓、血液、尿中のマグネシウム濃度はいずれの週・群においても有意な差は認められなかった。マグネシウム移植群の肝臓および腎臓の病理学的所見は、いずれの週でも病的異常所見は認められなかった。

【考察】マグネシウムは局所・全身いずれにおいても為害性を示すことなく、局所で周囲の軟組織中へ溶出拡散し、直接近傍の骨や骨膜組織に作用し、骨芽細胞の正常な分化を誘導し骨形成反応を促進する可能性が示唆された。また、1週という早期にプレート表面に生成される腐食生成物によるカルシウム、リンの引き寄せによる影響もこの骨形成に関与している可能性があり検討する必要があると考えられた。

審査結果要旨

優れた機械的特性を有するマグネシウム (Mg) 合金は、生体内で吸収されることから骨折部固定用 Mg デバイスとしての応用が検討されている。移植した Mg 合金が、骨接合に有利な骨形成を示すことが知られているが、そのメカニズムは明らかになっていない。本研究は、移植した Mg 合金の溶出、拡散動態と移植部骨近傍の骨形成作用について工学的および病理組織学的に検討することを目的としている。

実験群として雄性ラットの脛骨骨膜下に 1.0 × 1.0mm の Mg 合金プレート (Mg 移植群) および純チタン (Ti) プレート (Ti 移植群) を移植した。対照群 (Sham 群) は骨膜の剥離のみを行った。術後 2, 4, 8 週で、肉眼観察、マイクロ X 線 CT 観察、移植部、腎臓、肝臓の病理組織学的観察を行った。また骨形成を確認するため組織標本を用いて新生骨形成量を計測した。さらに免疫学的染色により I 型コラーゲン (Col-1)、オステオポンチン (OPN)、オステオカルシン (OC) の発現をスコア化し評価した。また走査型電子顕微鏡 (SEM/ EDX) により、移植前および移植 1 週後の Mg および Ti プレート表面に析出したカルシウム (Ca)、リン (P) の分析を行った。さらに誘導結合プラズマ質量分析器 (ICP-MS) を用い移植部周囲の軟組織および血液、尿、腎臓、肝臓の Mg、P、Ca 濃度を計測した。定量データは統計処理を行い有意性の検討を行った。

肉眼所見では、いずれの群も移植部の治癒は良好であった。マイクロ X 線 CT 観察では、3 群とも異常骨吸収はみられず、実験群では移植部周囲に新生骨形成が認められた。病理組織学的に、移植部周囲に高度の炎症性細胞浸潤は認めず、新生骨形成量は 8 週の Mg 移植群は他の 2 群よりも有意に多かった ($p < 0.05$)。破骨細胞数はいずれの週においても Mg 移植群が多かった。免疫組織学的染色では、Col-1、OPN、OC が骨新生に伴って発現が確認された。OPN、OC の平均スコアは、4 週において Mg 移植群が、対照群、Ti 移植群より有意に高かった ($p < 0.05$)。SEM/EDX では、1 週の Mg プレート表面には腐食生成物が確認され、Ti プレート表面と比較し多量の Ca、P の析出が認められた。ICP-MS では、8 週で移植部周囲の軟組織中 Mg、P 濃度は Mg 移植群が有意に高かった ($p < 0.05$) が、Mg 移植群では 2, 4, 8 週で有意な変化はみられなかった。また血液、尿の Mg 濃度は、Mg 移植群が高い値を示したが腎臓、肝臓では同様の実験群間に有意な差は認められなかった。Mg 移植群の肝臓および腎臓の病理組織学的所見では、いずれの週でも病的な所見は認められなかった。

Mg 移植部周囲には、溶出した Mg に加え、誘導された Ca、P がみられ、Mg 合金の表面に析出するだけでなく、骨芽細胞を介した新生骨形成に関与する可能性が示唆された。本研究は骨再生医学および臨床歯学分野に大きく貢献することが期待され、博士 (歯学) の学位論文として相応

しいと判断する。