

氏名(本籍) : 黒羽根 壮(宮城県)

学位の種類 : 博士(歯学) 学位記番号 : 歯博第837号

学位授与年月日 : 2019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 : リン酸オクタカルシウム(OCP)の骨伝導能と血管新生に関する研究

論文審査委員 : (主査)教授 笹野 泰之  
教授 鈴木 治 教授 高橋 哲

## 論文内容要旨

【目的】人工骨補填材は、腫瘍や外傷などに伴う骨欠損を修復するために現在用いられており、その利点は量的制限がなく、また手術侵襲が少ないことである。しかし、人工骨補填材の骨再生能は未だ自家骨移植に及ばないのが現状であり、また自家移植片は、骨代替材料と比較し優れた骨再生能を有するので、現在も骨欠損修復のためのゴールドスタンダードのままである。従って、現在においても、自家骨を上回る骨再生能を有する骨補填材の開発が求められている。一方、骨再生における重要な要件として血管新生が注目されている。骨欠損部における早期の血管新生は、酸素および栄養素を供給するだけでなく、骨芽細胞に分化可能な幹細胞を誘導するとともに、石灰化に必要な各種イオンの供給路となることが報告されている。

そこで我々は、人工骨補填材として臨床で用いられているハイドロキシアパタイト(HA)や $\beta$ -リン酸三カルシウム( $\beta$ -TCP)と比較し優れた骨伝導性を示すリン酸オクタカルシウム(OCP)に着目した。OCPは生体骨の無機成分であるHAの前駆体であり、生体内において早期に吸収され新生骨に置換されやすいという特徴が報告されている。また、*in vitro*においては、OCPは骨芽細胞および骨細胞の分化を促進するとともに、骨髄細胞の共存下において破骨細胞の形成を促進することが知られている。一方で、OCPの操作性と骨伝導能をさらに向上させるため、これまで様々なOCP/天然高分子複合体が開発されてきたが、その中でもOCP/Gelatin(OCP/Gel)複合体は優れた骨伝導性と高い生体内吸収性を示す材料のひとつであることが報告されている。

従って、本研究では優れた骨伝導性を示すリン酸オクタカルシウム(OCP)とゼラチン(Gel)からなる複合体(OCP/Gel)を、ラット頭蓋冠に形成した臨界サイズ骨欠損に埋入し、その早期の組織応答に注目することで、血管新生と骨再生の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】埋入材料として、粒径を揃えたOCP顆粒をGelと混合しOCP/Gel複合体のディスクを作

製した。ラット (Wistar, 12 週齢, 雄性) の頭蓋冠に臨界サイズ骨欠損を形成し材料を埋入, 2 週および 4 週で回収し, 新生血管および再生骨の評価を行った。実験群は, 材料を埋入せずに骨欠損のままの Blank 群, ゼラチン単体ディスクを埋入する Gel 単体群, OCP/Gel 複合体ディスクを埋入する OCP/Gel 群の 3 群とした。評価は X 線造影剤である Microfil® および  $\mu$  CT を用いた放射線学的解析, および組織染色による組織学的解析を行った。

【結果】 OCP/Gel 群では他の 2 群に比較して新生血管量および再生骨量ともに有意に多く認めた。また, 特に術後早期の 2 週で新生血管量が多く, また同時に再生骨量も多い結果となった。

【結論】 OCP 関連の骨再生においては, 早期の血管新生が優れた骨再生に関連する可能性が示唆された。

## 審査結果要旨

人工骨補填材は, 腫瘍や外傷などに伴う骨欠損を修復するために現在用いられており, その利点は量的制限がなく, また手術侵襲が少ないことである。しかし, 人工骨補填材の骨再生能は未だ自家骨移植に及ばないのが現状であり, また自家移植片は, 骨代替材料と比較し優れた骨再生能を有するので, 現在も骨欠損修復のためのゴールドスタンダードのままである。従って, 現在においても, 自家骨を上回る骨再生能を有する骨補填材の開発が求められている。一方, 骨再生における重要な要件として血管新生が注目されている。骨欠損部における早期の血管新生は, 酸素および栄養素を供給するだけでなく, 骨芽細胞に分化可能な幹細胞を誘導するとともに, 石灰化に必要な各種イオンの供給路となることが報告されている。本研究は人工骨補填材として臨床で用いられているハイドロキシアパタイト (HA) や  $\beta$ -リン酸三カルシウム ( $\beta$ -TCP) と比較し優れた骨伝導性を示すリン酸オクタカルシウム (OCP) に着目した。OCP は生体骨の無機成分である HA の前駆体であり, 生体内において早期に吸収され新生骨に置換されやすいという特徴が報告されている。また, *in vitro* においては, OCP は骨芽細胞および骨細胞の分化を促進するとともに, 骨髄細胞の共存下において破骨細胞の形成を促進することが知られている。一方で, OCP の操作性と骨伝導能をさらに向上させるため, これまで様々な OCP / 天然高分子複合体が開発されてきたが, その中でも OCP/Gelatin (OCP/Gel) 複合体は優れた骨伝導性と高い生体内吸収性を示す材料のひとつであることが報告されている。本研究では優れた骨伝導能を示すリン酸オクタカルシウム (OCP) とゼラチン (Gel) からなる複合体 (OCP/Gel) を, ラット頭蓋冠に形成した臨界サイズ骨欠損に埋入し, その早期の組織応答に注目することで, 血管新生と骨再生の関連を明らかにすることを目的とした。

埋入材料として, 粒径を揃えた OCP 顆粒を Gel と混合し OCP/Gel 複合体のディスクを作製した。ラット (Wistar, 12 週齢, 雄性) の頭蓋冠に臨界サイズ骨欠損を形成し材料を埋入, 2 週および 4 週で回収し, 新生血管および再生骨の評価を行った。実験群は, 材料を埋入せずに骨欠損のままの Blank 群, ゼラチン単体ディスクを埋入する Gel 単体群, OCP/Gel 複合体ディスクを埋入する OCP/Gel 群の 3 群とした。評価は X 線造影剤である Microfil® および  $\mu$  CT を用いた放射線学的解析, および組織染色による組織学的解析を行った。

OCP/Gel 群では他の 2 群に比較して新生血管量および再生骨量ともに有意に多く認めた。また, 特に術後早期の 2 週で新生血管量が多く, また同時に再生骨量も多い結果となった。

OCP 関連の骨再生においては, 早期の血管新生が優れた骨再生に関連する可能性が示唆された。本研究は骨再生医歯学および臨医学歯学の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。