

氏名(本籍) : 飯久保 正 弘

学位の種類 : 博士 (歯学) 学位記番号 : 歯 第 1 8 5 号

学位授与年月日 : 平成16年9月15日 学位授与の要件 : 学位規則第5条第2項該当

最終学歴 : 平成6年3月25日 東北大学歯学部卒業

学位論文題目 : Human Insulin-like Growth Factor-I Stimulates Acromegaly-like Specific Mandibular Enlargement in Rats

(ヒト Insulin-like Growth Factor-I はラット下顎骨に対して末端肥大症様の特徴的下顎骨肥大を引き起こす)

論文審査委員 : (主査) 教授 笹野 高嗣

教授 渡辺 誠 教授 篠田 壽

論文内容要旨

末端肥大症は成長ホルモン (GH) の過剰分泌によって発症しその組織肥大は GH の成長促進作用を媒介する Insulin like growth factor I (IGF-I) の過剰出現によって引き起こされる。特に骨格系の変化としては、下顎骨肥大や眉間部の突出等が特徴的である末端肥大症患者の下顎骨肥大は、全顎的なクロスバイトや前歯部の歯間離開等をまねき、咬合不全の原因となり、患者の QOL を著しく損ねる。しかしながら、肥大化した骨格系が血中 IGF-I 値正常化後どの様に変化するのかわ不明であり、この様な背景から末端肥大症患者の下顎骨肥大に対する歯科的な治療法や治療時期は明確にされていない。

そこで本研究は、ラットに対する IGF-I の持続投与により、末端肥大症ラットモデルを作成し、投与中止後の骨格系の変化を明らかとすることを目的とした。

実験動物は、10週齢 Wister 系ラット雄12匹を用いた。IGF-I 投与群6匹にはヒト IGF-I 製剤を 0.64mg/day の割合で、背部皮下組織より浸透圧ミニポンプを用いて4週間持続的に投与した。対照群6匹には同様の方法を用いて生理食塩水を投与した。さらに両群ともに投与中止後4週間飼育した。これらラットに対して、血液採取、体重測定、上下顎印象採得、大腿骨エックス線撮影を毎週経時的に行った。

血液検査は、radioimmunoassay 法にてヒト IGF-I 値およびラット IGF-I 値を測定した。骨の長さの評価として、歯列模型上にて上下顎骨歯列長径を、エックス線写真上にて大腿骨長径を測定した。また、歯列弓形態の評価として、歯列模型上にて上下顎骨歯列弓長径および幅径を測定した。

その結果、血中 IGF-I 値、体重、上下顎骨歯列長径、大腿骨長径、のいずれも IGF-I 群は対照群に比べて有意な増加が見られた。骨格の部位ごとの比較では、下顎骨歯列長径の成長は、上顎骨歯列長径大腿骨長径に比較して有意に大きかった。IGF-I 投与中止後 IGF-I 投与群の血中 IGF-I 値は対照群とほぼ同様の値まで減少したが、上下顎骨歯列長径、大腿骨長径に減少はみられず、注目すべきことに、下顎骨歯列長径の成長は、

上顎骨歯列長径や大腿骨長径に比較して有意に大きいままであった。歯列弓形態の変化については、上下顎骨いずれの歯列弓においても、長径、幅径ともに IGF-I 群は対照群に比べて有意な増加が見られたが、上下顎骨歯列弓を比較すると、下顎骨歯列弓の成長は長径、幅径ともに上顎骨歯列弓に比較して有意に大きかった。さらに、IGF-I 投与中止後、下顎骨歯列弓の成長は、長径、幅径ともに上顎骨歯列弓に比較して有意に大きいままであった。

以上の結果から、ラットに対する IGF-I の過剰投与は、末端肥大症の臨床所見と類似した著明な下顎骨肥大を引き起こし、その骨格的不調和は血中 IGF-I 値正常化後も改善されないことが示された。

審 査 結 果 要 旨

末端肥大症は成長ホルモン (GH) の過剰分泌によって発症し、その組織肥大は GH の成長促進作用を媒介する Insulin-like growth factor I (IGF-I) の過剰出現によって引き起こされる。末端肥大症患者の口腔症状である下顎骨肥大は、本疾患の特徴的な骨格系変化であり、咬合不全による咀嚼障害や発音障害により患者の QOL を著しく低下させている。しかしながら、肥大化した骨格系が血中 IGF-I 値正常化後にどのように変化するかについては不明であり、下顎骨肥大に対する歯科の治療法や治療時期は明らかにされていない。そこで本研究では、ラットに対する IGF-I の持続投与により末端肥大症ラットモデルを作成し、IGF-I 投与中止後の骨格等の変化について詳細に検討している。研究方法として、10週齢 Wister 系ラットを用い、IGF-I 投与群にはヒト IGF-I 製剤を、対照群には生理食塩水を 4 週間持続的に投与し、さらに両群ともに投与中止後 4 週間飼育している。これらのラットに対して、ヒトおよびラット血中 IGF-I 値、体重、上下顎骨歯列長径、大腿骨長径等の変化について経時的に観察している。その結果は、血中 IGF-I 値、体重、上下顎骨歯列長径、大腿骨長径のいずれにおいても IGF-I 投与群は対照群に比べて有意な増加がみられ、特に下顎骨歯列長径の変化は、上顎骨歯列長径、大腿骨長径に比較して有意に大きかった。IGF-I 投与中止後、IGF-I 投与群の血中 IGF-I 値は対照群とほぼ同様の値まで減少したが、下顎骨歯列長径の成長は、上顎骨歯列長径や大腿骨長径に比較して有意に大きいままの状態が続いた。また歯列弓については、上下顎骨いずれの歯列弓でも、長径、幅径ともに IGF-I 投与群は対照群に比べて有意な増加がみられ、特に下顎骨歯列弓の成長は上顎骨歯列弓に比較して有意に大きかった。IGF-I 投与中止後、下顎骨歯列弓の成長は長径、幅径ともに上顎骨歯列弓に比較して有意に大きいままであった。

以上の結果から、ラットに対する IGF-I の過剰投与は、末端肥大症の臨床所見と類似した著明な下顎骨肥大を引き起こし、その骨格的不調和は血中 IGF-I 値正常化後も改善されないことが明らかとなった。本研究は、末端肥大症による骨格系変化が IGF-I 値正常化後どのように変化するかについて調べた世界で初めての報告であり今後骨格系変化に対する治療方針決定の際の重要な基礎的データとなり得る。さらに本研究で作成したラットモデルは末端肥大症の臨床ならびに基礎的研究を促進するものと考えられる。よって本論文は博士 (歯学) の学位授与に値するものと認める。