

氏 名 (本籍) : 田 沼 裕 志

学 位 の 種 類 : 博 士 (歯 学) 学 位 記 番 号 : 歯 博 第 5 6 3 号

学位授与年月日 : 平成 23 年 3 月 25 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 : 成犬頭蓋臨界骨欠損モデルにおける OCP/ コラーゲン複合体と β -TCP との骨形成能の比較検討

論文審査委員 : (主査) 教授 越 後 成 志

教授 鎌 倉 慎 治 教授 鈴 木 治

論 文 内 容 要 旨

様々な骨補填材料が開発され、臨床応用されているが、それらには自家骨移植に代わり得る十分な骨形成は得られていない。現在においても、臨床における骨欠損部の再建には患者自身の身体的および精神的苦痛を伴うという欠点を有しつつも、未だに自家骨移植が第一選択となっている。そこで、人工合成の骨補填材料として、リン酸カルシウム的一种である、リン酸オクタカルシウム (OCP) に着目した。OCP は骨や歯の生体アパタイトの前駆物質であると考えられており、OCP を実験動物に作製した骨欠損部等に適用すると骨再生を促進するとともに生体内吸収性を示す。しかし、OCP は焼結することができず、強度が低く形態付与性に乏しい。そこで、OCP とコラーゲンを組み合わせた OCP/ コラーゲン複合体を作製した。OCP/ コラーゲン複合体は形態付与性を持ち、現在までにラットやイヌ頭蓋冠臨界骨欠損モデルで優れた骨再生能が確認されている。しかしながら、既存の骨補填材料との骨再生能の比較はなされていない。そこで本研究ではビーグル犬の自己修復不可能な頭蓋冠臨界骨欠損モデルを用いて、OCP/ コラーゲン複合体と吸収性骨補填材として最も臨床で使用されている β 型リン酸三カルシウム (β -TCP) 焼結セラミックスの骨再性能を比較検討することを目的とした。OCP/ コラーゲン複合体は人工合成した OCP 顆粒とブタ皮膚由来のアテロコラーゲンとを混合し、ディスク状に成型後、熱架橋して作製した。 β -TCP は市販の医療用材料 (顆粒状) をそのままの形状で用いた。ビーグル犬 10 頭の頭蓋骨の両側に、自己修復不可能とされる直径 20mm の臨界骨欠損を 2 か所作成し、一方に直径 20mm \times 厚さ 2.5mm で、重量 100mg の OCP/ コラーゲン複合体ディスクを 1 枚、他方には市販の β -TCP 顆粒 (400mg) を埋入した。6 ヶ月後に頭蓋骨を周囲組織も含め摘出後、摘出標本について X 線学的、組織学的、組織定量学的に解析した。X 線学的検討では OCP/ コラーゲン複合体埋入群で、欠損全域に母床骨と連続する X 線不透過性の亢進を確認したのに対し、 β -TCP 埋入群では、欠損部全域に散在性の顆粒状の不透過像を認めた。また、組織学的検討において OCP/ コラーゲン複合体埋入群では、欠損部全域におい

て OCP を取り囲むように新生骨の形成が確認された。一方、 β -TCP 埋入群では欠損全域に顆粒状の β -TCP を認め、その周囲に新生骨の形成を確認した。さらに、組織定量的検討において、骨欠損部の新生骨量の割合は、OCP/ コラーゲン複合体埋入群が $61.2 \pm 3.37\%$ 、および β -TCP 埋入群が $38.0 \pm 3.14\%$ であり両群間において有意差を認めた。また、埋入試料の残留量の割合は、OCP/ コラーゲン複合体埋入群が $14.1 \pm 2.95\%$ であるのに対し、 β -TCP 埋入群では $32.7 \pm 2.94\%$ であり両群間において有意差を認めた。以上の結果より今回用いた埋入材形および材質条件においては、OCP/ コラーゲン複合体の方が骨補填材として、最も臨床で利用されている β -TCP より、骨再生能が高いことが示唆された。

審 査 結 果 要 旨

口腔外科領域において、腫瘍切除、嚢胞摘出などによる骨欠損、口唇口蓋裂の顎裂などの先天的な骨欠損など、骨欠損部や骨量不足部における骨形成を図ることが治療上重要な症例が多数ある。現在、そのような症例に対して、自家骨移植による骨再建が一般的に行なわれているが、それは患者自身の身体的および精神的な苦痛を伴うことも多い。そのために自家骨移植に代わる骨再建方法として、様々な骨補填材が開発されている。これまでに、ラット、家兎、イヌの頭蓋冠に臨界骨欠損モデルを作製し、X 線学的および組織学的に骨再生に関するリン酸オクタカルシウム (OCP) / コラーゲン複合体の有効性は報告されている。また、ラット頭蓋冠臨界骨欠損モデルにおいて、すでに臨床応用されている生体材料の β 型リン酸三カルシウム (β -TCP) を基とした、 β -TCP/ コラーゲンと比較してより優れた骨再生能を有していることも報告されている。しかし *in vivo* において、現在まで既存の骨補填材料と OCP/ コラーゲン複合体との骨再生能の比較はなされていない。

本研究は、OCP/ コラーゲン複合体と、対照として現在臨床で最も使用されている市販の β -TCP 焼結体とを、イヌ頭蓋冠臨界骨欠損にそれぞれ埋入し、その骨再生能について、どちらの材料が骨再生材料として優れているかを比較検討している。

本論文によれば、イヌ頭蓋冠の左右に直系 20mm の臨界骨欠損を作製し、一方に OCP/ コラーゲン複合体ディスクを、他方に β -TCP 顆粒をそれぞれ埋入した。試料埋入 6 ヶ月後に頭蓋骨標本を摘出し X 線学的、組織学的、組織定量的に評価している。その結果、OCP/ コラーゲン複合体埋入群は、骨欠損部全域に均一な不透過像を示し、母床骨との骨架橋を認めた。一方、 β -TCP 埋入群においては、骨欠損部全域に顆粒状の不透過像を認め、その周囲に少量の不透過像を認めるが、OCP/ コラーゲン複合体埋入群と比較すると、骨欠損部の骨再生は不均一であり、母床骨との骨架橋は認められなかった。組織学的にも OCP/ コラーゲン複合体埋入群において、欠損部全域において OCP を取り囲むように骨形成が観察された。一方、 β -TCP 埋入群において、欠損部全域に顆粒状の β -TCP を認め、その周囲に新生骨の形成を認めた。同期間における埋入試料の残留は、OCP/ コラーゲン複合体と比較し β -TCP で多く認めた。

以上よりハイドロキシアパタイトの前駆物質である OCP に着目し、人工合成した OCP とコラーゲンの複合体が、現在臨床で最も使用されている市販の β -TCP と比較し、その骨再生材料としての有効性を確認した。OCP は β -TCP と比べ生体吸収性に優れた材料であり骨芽細胞やその前駆細胞に作用し骨形成を促進することを明らかにしている。今後 OCP/ コラーゲン複合体は、患者の身体的、精神的負担を伴う自家骨移植に換る骨代替用材料に成り得る可能性が大であり、患者自身の QOL の向上に寄与し得ることを示唆するものである。

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。