

氏名(本籍) : 加賀龍太郎  
学位の種類 : 博士 ( 歯学 ) 学位記番号 : 歯博第736号  
学位授与年月日 : 平成28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 : Vascular remodeling in the processes of guided bone regeneration  
(骨誘導再生における血管改造の検討)  
論文審査委員 : (主査)教授 市川博之  
教授 笹野泰之 教授 熊本裕行

## 論文内容要旨

【諸言】水平的かつ垂直的に大きく骨欠損した症例のインプラント治療では、インプラント植立前に骨誘導再生法(GBR)など骨造成が必要とされる。GBRに必要な生物学的要件は、造成を行う領域に軟組織の侵入がないこと、スペースが維持されること、周囲の血餅が安定していて血管新生が引き起こされること、などがあるが、骨欠損に栄養供給のための早期の血管誘導と機能的な構築も必要であると考えられる。そこで今回、骨造成時における血管の新生とその改造動態を明らかにすることを目的として、ウサギ頭蓋を用いた骨造成実験により検討を行った。

【方法】実験には12頭のオス日本白色家兎の頭蓋骨に骨髓腔を開放する欠損を形成したGBRを行った。手術後2週、4週、8週、12週で骨造成部の組織標本を製作した。評価方法は、新生骨は骨の高さと断面積の計測、血管はCD31抗体を用いて免疫組織化学染色を行い血管数と断面積を計測し密度を算出して評価を行った。

【結果】組織学的に再生組織は4週、8週で表層から深層にかけて先行肉芽組織層、器質化肉芽組織層、新生骨形成層、骨改造層の4層に分けられた。先行肉芽組織層は豊富な微小血管で構成され、器質化肉芽組織層は拡張血管と膠原線維を認め、新生骨形成層は線維骨組織で、骨改造層は成熟海綿骨と脂肪組織が認められた。新生骨は、術後8週までにメンブレン膜内にある母床骨側から著しく増殖し4層構造を有していた。血餅の多くは8週までに消失しており、肉芽組織と新生骨で満たされ、12週ではメンブレン下全体が新生骨で満たされていた。免疫組織化学染色では最表層では小さな血管が豊富に認められ、器質化肉芽組織層では拡張した血管が散在していた。新生骨形成層ではさらに拡張した血管が新生骨の間を埋め、骨改造層では新生骨形成層よりも拡大した洞様の血管が認められた。血管の大きさや密度における各層の違いを4週で比較したところ、血管の大きさでは深層にいくに従って大きくなり、骨改造層で著しい増加を示した。血管の密度は、先行肉芽組織層と器質化肉芽組織層

の間に変化は認めなかったが、新生骨形成層では有意に増加を示し、骨改造層では有意に減少を示した。各層における血管の密度の経時的变化は、先行肉芽組織層では4週と8週で有意に減少を示し、新生骨形成層では12週で有意に減少を示した。器質化肉芽組織層と骨改造層では有意な変化は認められなかった。

【考察および結論】 GBRによって新生する骨組織は、組織学的に4層構造で形成が進行することがわかった。血管の新生は、各層での機能要求に応じて改造、構築されていると考えられた。特に新生骨の形成において血管は、大きくかつ高密度に認められ、肉芽組織から骨新生するために必要な栄養と酸素を提供するのに役立っていたと考えられた。以上のことから血管構築は、骨形成を制御する一つの必要条件であると思われた。

## 審査結果要旨

骨再生において血管新生は重要な組織反応の1つで、骨の成熟過程において血管改造があることが知られている。生体材料開発を含む再生治療法で血管新生を制御することは予後に大きく影響すると考えられる。本研究は、骨誘導再生法で骨形成過程における血管新生と血管改造の関係を明らかにするため、動物実験を用いて詳細な組織形態計測学的検討を行うことを目的として研究を行っている。

実験は、日本白色家兎の頭蓋骨を用い、左右頭蓋骨に矢状方向に骨髓腔を開放する幅1mm、長さ15mmの溝を形成し、その上にドーム状に成形し血餅を入れた人工被膜を設置し、チタンピンにて頭蓋骨面に固定した。設置後、2、4、8、12週後に屠殺し、組織標本を作製している。組織標本を用いて、病理組織学的に観察を行い組織学的な特徴をとらえた後、新生骨の経時的变化について形態計測を行って検討した。さらに新生骨形成の形成と改造に伴う変化に対応した血管構築の変化を理解するため、CD31の免疫染色を行い、血管の大きさや密度について各層での特徴を明らかにするとともに各層での経時的变化について形態計測を行って検討した。

病理組織学的な観察から、骨誘導再生において、構成する組織は、豊富な微小血管を有する再表層、拡張血管と膠原線維を含む先行肉芽組織層が先行して形成され、続いて線維性骨からなる新生骨層と改造後の成熟骨からなる骨改造層の4層からなることを明らかにした。新生骨の形態計測から、新生骨層と骨改造層は、新生骨層は8週まで著しい変化は認められなかったが、12週で有意に減少を示し、改造骨層では4週から12週にかけて有意に減少することを示した。続いてCD31抗体を用いた免疫組織化学染色にて、血管構造を確認し、新生骨形成過程において各層での新生血管の大きさと密度の違いについて、4層構造を示す4週と比較している。4週では血管の大きさは、深層にいくに従い徐々に大きくなり、改造骨層で著しい増加を示し、血管密度は再表層と先行肉芽組織層の間に変化は認めなかったが、新生骨層では有意に増加を示し、骨改造層では有意に減少を示す特徴をとらえた。経時的变化については、血管の大きさは、徐々に減少を示したが有意な差は認められなかった。また血管密度は、新生骨層で有意な増加を確認した。

骨再生における血管構築および血管改造の理解は、基礎的理解だけでなく、再生治療の組織学的評価法として利用できる。また血管誘導能を合わせた複合機能性材料の開発にも応用が可能な知見を示したと考えられることから歯科医療に寄与するところが大きい。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。