

氏 名	しげ の けい じ 茂 野 啓 示
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	論医博第 1834 号
学位授与の日付	平成 15 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Regenerative repair of the mandible using a collagen sponge containing TGF- β 1 (TGF- β 1 (Transforming growth factor) 含浸コラーゲンスポンジを用いた顎骨の再生修復)
論文調査委員	(主査) 教授 開 祐 司 教授 飯塚 忠彦 教授 清水 慶彦

論 文 内 容 の 要 旨

「目的」歯科臨床において、歯周疾患や根尖病変、歯牙破折等、直接的に、歯槽骨の吸収を増加させる疾患により、拔牙を余儀なくされた症例においては、顎骨の萎縮 (atrophy) は大きな問題であり、可撤性義歯の装着や、人工歯根の埋植が不可能となる症例も少なくない。近年、再生療法の一環として、成長因子を用い、臓器、組織の再生を試みる研究が注目されている。その成長因子の中でも、トランスフォーミング成長因子 (TGF β) は骨組織を誘導する作用が注目されている。本研究では、TGF- β 1 を徐放する、コラーゲンスポンジを用い、顎骨欠損を補填し、TGF- β 1 の骨再生効果を検討した。「材料、及び方法」生体内分解性のアテロコラーゲンスポンジ (10.0×15.0×10.0mm:ポアサイズ, 70-100 μ m) を作製。使用したTGF- β 1 はrh-TGF- β 1 (IEP9.5SigmaMissouri,USA) で、一実験部位あたり1.0, 5.0, 10.0, μ gをそれぞれ使用30分前に生理食塩水に溶解し、コラーゲンスポンジに含浸させた。

「動物実験による検討」全身麻酔下でビーグル成犬 (体重9.0-12.0kg) の両側下顎のP2, P3, P4を拔牙した。創傷部の治癒を待ち。粘膜骨膜弁による歯肉剥離を行い (八週後)、さらに皮質骨と海綿骨を削除し、同部に10.0×15.0mm大、深さ10.0mmの骨欠損を作製した。この欠損の底部に一侧では、TGF- β 1 を含浸させたコラーゲンスポンジ (10.0×15.0×10.0mm:ポアサイズ, 70-100 μ m) を置き、被覆粘膜を4-0 Prolene糸で縫合し、創面の閉鎖を行った。対側では対照として生理食塩水のみを含浸させた同型のコラーゲンスポンジを置き同様に創面を閉鎖し縫合を行った。術後一週間は抗生物質を筋肉注射により投与した。四週、六週、八週目に下顎骨を摘出して、軟エックス線撮影、骨塩量測定装置による、歯槽骨再生の評価を行った。また、標本はホルマリン固定後病理組織学的検討を行った。

「結果」下顎骨欠損部の創傷は両側とも感染をおこさず、直ちに閉鎖し、術後四週目には完全に治癒していた。軟エックス線検査、および骨塩量測定検査において、TGF- β 1 を徐放させた側は術後四週、六週、八週それぞれにおいて、対照側と比較すると、明らかなCalcified bone量の増加が認められた。病理組織学的検討では、コラーゲンスポンジは四週目以降、完全に分解吸収され、TGF- β 1 を徐放させた側では、骨欠損底部から骨組織の再生が認められた。対照側は、骨削除端からの骨組織の再生はほとんど認められなかった。

「結論」コラーゲンスポンジから徐放させたTGF- β 1 は犬の下顎骨の、骨欠損部に作用し、そのRe-modelingを促進するものとして有効であった。また対照側と比較すると早期に骨の再生が行われることが認められた。コラーゲンスポンジにTGF- β 1 の徐放性があることは、上田らの研究により明らかにされている。コラーゲンスポンジは組織再生の足場となる、細胞外マトリックスであり、また生体内においても為害作用無く分解吸収され、安全性も高い。そして、容易に作成できることから、成長因子の担体としては非常に適している。コラーゲンスポンジを担体としてTGF- β 1 を用いる本法を行うことにより、容易に、かつ為害作用無く歯槽骨の再生修復が行われることがこの実験から示唆されている。

論文審査の結果の要旨

歯科臨床において抜歯後の顎骨の萎縮は大きな問題であり、義歯の装着や人工歯根の埋植が困難となる。近年、成長因子を用いた臓器や組織再生の研究が注目され、その中でも TGF β 属の持つ骨組織を誘導する作用が注目されている。そこで本研究では、TGF- β 1 の骨再生効果を検討した。材料として、生体内分解性アテロコラーゲンスポンジ（ポアサイズ、70-100 μ m）を作製、使用した。TGF- β 1 は一実験部位あたり 5 μ g を用いた。動物実験による検討ではビーグル成犬の両側下顎に 10.0 $\times$ 15.0 $\times$ 10.0mm の骨欠損を作製した。実験側には TGF- β 1 含浸コラーゲンスポンジを、対照側には生理食塩水含浸コラーゲンスポンジを置き創面を閉鎖した。犠牲死させた後、下顎骨を摘出し、軟エックス線撮影、骨塩量測定装置による歯槽骨再生の評価と病理組織学的検討を行った。結果、軟エックス線検査と骨塩量測定検査において、実験側は対照側と比べ、明らかな石灰化骨塩量の増加が認められた。病理組織学的検討では、実験側で顕著な骨組織の再生が認められた。コラーゲンスポンジから徐放させた TGF- β 1 は犬の下顎骨欠損部に作用し、骨形成促進に有効で、また対照側より早期に骨の修復が起こることが認められた。コラーゲンスポンジを担体として TGF- β 1 を用いる本法により、容易にかつ為害作用無く歯槽骨の再生修復が行われる可能性が示唆された。

以上の研究は成長因子 TGF- β 1 の顎骨に対する骨の再生効果の解明に貢献し、歯科および口腔外科の進歩に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。尚、本学位授与申請者は、平成15年4月16日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。