

## 論文の内容の要旨

氏名：真 下 貴 之

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Bone regeneration from periosteum and assessment of regenerative bone graft into the bone defect

（骨膜からの骨再生と骨欠損部へ移植した再生骨の評価）

顎顔面領域の臨床において外傷、腫瘍切除によって生じる骨欠損に対し、骨再建が行われている。自家骨移植は、最も有効な骨再建方法であるが、採取できる骨量の制限や採取部位への外科的侵襲などのさまざまな問題を抱えている。自家骨に代わる人工骨の開発も進んでいるが、骨への良好な置換は困難であり、移植後に異物反応を惹起する可能性もある。このような観点から理想的な再建材料は未だ存在しないのが現状である。そこで、顎顔面領域における理想的な骨再建のための生体材料として、骨形成能を示す骨膜に注目した。骨膜が誘導する再生骨によって骨再建治療が可能となれば、重要な支持組織である骨を採取することなく、硬組織が再建可能となるので、その臨床的意義は大きい。

本研究では、骨膜によって再生した骨を再建材料として利用するという観点から、骨膜による骨の再生過程と、その再生骨の特徴を検討した。次に、骨膜によって再生させ、異なる再生期間に採取した骨を下顎骨下縁に作製した欠損部に移植し、再生骨の成熟度が移植後の生着に及ぼす影響について検討した。

第1章では、6週齢 Wistar 系雄性ラット（計 20 匹）の腓骨を外科的に摘出し、血流を温存した状態の骨膜維持（periosteum-preserved, PP）群と骨膜除去（periosteum-removed, PR）群における骨の再生過程を比較・検討した。術直前、術後 0, 3, 5 日, 1, 2, 4, 6, 8 週で *in vivo* micro CT 装置 R<sub>m</sub>CT (micro-CT) による撮影を行い、画像再構成ソフト i-VIEW を用いた定性的および形態計測的観察を、またデータ解析ソフト (3by4viewer2011) を用いた定量的な評価も行った。次に術後 5 日, 1, 2, 4, 6, 8 週の再生骨を摘出し、組織学的な評価を行った。その結果、PP 群における再生骨は術後 5 日目の骨幹部において見られ、その形態は太く短かったが、その後、徐々に骨端部の方向へ細長い形態に変化をする傾向を認めた。定量的、組織学的解析により、この再生骨は 1 週目で骨量が最も多かったが、骨密度は低く、骨内部でのリモデリングが認められ、未熟な網状骨であることが確認された。4 週目では骨量は減少したが、骨密度は高くなり、骨内部および骨表面でリモデリングが認められ、層板骨へと変化した。8 週目では骨表面でのみリモデリングが認められ、より成熟した層板骨へ変化した。なお、PR 群においては骨の再生は全く認められなかった。

第 2 章では、同系ラット（計 24 匹）を用い、骨膜によって再生された骨を下顎骨欠損部へ移植する実験を行った。ラットはドナーラット（計 8 匹）とレシピエントラット（計 16 匹）の 2 群にわけた。ドナーラットは第 1 章と同様の手技によって腓骨を除去し、血流を温存した骨膜から形成された再生骨を術後 1 週 (RB1), 4 週 (RB4), 8 週 (RB8) に採取し、0.5 × 1 × 5 mm 大にトリミングした。また、対照群として、ドナーラットから採取した非再生腓骨 (NF) を同様にトリミングした。移植骨はレシピエントラットの左側下顎骨下縁に作製した 0.5 × 1 × 5 mm 大の骨欠損に埋め込み、それぞれを RB1 群, RB4 群, RB8 群, NF 群とした。術後 0, 2 および 4 週に micro-CT 撮影を行い、定性的および形態計測的評価、さらにデータ解析ソフトを用いた定量的評価を行った。また、術後 4 週目に下顎骨を摘出し、組織学的評価を行った。その結果、移植骨はどの群においても感染や拒絶反応を起こすことなく生着し、欠損部が修復されたが、移植骨の採取時期によって修復過程に違いがみられた。CT 像において RB1 群では移植骨の吸収は少なかったが、RB4, RB8, NF 群の移植骨は生着後に吸収が認められた。形態計測的評価において、移植部位の下顎骨の高さおよび幅は、RB1 群が NF 群と比べて有意に高いことが示された。一方、RB4 群は NF 群と同等の高さ、幅であったが、RB8 群では高さが NF 群と比べて有意に低いことが示された。骨密度は RB1 群が NF 群と比べて有意に低かったが、RB4, RB8 群は NF 群と同等であった。組織学的には RB1 群は NF 群と比べて骨髓腔が広く、RB4, RB8 群の組織像は、NF 群と類似した組織像を認めた。また、RB8 群では、下顎骨下縁の骨表面における TRAP 陽性の破骨細胞が他群より多く認められ、骨吸収傾向が高いと考えられた。

以上、本研究の結果から、骨膜からの再生骨は再建骨として有用であるが、採取時期により、移植後の性状に違いがみられることが判明した。すなわち、幼若な再生骨は生着後の骨密度は低く、骨髓細胞を多く含むが、これと対照的に、成熟した再生骨は生着後の骨密度が高いけれども通常の移植骨と同様に破骨細胞が多く出現し、

吸収像も観察された。また、さらに成熟した再生骨では、通常の移植骨よりも広範な吸収が生じる可能性が示された。したがって、骨膜によって誘導された再生骨は低侵襲な再建材料として有用であるが、再生期間によって移植後の骨の性状が異なるため、適切な移植骨採取時期の選択が重要であると考えられた。