

論文審査の結果の要旨

氏名：吉 卷 友 裕

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名： Systemic and local administration of lactoferrin promotes bone regeneration in non-critical-sized rat calvarial bone defects

（ラクトフェリンの全身投与および局所投与はラット頭頂骨内側性骨欠損の骨再生を促進する）

審査委員：（主 査） 教授 磯 川 桂太郎 ㊞

（副 査） 教授 小木曾 文 内 ㊞ 教授 高 橋 富 久 ㊞

教授 本 田 和 也 ㊞

歯周炎は歯周病原細菌による慢性感染症であり、歯槽骨吸収が進行すれば歯の脱落、喪失にも至る。歯周治療の目的は失われた歯槽骨をも含めて歯周組織の再生を図ることであるが、そのために、歯周組織再生誘導(GTR)法やエナメルマトリックスタンパク質の適用、骨再生誘導(GBR)法を用いたインプラント治療などがこれまで行われてきた。

トランスフェリンファミリーに属するラクトフェリン(lactoferrin; LF)は、牛乳や初乳中に多く含まれ、鉄イオンを奪うことで抗菌作用を示すほか、抗炎症作用、鎮痛作用、免疫調節機能なども有しその作用スペクトルは広い。実際、LFは、骨芽細胞分化の誘導と破骨細胞分化の抑制によって骨形成を促進するという報告もあり、骨粗鬆症モデルラットで示された骨の吸収抑制と骨密度低下防止の観点から、骨粗鬆症治療薬としての期待が寄せられている。LFの入手性や生体投与における安全性をも考え合わせれば、歯周組織再生においても骨形成誘導因子としてのLF応用への期待は大きい。

そこで、本研究の著者は、ラット頭頂骨に規格化された実験的骨欠損を作成し、LFの全身(systemic)投与下および局所(local)投与下で、欠損部の骨再生経過を詳細に検討している。実験的骨欠損は、左右の頭頂骨それぞれにトレファインバーを用いて、自然閉鎖も期待され得るサイズの非臨界骨欠損(直径 2.7 mm)を形成し、吸収性コラーゲンスポンジを設置した後に創部軟組織を復位、縫合している。投与するLFには bovine LF (bLF)を用い、欠損部治癒過程のCT観察では実験動物用 *in vivo* micro-CT を利用している。

第1章(bLF全身投与の実験)では、11週齢の近交系雄性 Fischer ラット(F344/jcl, 250~300 g) 30匹を使用し、これを、bLF 100 or 10 mg/kg 投与、生理食塩水投与(control)の3群(各10匹)としている。各群とも毎日1回の腹腔内投与を行い、術後4週までCT観察をしている。4週間には、尾静脈血を試料に血清Ca²⁺濃度とアルカリフォスファターゼ(ALP)活性を測定し、また、術部の組織標本を作製して組織学的検索および形態計測を行っている。第2章(bLF局所投与の実験)では、ラット10匹を使用し、各個体とも左右の骨欠損部の一方にbLFを5.5 mg含浸するコラーゲンスポンジを、もう一方に生理食塩水含浸スポンジを設置している。CT観察は術後4週まで行い、4週間には、組織学的検索および形態計測を行っている。

以上の実験的研究から、著者は、次の結果を得ている。

1. bLFの全身投与は、ラット頭頂骨の非臨界骨欠損における骨再生を有意に促進させる。
2. bLFの局所投与は、ラット頭頂骨の非臨界骨欠損における骨再生を有意に促進させる。

したがって、本研究は、骨形成誘導因子としてのLF適用が全身投与、局所投与のいずれの方法でも有効であることを明らかにしたと同時に、作用範囲、量、頻度などの面でより調節性に優れる局所適用の可能性を明確に示したことから、LFの歯科臨床応用に向けたエビデンス形成に寄与するものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年3月5日