

## 論文の内容の要旨

氏名：岩 田 潤

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名： Bone augmentation using tetrapod-shaped artificial bone in rat tibia

（ラット脛骨におけるテトラポッド型人工骨を用いた骨造成の研究）

顎顔面領域の臨床においては、加齢、外傷、炎症、腫瘍切除などによって生じる顎骨吸収あるいは骨欠損の症例で、インプラント埋入や補綴処置前の骨造成手術が昨今増加傾向にある。大きな骨欠損の改善を要する場合は自家骨移植が主として行われている。しかし、採骨するために新たな創部をつくり手術による侵襲も増大する。また、必ずしも十分な骨量を得られるとは限らない。そのため自家骨の代替材料としてドナーを必要としない人工骨への期待は大きい。人工骨顆粒は、それ自体が多孔性で顆粒間隙も連通孔となるため、内部に骨組織が進入して母骨と顆粒間あるいは顆粒相互間における骨伝導能が高まる。しかし、形態安定性、骨形成量、骨置換などの点では改良の余地もあるとされる。また、骨代替材料の実験の多くは、骨面に切削バーで穿孔して骨創をつくり、骨補填材をインレーグラフトまたはオンレーグラフトすることで骨創の治癒過程を検討しているものが多いが、このような実験では骨の自己修復能の影響が強く生じてしまう可能性がある。

そこで、本研究では、 $\alpha$ リン酸三カルシウム顆粒で作製された均一なサイズのテトラポッド型人工骨（Tetrabone®; TB）を使用し、TB凝集体を骨表面の平坦な領域に移植することで、歯科補綴やインプラント治療前に必要とされる骨造成における有用性について検討した。

実験動物には、Wistar系雄性ラット（0.10～0.15 kg, 48頭）を用い、骨への刺激を可及的に少なくするために脛骨骨膜下の骨表面にTB、ハイドロキシアパタイト顆粒（HA）および $\alpha$ リン酸三カルシウムペースト（P $\alpha$ ）を移植し、対照群には同一ラット右側脛骨骨片をベニア状に調製した自家骨（VN）を移植した。具体的には、左側脛骨の外側面を露出させ骨膜を剥離し、骨膜下に設けたスペースにTB、HAおよびP $\alpha$ をそれぞれ移植した（n = 12）。VN群では、右側脛骨から皮質骨片（2.0 mm × 8.0 mm）を採取し、同一個体の左側脛骨骨膜下スペースに移植した（n = 9）。移植後、軟組織を復位・縫合し、術直後および術後4, 8および12週目に、術部の左側脛骨を*in vivo* micro CT装置を使用して観察・撮影した。また、TB群では骨造成の長期的観察を行うため術後48週まで観察した（n = 3）。骨造成の定量評価のために、移植部を含む脛骨横断CT像上での計測値をもとに、術直後に対する12週目の造成骨高径比（h1）、骨髓腔高径比（h2）、造成骨を含む脛骨断面の最大高径比（h3）を求めた。骨の機械的強度（MPa）は、術後4, 8および12週の脛骨移植部に、万能試験機に取りつけたチタン製ロッドで1 kN, 3 mm/minの負荷を加え、得られたカー変位曲線の直線領域の傾きから求めた。また、組織学的観察のために、各群術後4, 8, 12週目およびTB群長期的観察後の術後48週目の脛骨移植部を切断後、固定・脱灰し、HE染色薄切標本を作製した。その結果、以下の知見を得た。

1. 経時的なCT観察では、4週目のTB群で、骨膜下のTBを取り囲む新生骨と考えられる不透過像が認められた。8週目では、TBの外側表面を覆う新生骨の増加が観察された。12週目には脛骨断面の長径の増加が認められた。術後48週でもTBは残存していた。HA群での観察所見もTB群とほぼ同様であったが、TB群と比較してHA群の移植部表面は平滑ではなかった。P $\alpha$ 群では4週目に移植したP $\alpha$ の一部が吸収しており、8週目で移植部位の皮質骨とP $\alpha$ との連続性が認められた。VN群では4週目でVNが移植部位の皮質骨と連続し、12週目ではVNの吸収像が観察された。
2. 造成骨高径比（h1）と造成骨を含む脛骨断面の最大高径比（h3）は、TB群ではVN群と比較して有意に高かったが、他の群間に有意差はなかった。骨髓腔高径比（h2）はどの群間においても有意差はなかった。12週のTB群での母骨（皮質骨）の厚み（h3-h2-h1）は、他の群と比べて、増加する傾向にあったが統計的には有意でなかった。

3. TB 群の機械的強度は、HA 群や P $\alpha$  群よりも有意に高く、12 週に至る実験期間中で増加する傾向も認められた。VN 群の機械的強度は、当初の 4 週で他のいずれの群よりも有意に高かったが、その後、その強度が維持もしくは減少する傾向が認められ、12 週目においては、TB 群と VN 群の機械的強度は、ほぼ同程度で有意差なしの高値を示した。
4. 組織学的には、4 週の TB 群において TB 周囲に新生骨が観察され、それらは 8, 12 週には緻密骨の像を呈するようになった。48 週においても TB は残存しており、既存皮質骨の吸収が認められた。HA 群では 4 週で、顆粒内への結合組織と新生骨の侵入が観察され、8, 12 週では新生骨の増加が認められた。P $\alpha$  群では、4 週に新生骨が P $\alpha$  周囲に形成され、8 週では P $\alpha$  の一部が新生骨に置換されていた。VN 群では、4 週には移植骨の吸収が開始しており、8 週には骨のリモデリング像が観察された。

本研究は、骨膜下の平坦な骨表面に移植した TB が生体適合性および骨伝導能を示し、骨造成を促すことを明らかにした。TB は、同程度の骨造成量を示す HA よりも骨造成において優れた形態安定性と高い剛性を有し、同系材料である P $\alpha$  や自家骨の VN でみられた早期の骨吸収も生じなかった。すなわち、TB は、負担荷重の大きい部位での骨造成に適し、長期にわたる造成骨量を維持するという面でも優れ、自家骨移植の代替として使用できる可能性が示された。

以上、本研究の結果から、TB は他の骨代替材料や自家骨と比較して優れた骨造成能を有し、また、長期にわたって良好な骨伝導能を維持できる有用な骨造成材であると考えられた。