

## 論文審査の結果の要旨

氏名：津 徳 亮 成

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Effects of the schedule and dosage of parathyroid hormone on bone regeneration

（副甲状腺ホルモンの投与回数および投与量が骨再生に与える影響）

審査委員：（主査） 教授 磯 川 桂太郎

（副査） 教授 宮 崎 真 至 教授 鈴 木 直 人

教授 本 田 和 也

歯周炎は、歯周病原細菌によって生じる慢性疾患で、その進行とともに歯槽骨吸収、さらには歯の喪失をも引き起こす。一方、骨吸収を促進して血中カルシウム濃度を上昇させる副甲状腺ホルモン（PTH）は、間歇投与をした場合、骨芽細胞を増殖させ、また、そのアポトーシスを抑制することで骨形成を促進させる。近年、こうした PTH を骨欠損部の骨再生に応用する試みが報告されている。しかし、骨欠損部の骨を効果的に再生させるための PTH 投与方法については不明な点が多い。そこで、本研究の著者は、ラット頭頂骨に作製した臨界骨欠損をモデルにして、効果的な骨再生を促すための PTH の投与量と投与回数について検討を行っている。

具体的には、近交系 Fischer 雄性ラットを PTH 投与量と投与回数の異なる 5 群（各 10 頭）、すなわち、毎日 1 回の 15  $\mu\text{g}$  PTH/kg 投与群（①）、週 3 回の 35  $\mu\text{g}$  PTH/kg 投与群（②）、週 1 回の 105  $\mu\text{g}$  PTH/kg 投与群（③）、週 3 回の 105  $\mu\text{g}$  PTH/kg 投与群（④）および毎日 1 回の生理食塩水投与群（対照群）に分け、右側頭頂骨に形成した臨界骨欠損（径 5.0 mm）について、施術直後 0 日から 7 日毎に計 28 日間、骨の再生状況を検討している。骨再生の評価は、実験動物用 3D マイクロ CT、ヘマトキシリン・エオジン染色標本による組織学的観察、骨欠損閉鎖率と欠損部辺縁の骨芽細胞数についての組織形態計測によって行うとともに、術直後から毎日 7 日目に至るまで、血清カルシウム（ $\text{Ca}^{2+}$ ）濃度とアルカリホスファターゼ（ALP）活性の測定も行っている。

その結果、以下の結論を得ている。

1. 本研究で用いた PTH 投与量と投与回数の組合せでは、血清  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は投与群と対照群との間に差が認められなかった。ALP 活性は、PTH 投与量の増加に伴って僅かに上昇する傾向が認められたが、PTH 投与群間で有意差は認められなかった。
2. マイクロ CT 所見では、術後 14 日から新生骨様組織の存在を示す不透過像が確認され、術後 21 および 28 日では PTH 投与群における不透過像は対照群に比べて明瞭になった。定量的には、投与 PTH の累積総量が同じ 3 群（①～③）での骨形成量は、術後 21 および 28 日において対照群よりも高かったが、これら 3 群間での有意差は認められなかった。累積総量が大きい群（④）の術後 28 日における骨形成量はこれよりも累積総量が小さい群（①～③）より高値を示した。
3. 組織学的には、PTH 投与群では対照群よりも骨欠損部の閉鎖傾向が顕著であった。投与 PTH の累積総量が同じ 3 群（①～③）での骨欠損部閉鎖率は、いずれも約 40～50% であり有意差はなかった。一方、これらより累積総量が大きい群（④）の骨欠損部閉鎖率は約 70% であり、他の投与群よりも有意に大であった。骨欠損部辺縁の骨芽細胞数についての結果も、累積総量と関連する同様な傾向が認められた。

以上のことから、PTH の間歇投与では、ラット頭頂骨臨界骨欠損における骨再生は、投与した PTH の累積総量依存的に促進すると考えられ、投与期間内の累積総量が同じであれば投与回数に関わらず同レベルの骨再生を期待できる可能性が示唆された。これらの結果は、歯周病学ならびに関連歯科臨床分野に寄与するものと考えられた。

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 27 年 3 月 11 日