

## 論文の要約

氏名：篠 弘 道

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：ラット頭頂骨における骨外側方向への骨増生に対するメラトニンの影響

骨再生誘導（guided bone regeneration：GBR）法は、歯周病や外傷によって骨量が不足した部位に対してインプラントを埋入するために行われている。しかし、GBR法によって増生される骨量には限界があり、増生骨の骨質が既存骨と異なることも問題点として挙げられている。常に十分な骨量と良好な骨質を伴った骨を獲得することは困難であり、骨外側方向へ骨増生を効果的に行うためのさらなる検討が必要と考えられた。

最近では、メラトニンは硬組織に対する作用が注目され、*in vitro*においてメラトニンは骨芽細胞の分化や石灰化を促進することが報告されている。また、*in vivo*において骨欠損部での骨再生や骨折部の治癒の促進、インプラント周囲の骨形成あるいはオッセオインテグレーションを促進させることなども報告されている。しかし、骨外側方向への骨増生に対する影響についての検討はなされていない。

そこで本研究では、メラトニンの骨外側方向への骨増生に対する有効性について、ラット頭頂骨における guided bone augmentation (GBA) モデルによってエックス線学的および組織学的に検討した。具体的には、雄性 Fischer ラット（9 週齢，18 頭）を 2 週間の予備飼育後、実験に用いた。

ラットに全身麻酔および局所麻酔後、ラット頭頂部に矢状方向の切開を加え、骨膜を剥離翻転し、頭頂骨を露出させた。さらに、生理食塩水注水で矢状縫合に対し左右対称に直径 5.0 mm のトレファインバーで円形の外周溝を形成し実験母地とした。実験母地には、ラウンドバーを用いて穿通孔を 5 つ形成した。規格化された円筒状プラスチックキャップを、両側の溝に嵌合させた。なお、右側のキャップにはメラトニン粉末を 10 mg 填塞しこれをメラトニン群として、左側のキャップ内には何も填塞することなく対照群とした。その後、骨膜で可能な限りキャップを被覆し、筋膜および皮膚を復位した。実験期間は 12 週間とした。骨増生の経日的な変化は、施術直後（0 週）から 12 週まで、2 週毎に実験動物用 3D マイクロ CT を用いて撮影した。マイクロ CT 断層像の観察と解析は、i-VIEW を用いて 3 軸方向で行い、術後の骨増生を定性的に評価するとともに、骨体積計測ソフトを用いた定量的評価を行った。術後 4 および 12 週の CT 撮影後、切片を作製してヘマトキシリン・エオジン（HE）染色を施した。また、術後 4 週においては、抗カテプシン K 抗体による免疫染色を施した。組織形態計測では、光学顕微鏡を用いて撮影した組織像で行った。各群の HE 染色標本中のキャップ内部における増生骨の占有率（%）およびキャップの高さに対する増生骨の高さの割合（%）を計測した。さらに、増生骨の組織標本を光学顕微鏡下で観察し、毛細血管断面像と骨芽細胞様細胞を計測した。また、同様の方法で術後 4 週の抗カテプシン K 陽性の破骨細胞数を計測した。各群の比較には Wilcoxon signed-rank test を用いて行い、危険率を 5% とした。

マイクロ CT の観察の結果、メラトニン群における骨増生は術後 4 週から既存骨辺縁から認められ、術後 12 週でキャップのほぼ頂上部に達した。一方、対照群では術後 12 週でキャップの高さの約 1/3 までしか達しなかった。組織学的観察の結果、術後 12 週の HE 染色標本では、メラトニン群は毛細血管を含んだ厚みのある層板状の増生骨が確認でき、増生骨の高さはキャップの頂上部に達した。マイクロ CT による定量的評価の結果、メラトニン群は対照群と比較して術後 4 週目以降の増生骨量が有意に増加した。組織形態計測の結果、術後 4, 12 週において、メラトニン群ではキャップ内に形成された増生骨の面積の割合および増生骨の高さが対照群より有意に高値であった。さらに、術後 4, 12 週における増生骨中の毛細血管数および骨芽細胞様細胞数はメラトニン群で有意に多かった。しかし、術後 4 週における破骨細胞数に有意差は認められなかった。

以上のように、本研究の結果から、メラトニンはラット頭頂骨における骨外側方向への骨増生を促進させることが示された。

以 上