

## 論文審査の結果の要旨

氏名：尾崎 愛 美

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：A collagen membrane containing osteogenic protein-1 promotes bone regeneration in a rat mandibular bone defect

(Osteogenic protein-1 添加コラーゲン膜はラット下顎角骨欠損の骨再生を促進する)

審査委員：(主査) 教授 高橋 富久

(副査) 教授 佐藤 秀一

教授 鈴木 直人

教授 米原 啓之

日本人の歯の喪失原因の第一位は歯周病であり、年齢を重ねるにつれて歯周病によって歯を喪失する割合が増加する。歯を喪失すると補綴処置を行う必要があり、近年は歯科インプラント治療が選択されることが多い。歯科インプラント治療を行う場合、適切な位置にインプラント埋入するために骨形態の改善が必要とされる。その際、骨再生誘導 (guided bone regeneration; GBR) 法を応用するが、その一例として生体吸収性コラーゲン膜 (bioabsorbable collagen membrane; BCM) を用いた方法があり、臨床で広く利用されている。しかし、BCM は欠損部に骨再生のためのスペースを確保することを目的とした生体材料であり、骨芽細胞の増殖や分化に影響しない。

成長因子の一つの osteogenic protein-1 (OP-1) は alkaline phosphatase (ALP) 活性とオステオカルシンの遺伝子発現を用量依存的に増加させ、未分化間葉系細胞を骨芽細胞へ分化誘導する。そこで、本研究は BCM に OP-1 を含ませ、OP-1 添加コラーゲン膜 (BCM/OP-1) の骨再生に及ぼす影響について検討した。

はじめに、BCM に OP-1 を低用量 (low; L) の 0.5  $\mu\text{g}$  を添加した L-OP-1 群と高用量 (high; H) の 2.0  $\mu\text{g}$  を添加した H-OP-1 群の BCM から経口的に徐放される OP-1 量を ELISA 法で測定した。また、骨芽細胞様株化細胞 (MC3T3-E1) に対する BCM/OP-1 の細胞障害性と同細胞の ALP 活性について検討した。つぎに、雄性近交系ラット (F344/jcl, 10 週齢) の下顎角部に内径 4.0 mm のトレフアイバーを用いて円形の骨欠損を作製し、BCM/OP-1 の骨再生に与える影響について検討した。欠損のみを control 群、欠損を BCM のみで被覆したものを BCM 群、そして L-OP-1 群と H-OP-1 群の 4 群に分け、術後 8 週におけるマイクロ CT 像、新生骨量、骨密度、骨欠損閉鎖率について検討した。また、hematoxylin eosin 染色および Villanueva bone 染色を行い、組織学的にも検討を加えた。

その結果、以下の結論を得ている。

1. BCM/OP-1 は 14 日間で約 85% の OP-1 を BCM から徐放した。
2. BCM/OP-1 は MC3T3-E1 に対して細胞障害性はなく、細胞形態の変化も認められなかった。また、BCM/OP-1 は MC3T3-E1 の ALP 活性を促進した。
3. 下顎角骨欠損部において BCM/OP-1 は骨様組織の再生を誘導した。これは L-OP-1 群に比べ、H-OP-1 群において顕著であり、骨欠損は骨様組織で完全に閉鎖された。新生骨量、骨密度および骨欠損閉鎖率も同様の結果が得られた。
4. 組織学的観察から H-OP-1 群でみられた新生骨は既存骨と連続し、骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞が確認された。

以上のことから、BCM/OP-1 はラット下顎角骨欠損に対して骨再生を促進したことから、GBR 法における有効性が明らかになった。そのため、本研究は歯周病学ならびに関連歯科領域分野に貢献することが大であると考えられた。

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30年3月7日