

論文の内容の要旨

氏名：髭 内 美 穂

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：A radiological and histochemical study of bone regeneration using the costal cartilage and artificial bone in rats

（ラットの肋軟骨と人工骨を用いた骨再生に関する放射線および組織学的研究）

広範囲な顎骨または歯槽骨欠損を有する症例に自家骨移植として、血管柄付き骨移植、遊離骨移植や腸骨海綿骨碎片移植が行われている。患者の QOL の改善のため最適な再建手術が求められるが、複雑な形状を有する顎顔面領域において、術中に移植骨の整形が必要になることも多く、機能的・審美的に満足のいく再建を行うことは難しい。自家骨移植はドナーサイトに侵襲があり、採骨量に制限がある点などが欠点として挙げられる。また、さまざまな人工骨が開発されているが、宿主の骨と融合せず移植後に線維組織に包まれ、生着が難しいことや感染に弱いことが欠点として挙げられる。自家骨と人工骨にはそれぞれ長所と短所があるため、それらを補うための新しい再建材料の検討が必要である。再生医療技術により各種移植組織が開発されているが、未だ移植可能な骨組織はない。一方、軟骨を培養する方法は確立された手技となっており、自家再生軟骨移植として臨床応用がされている。また、肋軟骨、耳介軟骨などは加齢などの条件によって骨化することが知られているが、骨化する過程の詳細は未だ明らかでない。軟骨の骨化により骨再建が可能であれば、再生軟骨を硬組織の再建材料として用いることができる。本研究では、再生軟骨組織による硬組織再建のための基礎研究として、軟骨移植群での骨形成の観察を行った。

実験には雄性の Wistar 系ラット(各群 n = 7)を用いた。右側胸部より肋軟骨を摘出し、剪刀にて約 1mm 角の細片とした。次にラットの右側下顎角を露出し、トレフィンバーにて直径 4 mm の骨欠損を作成した。肋軟骨移植群 (CCG) では、前述した肋軟骨を骨欠損部に充填した。自家骨移植群 (AGG) では、欠損作成時に採取した下顎骨を約 1 mm 角の細片とし、欠損部に充填した。同様に人工骨移植群 (ATG) では人工骨 (炭酸アパタイト) を欠損部に充填し、ハイブリッド群 (HBG) では肋軟骨と人工骨を 1:1 の割合で混和したものを充填した。対照群 (CG) では欠損部に移植を行わなかった。最後に骨膜、軟組織を旧位に復し閉創とした。手術直後、1, 4, 8, 12 週後に Micro-CT にて撮影した画像を元に定量分析ソフト 3by4viewer を用いて骨の増生量を計測し比較を行った。また、術後 1, 4, 12 週後に下顎骨を摘出し標本作製。切片を HE および TB にて染色を行い、光学顕微鏡にて観察を行った。HBG は 12 週目のみ CT 撮影と切片の作成を行った。

CT 画像では 1 週目は、CG では既存骨からの不透過像を認めるのみであったが、CCG, AGG では既存骨からの不透過像に加え、移植片周囲に不透過像を認めた。CCG, AGG では、4 週目には既存骨と移植片の境界が不明瞭になった部分を認め、12 週では欠損部に連続した不透過像を認めた。ATG では既存骨からの不透過像を認めたが、12 週目でも人工骨間には不透過像を認めなかった。HBG でも既存骨からの不透過像を認め、移植した肋軟骨の不透過性は充進していたが、欠損部は残存していた。

骨増生量は CCG, AGG, CG で 12 週目まで時間依存的に増加していた。ATG では 8 週目まで増加したが、12 週目は減少した。CCG, AGG, CG の 4, 8, 12 週目の骨増生量を比較すると、CCG と AGG の骨増生量は、CG よりも有意に大きかった。CCG と AGG の間に有意差はなかった。CG, CCG, ATG の比較では、4 週目の骨量増生量は CG と CCG で有意差があったが、CCG と ATG で有意差は認められなかった。8 週目には、CG と CCG および CCG と ATG に有意差を認めた。12 週目には、CCG は ATG に比べ 2 倍以上の骨増生量を示した。CCG, ATG, HBG の 12 週目の骨増生量を比較すると、CCG は ATG および HBG より有意に増加した。

組織切片の観察では、HE 染色において CCG では 1 週目では移植軟骨周囲に炎症系細胞の浸潤を認めた。4 週目には軟骨周囲に一層の骨組織を観察した。12 週目では軟骨細胞は減少し、軟骨は骨組織に囲まれていた。残存した軟骨細胞は肥大化し軟骨基質は減少しており層板骨の形成を認めた。TB 染色では 4 週目に軟骨細胞は濃染されて観察されたが、12 週目には移植軟骨が骨に置換された部位はメ

タクロマジーを示さなかった。AGG では 1 週目, 移植骨は肉芽組織に被包され, 既存骨との境界は明瞭であった。4 週目には既存骨より網状骨の形成を認めた。12 週目には既存骨と連続した層板骨の形成を認めた。ATG では 1, 4 週目において人工骨細粒は線維組織によって被包されていた。12 週目には増生した骨に取り込まれた人工骨細粒も一部認められたが, 欠損部中央に移植された人工骨細粒は顕著な形態学的変化は認めなかった。CG は 1, 4, 12 週目には欠損部に肉芽組織が観察され, 既存骨と欠損部の境界が明瞭であった。HBG では HE 染色像において軟骨細胞が肥大していたが, 既存骨断端から骨形成を認めた。移植軟骨は既存骨断端からの新生骨と近接した部位もあったが, 一部の移植軟骨は線維組織により被包されていた。また人工骨細粒も線維組織により被包されていた。TB 染色では中央部の軟骨基質にメタクロマジーを認めた。

本研究の結果から, 軟骨移植による骨形成は自家骨移植とほぼ同等であり, 軟骨移植は骨再建の有力な選択肢になることが明らかになった。したがって, 軟骨を用いた硬組織再建は可能であり, 将来, 再生軟骨組織を用いた骨再建が実現できる可能性が示された。