

氏名	なかだてまさよし 中舘 正芳
学位	博士 (歯学)
学位記番号	新大院博 (歯) 第 52 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Histological evaluation on bone regeneration with self-setting alpha-TCP cement at dental implant placement sites (インプラント周囲の骨再生に関する組織学的検討 ～自己硬化型 α-TCP セメントの応用～)
論文審査委員	主査 教授 前田 健康 副査 教授 魚島 勝美 教授 野村 修一 教授 網塚 憲生

#### 博士論文の要旨

##### 【背景と目的】

インプラント治療において、インプラント周囲に十分な骨量がない症例では、何らかの骨増生法を併用する必要がある。現在のところ、自家骨移植による骨増生法が一般的であるが、この方法には採取量の制限や術野の大きな侵襲といった問題点があるため、様々な人工骨補填材が使用されるようになった。なかでも α-TCP 系自己硬化型骨セメント (BIOPEX-R®) は、ペースト状であるため様々な形態の骨欠損に対して応用可能であり、さらに充填後短時間で硬化し、その後、骨基質との接着性を持つことから骨欠損部において良好な維持が期待できる。従って、BIOPEX-R® を用いた骨増生法は有効であると考えられるが、インプラントと BIOPEX-R® を併用した場合に、インプラント周囲に生じる骨再生の組織学的検討は未だなされていない。さらに、インプラント周囲組織には咬合力が負荷するため、再生された新生骨は良好な骨質を有する必要がある。そこで、インプラント植立時に BIOPEX-R® を併用した動物実験モデルを作成し、インプラント周囲に誘導される新生骨の形成機序、ならびに、その骨質について組織学的・元素分析学的に検討した。

##### 【材料と方法】

生後 4 週齢雄性ウイスター系ラットの上顎第一、第二臼歯を抜歯した。抜歯窩の治癒後、同部位にインプラント窩洞とそれに隣接する骨窩洞を形成し、チタンインプラントの植立とともに、インプラントと骨窩洞の空隙に BIOPEX-R® を充填した。術後 1、2、4、8 週の矢状断パラフィン切片を作製した後、alkaline phosphatase (ALP)、osteopontin (OPN)、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP) 組織化学を行い、骨窩洞内の歯槽頂相当部 (歯槽頂領域) および、インプラント・BIOPEX-R® 界面部 (界面領域) について観察した。また一部の試料は、樹脂包埋した後、透過型電子顕微鏡を用いて界面領域における微細構造観察を行った。さらに既存の緻密骨と新生骨の骨密度測定、および Ca、P、Mg の元素マッピングを行った。

### 【結果と考察】

(1) 歯槽頂領域：術後 1 週において BIOPEX-R®表層に多数の TRAP 陽性破骨細胞が集積しており、その直下に OPN 陽性 cement line を認めた。術後 2 週になると、破骨細胞は既存骨側からインプラント側に向かって遊走し、それに後続するように ALP 陽性骨芽細胞が OPN 陽性 cement line 上に骨基質を沈着していた。従って BIOPEX-R®表層では、破骨細胞による骨吸収が先行した後、骨芽細胞の骨形成が誘導されるといったカップリングが推察される。この新生骨は BIOPEX-R®表層に沿ってインプラント側へと形成され、術後 4 週ではインプラント近傍にまで達し、術後 8 週になるとさらにその厚みを増していた。また、BIOPEX-R®上の新生骨は層板構造を呈していたことから、組織学的に緻密骨であると考えられた。

(2) 界面領域：術後 1 週においてインプラントと BIOPEX-R®の狭い間隙に TRAP 陽性破骨細胞が侵入し、歯槽頂方向に向かって移動していた。歯槽頂領域と同様に、破骨細胞直下の BIOPEX-R®表層には OPN 陽性 cement line が観察され、術後 2 週になると、破骨細胞と骨芽細胞とのカップリングにより OPN 陽性 cement line 上に新生骨が形成されていた。この新生骨とインプラント表面の界面領域には ALP 陽性細胞層が介在していたが、その後 BIOPEX-R®上に形成された新生骨の厚みが増すにつれて、界面領域の細胞層は薄くなり、術後 8 週では極僅かな ALP 陽性細胞が界面領域に存在するのみとなった。透過型電子顕微鏡にて同部位を観察すると、一部には扁平な骨芽細胞様細胞も認められたが、大部分では多量の緻密なコラーゲン線維がインプラント表面に直接、接触する像を観察した。

(3) 骨密度および元素マッピング：BIOPEX-R®上に形成された新生骨と、既存の緻密骨における骨密度を測定したところ、新生骨の骨密度（術後 4 週： $985.3 \pm 70.3 \text{ mg/cm}^3$ 、術後 8 週： $1010.1 \pm 99.3 \text{ mg/cm}^3$ ）は、緻密骨の骨密度（術後 4 週： $1012.3 \pm 60.6 \text{ mg/cm}^3$ 、術後 8 週： $1028.2 \pm 76.4 \text{ mg/cm}^3$ ）と近い値を示していた。さらに、新生骨の Ca、P、Mg の相対濃度およびその分布も既存の緻密骨に類似していた。従って、BIOPEX-R®によって誘導された新生骨は、緻密骨と同等の骨密度およびミネラル分布を示すと考えられる。

### 【結論】

インプラント周囲に充填した BIOPEX-R®上では、破骨細胞と骨芽細胞のカップリングにより緻密な新生骨が再生されることが示唆された。

### 審査結果の要旨

歯科インプラント治療の成功には骨性結合の獲得が必要不可欠である、しかしながら、日常の歯科インプラント治療では、インプラント周囲に十分な骨量がない場合に多々遭遇し、このような症例では、何らかの骨増生法を併用する必要がある。自家骨移植による骨増生法が一般的であるものの、この方法には採取量の制限や術野の大きな侵襲といった問題点があるため、さまざまな人工骨補填材が使用されている。なかでも  $\alpha$ -TCP 系自己硬化型骨セメント(BIOPEX-R®)は、さまざまな形態の骨欠損に対して応用可能であること、短時間で硬化すること、骨基質との接着性が高いことから、BIOPEX-R®を用いた骨増生法は有効であると考えられる。しかしながら、BIOPEX-R®を併用した際のインプラント周囲に生じる骨再生の組織学的検討は未だなされていない。さらに、インプラント周囲組織に再生された新生骨の骨質に関しては全く不明である。そこで、申請者はインプラント植立時に BIOPEX-R®を併用した動物実験モデルを作成し、インプラント周囲に誘導される新生骨の形成機序、ならびに、その骨質について組織学的・元素分

析学的に検討している。

Fujii らの方法に従い、インプラント窩洞とそれに隣接する骨窩洞を形成し、チタンインプラントの植立とともに、インプラントと骨窩洞の空隙に BIOPEX-R®を充填し、alkaline phosphatase (ALP)、osteopontin (OPN)、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP)組織化学を行っている。また一部の試料は、樹脂包埋した後、透過型電子顕微鏡を用いて界面領域における微細構造観察を、さらに既存の緻密骨と新生骨の骨密度測定、および Ca、P、Mg の元素マッピングを行っている。

歯槽頂領域では BIOPEX-R®表層では、TRAP 陽性破骨細胞による骨吸収が先行した後、ALP 陽性骨芽細胞の骨形成が誘導されるといったカップリング現象が観察され、層板構造を示す新生骨は BIOPEX-R®表層に沿ってインプラント側へと形成され、術後 8 週になるとその厚みを増していた。界面領域でも歯槽頂領域と同様、TRAP 陽性破骨細胞と ALP 陽性とのカップリングにより OPN 陽性 cement line 上に新生骨が形成されていた。この新生骨とインプラント表面の界面領域には ALP 陽性細胞層が介在していた。透過型電子顕微鏡の観察により、界面領域の一部に扁平な骨芽細胞様細胞も認められたが、大部分では多量の緻密なコラーゲン線維がインプラント表面に直接、接触していた。また、BIOPEX-R®上に形成された新生骨と、既存の緻密骨における骨密度を測定したところ、新生骨の骨密度は、緻密骨の骨密度と近い値を示していた。さらに、新生骨の Ca、P、Mg の相対濃度およびその分布も既存の緻密骨に類似していた。

以上のように、インプラント周囲に充填した BIOPEX-R®上では、破骨細胞と骨芽細胞のカップリングにより緻密な新生骨が再生され、BIOPEX-R®によって誘導された新生骨は、緻密骨と同等の骨密度およびミネラル分布を明らかにした点、ならびに歯科インプラント治療法においてインプラント・BIOPEX-R®併用法が有用である可能性を示した点に学位論文としての価値を認める。