

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

| | |
|-----------|---|
| 氏 名 | 須田 大亮 |
| 学 位 | 博士 (歯学) |
| 学 位 記 番 号 | 新大院博 (歯) 第 384 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 29 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 | The effect of bone mass and architecture on rat mandibular condyle after mandibular distraction |
| 論文審査委員 | 主査 小林 正治 教授 副査 大峽 淳 教授 副査 前田 健康 教授 |

博士論文の要旨

顎変形症患者に対する外科的矯正手術の術後の偶発症・合併症の一つとして、Progressive Condylar Resorption (PCR) をはじめとした異常な下顎頭吸収の発症がしばしば認められる。われわれはこれまでに、ラットの下顎骨延長実験により、下顎頭にかかる異常な力学的負荷が下顎頭の吸収を引き起こす原因の一つであることを明らかにした。下顎頭吸収の発生の要素には力学的負荷のほかに、力学的負荷に対する下顎頭の許容力が関連しているといわれているが、その詳細は未だ解明されていない。今回、免疫抑制剤である FK506 (タクロリムス) により骨量と骨の微細構造を悪化させたラットに下顎骨延長をおこない、骨量や微細構造の下顎頭吸収への影響を検索した。

5 週齢の雄性 Wistar ラット 48 頭を無作為に、下顎骨延長群 (Dist 群)、FK506 投与群 (FK 群)、FK506 投与+下顎骨延長群 (FK+Dist 群)、FK506 投与も下顎骨延長も施さない対照群 (Cont 群) の 4 群に分けた。FK 群および FK+Dist 群では、FK506(1.0mg/kg/day)を、実験期間中毎日投与した。Dist 群ならびに FK+Dist 群では、実験開始から 5 週目 (10 週齢時) に、ラットの右側下顎骨骨体部に延長装置を装着する手術を施した。術後 5 日間の待機期間を経たのちに、10 日間かけて合計 3.5 mm の骨延長を施し下顎頭に異常な力学的負荷を与えた。下顎骨延長終了 1 週間後または 3 週間後に、ラットを屠殺し、 μ CT と組織切片による解析をおこなった。

FK 群の下顎頭の骨髓腔が、Cont 群と比較して拡大していた。また、FK 群では Cont 群と比較して単位体積当たりの骨量、骨梁幅、骨梁数が減少し、骨梁間の距離が増大していた。これらのことから、FK506 投与は、下顎頭の骨量と骨の微細構造を悪化させることが確認された。術後 1 週目、3 週目ともに、Dist 群と FK+Dist 群で、下顎頭表層における骨吸収が観察された。術後 1 週目における FK+Dist 群の骨吸収量は Dist 群と比較して増大していたが、有位差は認められなかった。術後 3 週目でも、1 週目と同様に FK+Dist 群における骨吸収量が Dist 群より大きかった。しかし術後 3 週目では、1 週目と違い、FK+Dist 群と Dist 群間の骨吸収量に有位な差が認められた。Dist 群と FK+Dist 群のどちらの群においても、術後 3 週目の骨吸収が、術後 1 週目の骨吸収に比べ小さくなっていることが確認された。これらの差は、FK+Dist 群ではわずかであったのに対し、Dist 群では有位に大きかった。Dist 群では術後 3 週目に新生骨がわずかに確認

されたが、FK+Dist 群では認められなかった。

FK+Dist 群の骨吸収が Dist 群に比べ大きかったことは、異常な力学的負荷の存在下では、骨量や微細構造の悪化が下顎頭の骨吸収を増大させる要因となることが示された。しかし、術後 1 週目における FK+Dist 群と Dist 群間に有意差は観察されず、骨量や微細構造の力学的負荷に対する抵抗性への影響は限定的なものであることが示唆された。Dist 群で術後 1 週目の骨吸収が術後 3 週目で減少していること、術後 3 週目の Dist 群において新生骨がわずかに確認されたことなどから、異常な力学的負荷の存在下であっても、力学的負荷に対する適応が部分的に引き起こることが示された。適応による骨吸収の減少量が FK+Dist 群ではわずかであったこと、Dist 群に認められたような新生骨が FK+Dist 群では観察されなかったことから、骨量や微細構造の悪化は、下顎頭の力学的負荷に対する適応力を大きく減弱させることが示唆された。

本研究結果から、骨量や微細構造は、骨の負荷に対する抵抗力と適応力に影響を与えることで、外科的矯正手術後の下顎頭吸収に関与する可能性があることが明らかとなった。

審査結果の要旨

顎変形症に対する外科的矯正手術後に、下顎頭吸収による咬合の後戻りを生じる **Progressive Condylar Resorption (PCR)** の症例を経験する。PCR の発症には、下顎頭にかかる力学的負荷と力学的負荷に対する下顎頭の許容力が関与していると考えられているが、発症メカニズムの詳細は未だに明らかにされていない。

本研究では、免疫抑制剤 FK506 の持続的な投与で **osteoclast differentiation factor (ODF)** の発現が上昇し、破骨細胞の分化が活性化され、骨の量・構造を低下させることが報告されていることから、ラットの下顎骨延長モデルを用い、FK506 を投与して下顎頭の骨量・骨微細構造を悪化させて下顎頭に力学的負荷を与える実験を行った。その結果、FK506 群の下顎頭の骨髓腔が、コントロール群と比較して拡大していた。また、FK506 群ではコントロール群と比較して単位体積当たりの骨量、骨梁幅、骨梁数が減少し、骨梁間の距離が増大していた。これらのことから、FK506 投与は、下顎頭の骨量と骨の微細構造を悪化させることが確認された。また、FK506+Distraction 群の骨吸収が Distraction 群に比べ大きかったことは、異常な力学的負荷の存在下では、骨量や微細構造の悪化が下顎頭の骨吸収を増大させる要因となることが示された。つまり、骨量や微細構造は、骨の負荷に対する抵抗力と適応力に関係しており、骨量や微細構造の悪化が外科的矯正手術後の下顎頭吸収に関与する可能性があることが明らかとなった。

本審査では、研究の背景や今後の展望、FK506 の骨への作用機序、ラット下顎骨延長実験モデルの有用性と問題点、PCR の成立機序、本研究結果をふまえた臨床での対応、今後の研究の展開などについて質問を行ったが、いずれも妥当な回答を得られた。本研究で示された内容は、顎変形症患者に対する顎矯正手術を施行する上で有用な情報であり、顔貌や口腔機能の改善のみならず、安定した結果を得るためには術後の顎関節部へのメカニカルストレスによる下顎頭骨吸収にも留意した手術計画を立案する必要性を提示している。このことは、より優れた顎変形症治療システムの確立に反映させることに対して、本研究成果が貢献すると考えられ、本研究は学位論文として価値のあるものと判断する。