



Title	1-Hydroxyethylidene-1, 1-Risphosphonate (H E B P) のラット切歯象牙質形成に及ぼす影響
Author(s)	足立, 寛
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35767
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【8】

氏名・(本籍)	足 立	寛
学位の種類	歯 学 博 士	
学位記番号	第 7922 号	
学位授与の日付	昭和 62 年 12 月 9 日	
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当	
学位論文題目	1-Hydroxyethylidene-1, 1-Risphosphonate (HEBP) のラット切歯象牙質形成に及ぼす影響	
論文審査委員	(主査) 教授 八木 俊雄 (副査) 教授 赤井三千男 講師 滝川 正春 講師 岡崎 正之 講師 清水 明彦	

論文内容の要旨

HEBP は生体内に存在する無機ピロリン酸の構造類似体であり, *in vitro* で無機ピロリン酸と同様にリン酸カルシウム結晶の沈殿および成長を抑制することが知られている。また、動物やヒトに投与した場合生体内で石灰化を抑えることから、臨床的に種々の病的石灰化の抑制に対してもその有効性が報告されている。

HEBP の作用機序に関して、従来は、主としてリン酸カルシウムへの物理化学的作用が論じられてきたが、近年では、酸性リン脂質、グリコサミノグリカン、プロテオグリカンやコラーゲンへの作用が明らかにされるにいたり、HEBP は石灰化組織に対して複雑な作用を及ぼすと考えられている。

ところで、骨、軟骨や象牙質の形成は、有機性基質の形成とその石灰化の 2 相に大別されるが、前述した HEPB の種々の作用がこれら 2 つの相に対してどのような影響を及ぼすかについて *in situ* で明示し得た論文はいまだみられない。

一方、本教室における一連の象牙質石灰化傷害実験から HEPB 投与によりラット切歯象牙質に 2 種の石灰化傷害層（以下 HYP-O-1, HYP-O-2 と記す）が成立することが示されている。そこで、*in situ* における HEPB の石灰化障害作用を明らかにすることを目的として以下の実験を行った。

実験には、体重 150~200 g の雄性 S-D 系ラットを用い、その背部皮下に HEPB 4 mg/100 g 体重を一回注射投与し、その上顎切歯唇側象牙質に生じた変化を光顯的、電顯的及び組織化学的に検索した。

その結果、HEPB 投与 24 時間後に、光顯的にはトルイジンブルー染色性が低く、電顯的には電子密度の低い石灰化傷害層（HYP-O-1）が石灰化前線に沿って断続的に出現した。HYP-O-1 はその

後経時に遠心側（エナメル質側）へ移行してゆくとともに互いに連続し、96時間後には石灰化前線から約60 μmはなれたところに石灰化前線と平行な幅約10 μmの層として認められた。さらに、H Y P O - 1 の成立に先立ち投与4時間後から象牙前質近心端にコラーゲン線維が少なく直径約10~22nmの大型顆粒が蓄積した病変が出現した。この病変はその後幅約20 μmの層状病変となり、経的に遠心側へ移動し、96時間後には象牙質中に移行してH Y P O - 1 から約25 μm（象牙前質の幅にほぼ一致する）近心側（歯髄側）に石灰化傷害層（H Y P O - 2 ）が成立した。

以上の所見より、H E B P 投与により象牙質に成立する2種の石灰化障害層（H Y P O - 1 , H Y P O - 2 ）は、それぞれ石灰化前線部における有機性基質の石灰化障害および象牙前質成端における有機性基質の形成障害に起因することが明らかとなった。さらに、H E B P は有機性基質の石灰化と有機性基質の形成といった生体硬組織形成過程を構成する二つの相へ同時に作用することによって、形態学的に全く異なる2種の石灰化障害病変を惹起することが示された。

H Y P O - 1 では無機結晶とコラーゲン線維上に付着する電子密度の高い顆粒が著しく減少しており、Sudan black B陽性の酸性リン脂質の残留が認められた。従って、有機性基質の石灰化障害によって生じるH Y P O - 1 の成立には、H E B P のリン酸カルシウムに対する石灰化阻害作用に加えて、リン蛋白質の減少や酸性リン脂質の分解阻害も関与していると考えられる。

H Y P O - 2 ではコラーゲン線維の減少とプロテオグリカンを含む大型顆粒の蓄積が認められ、減少したコラーゲン線維上には正常と同じ密度で結晶が沈着していた。また、コラーゲン線維に付着する顆粒は正常のそれとは差はなかった。さらに、H Y P O - 2 にはSudan black B陽性の酸性リン脂質の残留が認められた。従って、有機性基質の形成障害によって生ずるH Y P O - 2 はコラーゲン線維の形成障害が主たる原因であり、このコラーゲン線維の形成障害にはH E B P によるプロテオグリカンの異常あるいはプロコラーゲンペプチダーゼへの作用が関与していると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は、H E B P による石灰化障害作用を形態学的に検討したものである。

その結果、H E B P 投与によって象牙質に2種の障害病変が発現することを示し、それらは硬組織形成過程における基質形成と石灰化の各過程の障害に起因することを明らかにした。さらに、各障害病変の観察によって、基質の形成障害による病変には、主因であるコラーゲン線維の形成障害の他、プロテオグリカンの異常も関与していること、また、石灰化障害による病変には、無機結晶の著しい減少他、リン蛋白質の減少や酸性リン脂質の残留も関与していることを示した。

足立君の論文は、H E B P による石灰化障害の様相を形態学的に解明し、同時に、従来論じられてきた石灰化に関与する各種因子の果たす役割とそれらの相互作用をも明らかにしたもので、歯学博士の学位請求に値するものと認める。