



Title	1-Hydroxyethylidene- 1, 1-Bisphosphonate (HEBP) のラット切歯外套象牙質形成に及ぼす影響
Author(s)	豊澤, 悟
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38049">https://hdl.handle.net/11094/38049</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

## 【3】

氏名	豊澤 哲
博士の専攻分野の名称	博士（歯学）
学位記番号	第10216号
学位授与年月日	平成4年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科 歯学基礎系専攻
学位論文名	1-Hydroxyethylidene-1,1-Bisphosphonate (HEBP) の ラット切歯外套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 祖父江鎮雄 助教授 滝川正春 講師 松尾三郎

## 論文内容の要旨

## (研究目的)

ある種の bisphosphonate は P-C-P 結合を有し生体内に存在する無機ピロリン酸の構造類似体であるが、無機ピロリン酸とは異なり、酵素的分解を受けないために石灰化の亢進あるいは抑制を示す種々の疾患の治療薬として臨床的応用が期待されている。HEBP はこのような bisphosphonate の中で最もよく研究されているものの 1 つであるが、その石灰化抑制作用の詳細についてはなお不明な点が残されている。

我々の教室では種々の石灰化阻害剤によるラット切歯象牙質の形成障害について研究を行ってきた。その結果、HEBP は齧周象牙質に、有機性基質の石灰化障害に起因する低石灰化病変 (HPO1) と有機性基質の形成障害に起因する低石灰化病変 (HPO2) を惹起することを明かにしたが、外套象牙質（エナメル質に接する象牙質で、発生学的にはエナメル質形成以前に形成される象牙質）に関しては不明のままであった。本研究は、HEBP のラット切歯外套象牙質形成に及ぼす影響を明らかにすることを目的として行なった。

## (研究方法)

材料：SD 系ラット（♂、体重約 200 g）45 匹の上顎切歯唇側象牙質を観察対象とした。

方法：① マイクロラジオグラフィーによる観察：ラットの背部皮下に HEBP (5–50 mg P/Kg 体重) を 1 回注射投与し、12 日後、エーテル麻酔下で上顎切歯を摘出し、中性ホルマリン溶液で固定後、通法に従って樹脂 (Rigolac) に包埋した。その後、50–80 μm 厚の研磨標本のマイクロラジオグラムを撮影した。

② 光顕および電顕観察：上記と同様に HEBP (30mgP/kg体重) を投与した。4時間-8日後、ネンブタール麻酔下で0.1Mカコジル酸 (pH 7.4) 緩衝2.5%グルタールアルデヒド溶液による灌流固定を行い、上顎切歯を摘出し、通法に従って未脱灰で樹脂 (Epok 812) に包埋した。一部のものについては4.13% EDTA (pH 7.4) による脱灰を行った後、樹脂包埋した。光顕切片は1%トルイジンブルー溶液で染色し、電顕超薄切片は未染のまま、あるいはウラン一鉛二重染色、または0.05%リンタングステン酸染色を行った。

以上の実験における対照としては無処置のラットを用いた。

#### (結果)

##### ① マイクロラジオグラフィーによる所見

10mg P/kg 投与群で外套象牙質に変化が見られた。すなわちエナメル質の形成面に沿った低石灰化帯 (HPOe) の根尖端 (aHPOe) の根尖側外套象牙質に帶状の低石灰化病変 (H1) が形成された。20および30mg P/kg投与群では、この病変は放射線透過度の程度と対応するエナメル質の減形成の程度により、aHPOe に隣接するH1i と、これより根尖側のH1a に分けることができた。さらに、このような外套象牙質の石灰化障害に加えてH1a の直下にこれと並走して高・低石灰化帯からなる帶状病変 (H2) が認められた。20mg P/kg投与群ではH1i とHPO1, 30mg P/kg投与群ではH2とHPO2の間に連続性が見られた。40mg P/kg以上投与群では動物の全身への為害作用が強く、切歯の形成は著しく障害された。これらの切歯ではH1i とH1a が各々拡がって連続し、またH1a とH2は根尖端まで伸びていた。さらに300-400 μm の間隔でエナメル質と象牙質に強い減形成が認められた。

##### ② 光顕および電顕所見

HEBP 投与による経時的变化は、投与8時間後からみられた。8時間後、外套象牙質の形成が強く抑制されていた。電顕では根尖端から順次、基質小胞の減少、基質小胞内の結晶の形成・成長抑制、石灰化塊の成長・融合抑制といった基質の石灰化障害が認められた。一方、young odontoblast (Takuma & Nagai, 1971) より切端側の象牙前質近位側には基質 (コラーゲン線維) の形成障害を示す病変が出現した。16時間後にはHPOe が、1日後にはHPO1が形成された。1日後、H1i はaHPOeの根尖側に隣接して象牙質の強い減形成部として出現し、電顕では石灰化塊の成長・融合の抑制を示していた。

2日後、H1a は前述の基質の形成障害病変が象牙前質全層に拡がった付近から根尖側に向かって出現した。H1a の直下には、コラーゲン線維の乏しい低石灰化象牙質のみられるH2の形成が開始されたが、H1i の直下ではこのような病変は殆どみられなかった。4日後、H1a はH2と共に根尖側へ伸びていたが、基質形成障害の程度は350-400 μm 間隔で周期的に強くなり、それに対応するエナメル質も同様の周期性の減形成を示していた。上記の基質の石灰化障害と形成障害は投与後の時間経過と共に根尖側から徐々に回復し、8日後にはほぼ正常に復した。

実験期間中、象牙芽細胞とエナメル芽細胞に形態学的に明かな障害像はみられず、象牙芽細胞の分化にも異常はなかった。さらにaHPOeは21.52 μm/時間 (516 μm/日) で切端方向へ移動しており、この値は正常ラット上顎切歯の1日あたりの萌出量500 μm (Smith & Warshawsky, 1975) に

ほぼ一致するものであった。

#### (結論)

1. HEBPの1回投与(5-50mgP/Kg体重)によりラット上顎切歯唇側外套象牙質に生じる変化をマイクロラジオグラフィーで検索した結果,
  - (1) 10mgP/Kgで外套象牙質に石灰化障害病変(H1)がみられた。
  - (2) 20および30mgP/KgでH1は切端側のH1iと根尖側のH1aに分けられた。
  - (3) 40mgP/Kg以上では全身への為害作用が強く、切歯の形成も著しく障害された。
2. HEBP(30mgP/Kg体重)を投与してH1iとH1aの形成障害病変を光顯および電顕によって観察した結果,
  - (1) H1iは有機性基質の石灰化障害によって生じたのに対し、H1aは有機性基質の石灰化障害に有機性基質の形成障害が加わって生じたことが明らかになった。
  - (2) 有機性基質の石灰化障害は、基質小胞の形成障害、基質小胞内の結晶の形成・成長障害、石灰化塊の成長・融合障害であった。
  - (3) 有機性基質の形成障害はyoung odontoblastより切端側におけるコラーゲン線維の著しい形成障害として認められた。さらに、基質の形成障害は350-400 μmの間隔で周期性をもって変動した。
  - (4) 象牙芽細胞の分化ならびに切歯の萌出に障害はみられなかった。

#### 論文審査の結果の要旨

1-Hydroxyethylidene-1,1-Bisphosphonate (HEBP) は硬組織の石灰化抑制作用を示すが、その作用機序は必ずしも明かではない。本研究は、ラットの切歯を用い、髓周象牙質とはその形成・石灰化機構も異なる基質小胞性石灰化を示す外套象牙質を対象として、HEBPによる形成障害を検索したものである。

その結果、外套象牙質には2種の形成障害病変が生じ、1つは基質の石灰化障害によって生じ、他の1つは基質の石灰化障害にさらに基質の形成障害も加わって生じたことが明らかになった。基質の石灰化障害とは、基質小胞の形成障害とそれに関連する結晶の形成・成長障害である。基質の形成障害とは、young odontoblastより切端側におけるコラーゲン線維の形成障害であり、コラーゲン線維の形成障害には周期性が認められた。

本論文は、HEBPによる外套象牙質の形成障害の様相を明らかにしたものであり、博士（歯学）の学位に十分値するものと認める。