



Title	塩基性線維芽細胞増殖因子による歯周組織再生促進作用の検討
Author(s)	安齋, 純
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58434
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

【45】

氏名	安 齋 純
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第 24502 号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科分子病態口腔科学専攻
学位論文名	塩基性線維芽細胞増殖因子による歯周組織再生促進作用の検討
論文審査委員	(主査) 教授 村上 伸也 (副査) 教授 脇坂 聡 講師 佐伯万騎男 講師 墨 哲郎

論文内容の要旨

【研究目的】

塩基性線維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor 2; FGF-2)は、様々な生物学的活性を有するタンパク質で、歯周組織再生を誘導することが動物モデルや2壁性および3壁性骨欠損を有する歯周炎患者を対象とした臨床治験において明らかにされている。しかしながら、①FGF-2の歯周組織再生に対する長期的効果、②再生された歯根膜の感覚器官としての機能的回復状態、③FGF-2を用いた歯周組織再生療法の重篤な歯周組織欠損への臨床応用の可能性、については未だ十分には検討されていない。

そこで本研究では、イヌ2壁性歯周組織欠損モデルを用いて、FGF-2投与後の歯周組織再生効果を経時的に観察し、治癒収束時の新生歯槽骨の構造および病理組織像を評価することにより、FGF-2の歯周組織再生に対する長期的効果を検討した。また、FGF-2により再生された歯根膜の神経線維や神経終末を、抗Neurofilament Protein(NFP)抗体を用いた免疫染色により観察し、歯根膜の感覚器官としての機能的な再生状態を検討した。さらに、イヌ1壁性歯周組織欠損モデルを用い、FGF-2と足場材であるβ-リン酸三カルシウム(β-TCP)との併用時における歯周組織再生効果を検討した。

【材料および方法】

1) イヌ人工的2壁性歯周組織欠損モデルを用いたFGF-2の歯周組織再生に対する長期的効果の検討(研究I)

24匹のビーグル犬を8匹ずつFGF-2投与群、対照群および無処置群の3群にわけ、全身麻酔下でFGF-2投与群および対照群の各イヌの下顎両側第1後臼歯(M1)近心部の粘膜骨膜弁を形成し、同部に2壁性歯周組織欠損(頬舌幅3mm×近遠心幅5mm×深さ4mm)を作製した。FGF-2投与群の欠損部には0.3% FGF-2ハイドロキシプロピルセルロース(HPC)製剤をそして対照群にはHPCを投与し縫合した。経時的に軟X線写真を撮影し、欠損部の骨塩量の推移を評価した。その後、骨塩量の変化が収束した時点で欠損部を含む歯周組織を採取し、マイクロCT(μCT)による画像解析を行い再生骨の海綿骨構造を観察するとともに、組織標本作製しFGF-2による歯周組織の再生促進作用を組織学的に評価した。また、無処置群は、欠損を作製していない歯槽骨の指標とするため特に処置を行わずに同様の評価を行った。

2) イヌ人工的3壁性歯周組織欠損モデルにてFGF-2により再生した歯根膜中のNFP陽性神経線維の分布(研究II)

4匹のビーグル犬を2匹ずつ2群に分け、各群1匹の片側を除く下顎両側のM1近心部と第3前臼歯(P3)遠心部に3壁性歯周組織欠損(頬舌幅3mm×近遠心幅5mm×深さ4mm)を全身麻酔下で作製し、欠損部に0.3% FGF-2 HPC製剤を投与し縫合した。そして、一群は投与3週後に、もう一群は6週間後に欠損部を含む歯周組織を採取し、固定・脱灰後、凍結切片を作製した。その後、切片を抗NFP抗体により免疫染色し、再生歯根膜中の神経線維や神経終末を観察するとともに、NFP陽性線維の面積比率を各群の欠損を作製しなかった部位の歯根膜と比較した。

3) イヌ人工的1壁性歯周組織欠損モデルを用いたFGF-2とβ-TCPの併用による歯周組織再生効果の検討(研究III)

4匹のビーグル犬の下顎両側M1近心部に1壁性歯周組織欠損(近遠心幅5mm×深さ5mm)を作製した。各イヌの片側の欠損はFGF-2併用群としてFGF-2配合剤(0.3% FGF-2 HPC製剤と顆粒状のβ-TCP)を、反対側は対照群として対照配合剤(HPCと顆粒状のβ-TCP)を投与した。そして、軟X線撮影を経時的に行うとともに、投与6週間後に欠損部を含む歯周組織を採取して組織標本作製し、組織形態計測により両群の歯周組織の再生効果を比較した。

【結果】

1) (研究I) FGF-2投与群は対照群に対して、投与2ヶ月後以降欠損部において高い骨塩量を維持し、両群とも投与13ヵ月後にはその変化が収束した。また同様に、13ヶ月後において、FGF-2投与群の新生骨組織面積、新生歯根膜長および新生セメント質長は、対照群に比べ有意に大きな値を示した。しかしながら、海綿骨の骨梁構造解析から得られた骨梁体積率、骨梁厚、骨梁幅、骨梁間隙、骨梁間距離、骨梁数や新生骨梁面積率にはFGF-2投与群と対照群との間で差異が認められなかった。一方、FGF-2投与群や対照群を無処置群と比較すると、骨梁厚や骨梁幅には差異が認められなかったが、骨梁体積率や骨梁数が有意に大きな値を示し、骨梁間隙や新生骨梁面積率は有意に小さい値を示した。

2) (研究II) FGF-2投与群の再生歯根膜中のNFP陽性線維は、投与3週間目より認められ、無処置群とほぼ同様に分布し、NFP陽性線維の面積率はいずれの時点でも無処置群の正常歯根膜と同程度であった。また、正常歯根膜と同様に、再生歯根膜中のNFP陽性線維には、新生歯槽骨から伸長したものや既存歯根膜中のNFP陽性線維と連続したものが観察され、その神経終末として自由神経終末やルフィニ様神経終末が観察された。

3) (研究III) 欠損部の骨塩量、新生骨の高さ、新生骨組織面積、新生歯根膜長、新生セメント質長、および欠損底から接合上皮の下端までの距離は、いずれもFGF-2併用群において対照群より大きな値を示した。また、両群において、異常な炎症反応や骨性癒着を示す所見は観察されなかった。

【結論および考察】

本研究から、FGF-2により再生された歯周組織は長期間安定して保持され、その組織学的構造は通常の歯周組織とほぼ同様であることが明らかとなった。また、FGF-2により誘導された新生歯根膜中の神経線維は、通常の歯根膜と同様の分布や走行を示し、機械受容器であるルフィニ様神経終末を有することが確認されたことから、FGF-2は歯周組織の解剖学的な再生を誘導すると同時に、歯根膜の感覚器官としての機能も回復させる可能性が示唆された。さらに、重篤な歯周組織欠損に対するFGF-2とβ-TCPとの併用投与が、β-TCP単独に比べ骨形成量を増加させるとともに、セメント質や歯根膜の再生を誘導したことから、FGF-2は生体組織工学的な使用方法においても、足場材の効果を高める素材として有用で、多様な臨床応用の可能性を有すると考えられた。