

学 位 論 文 題 名

Bone Morphogenetic Protein(BMP)による歯周組織の再生療法に関する研究

サル根分岐部骨欠損部にコラーゲン膜をスペーサーとして用いる方法について

学位論文内容の要旨

【緒言】 歯周炎によって失われた歯周組織を回復することは歯周治療の大きな目標のひとつであるが、通常の処置では歯周炎の進行抑制や一部の再生が生じるのみである。最近では歯周組織の再生を目指した治療法として、G T R法が研究開発され臨床の場で行われるようになったが、この方法は適応範囲が狭く、水平性骨欠損、1壁性や2壁性骨欠損、3度の根分岐部病変では再生が困難なのが現状である。そこで我々の教室では、骨基質中に微量に存在し骨を誘導する成長分化因子であるBone Morphogenetic Protein(BMP)に着目し、歯周治療の分野での臨床応用を図る目的で研究を行っている。

本研究は、G T R法では治療が困難な3度の根分岐部病変にB M Pを用いて歯槽骨およびセメント質と歯根膜を再生させる方法を開発する目的で、実験1としてサルの臼歯に根分岐部3度の骨欠損を作製し、セメント質を除去し試作した改良F C M 1を担体として用いた場合のB M Pによる骨の再生状態および根面との付着状態について観察し、その結果を参考に、実験2では、B M Pを含有する移植材と根面との間に、スペーサーとしてB M Pを含有しない改良F C M 1を置く方法を採用することにより、歯槽骨とともにセメント質と歯根膜を再生できるのではないかと考え、その有効性を検討する目的で移植実験を行い、臨床的、X線学的、病理組織学的な観察および病理組織

学的計測を行った。

【材料と方法】

〔実験1〕 カニクイザル1頭の下顎の臼歯根分岐部6部位を実験部位とし、チゼルとラウンドバーを使用して、根分岐部3度の骨欠損を作製した。骨削除量は、歯軸方向にはCEJより根尖方向に4mm、近遠心方向には近心根の近心隅角と遠心根の遠心隅角までとし、頬舌側方向には根分岐部を完全に貫通するまでとした。露出した根面はキュレット型のスケーラーとラウンドバーでセメント質を完全に除去し、骨欠損最根尖側の根面上にラウンドバーでノッチを付与した。根分岐部骨欠損作製後、実験群（4部位）にはウシのコラーゲンから作製したコラーゲン線維膜（改良FCM1）を担体に、ウシ骨から抽出したBMP（S300BMP）を1.0mg配合して移植した。対照群（2部位）には改良FCM1のみを移植した。2週間隔でX線規格撮影を行い、12週後に病理組織学的観察を行った。

〔実験2〕 カニクイザル2頭の上下顎臼歯の根分岐部28部位をF群（8部位）、BF群（10部位）、FBF群（10部位）の3群に分けた。骨欠損は実験1と同じ方法で作製し、上顎では口蓋根まで下顎では頬舌側に貫通するまで骨を削除しセメント質を除去しノッチを付与した後、F群は改良FCM1のみを移植し、BF群はS300BMPを配合した改良FCM1を移植し、FBF群はまず最初にスパーサーとしてBMPを含まない改良FCM1（厚さ約0.5mm）を根分岐部の露出した根表面（全面）に接するように一層置き、次にBF群と同じS300BMPを配合した改良FCM1を移植した。移植6週後と12週後に、臨床的および病理組織学的な観察を行うとともに、病理組織学的計測を行った。

【結果】

〔実験1〕対照群では、新生骨の形成が根分岐部骨欠損底部に限局しており、

根分岐部内の大部分は結合組織で占められていた。実験群では、対照群に比べ新生骨の形成が著しく、根分岐部内はほとんど新生骨で満たされていた。新生骨は根面に癒着している部位と癒着していない部位があり、癒着している部位では、象牙質が吸収されているのが観察された。癒着していない部位では、セメント質や歯根膜が再生しており、新生骨と新生セメント質との間に線維が垂直に走行しているのが観察された。

〔実験2〕術後6週では、F群は新生骨の形成がごくわずかであり、根分岐部内には改良FCM1が残存していた。BF群では新生骨の形成が盛んで、根分岐部内の多くの部分に新生骨が認められたが、根面の一部には新生骨が癒着していた。FBF群では、BF群同様に骨形成が盛んで根分岐部の大部分に新生骨が認められた。なお、BF群にみられた根面との癒着は観察されず、セメント質と歯根膜と思われる軟組織が再生していた。病理組織学的計測では、歯槽骨、セメント質、歯根膜の再生は、F群に比べBF群とFBF群が明らかに多く有意差が認められ、癒着はBF群のみに認められた。

術後12週では、F群は新生骨の形成が6週後より増加していたが、根分岐部内の大部分は骨が再生されずに結合組織が占められていた。BF群は、6週後よりも新生骨の形成が著明で、根分岐部内はほとんど新生骨で満たされていたが、根面との癒着が観察され象牙質が吸収されていた。FBF群では、BF群と同様に根分岐部内が新生骨で満たされており、さらにBF群にみられた根面との癒着は全く観察されず、根面の大部分は新生セメント質で覆われており、ほぼ均一の幅の歯根膜が存在し、新生骨と新生セメント質との間に線維が垂直に走行していた。病理組織学的計測では、F群に比べBF群とFBF群の歯槽骨、セメント質、歯根膜の再生が多く、特にFBF群とF群との間に有意差が認められ、癒着は、6週同様BF群のみに認められた。

【考察】本研究では歯槽骨とセメント質と歯根膜を完全に除去した根分岐部

3度の骨欠損を作製して実験を行っており、実験1の結果は従来GTR法などでは歯周組織の再生が期待できなかった根分岐部3度の病変でも、BMPを適切な担体に含有させて移植すれば歯冠側方向へ骨が新生し再生治療が成功する可能性が高いことを示していると考えられる。しかしながら、新生骨と根面とが癒着している部分が観察されたことから、移植時にS300BMPを配合した改良FCM1が、根面に直接接触していた可能性が高いと考えられ、臨床にBMPを安全に応用するには、さらに特別な方法を開発して癒着を防ぎ、根面にセメント質と歯根膜を確実に再生させることが必要と考えられた。そこで、BMPを含む移植材と根面との間に吸収性物質をスパーサーとして置く方法を採用することにより、歯根膜細胞が増殖できるスペースを確保し、セメント質と歯根膜を再生できるのではないかと考え、スパーサーとしてコラーゲン膜を用いて実験2を行い、その有効性を検討した。その結果、歯槽骨と根面との癒着は生ぜず、セメント質と歯根膜が再生していた。この理由としては、スパーサーとして用いたコラーゲン膜の性状や吸収速度などが適切であり、膜が吸収されて生じたスペースに歯根膜細胞が増殖しやすかったこと、BMPの刺激により未分化間葉系細胞が歯根膜細胞に分化しやすかったことなどが考えられ、さらに咬合咀嚼機能が加わったことも有利に働いたと考えられる。以上より、コラーゲン膜をスパーサーとして用いてBMPを移植する方法は、従来困難とされていた高度に歯周組織が破壊された症例においても、歯周組織の再生が期待できることを示唆するものと考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 藤 熙
副 査 教 授 久保木 芳 徳
副 査 教 授 雨 宮 璋

学 位 論 文 題 名

Bone Morphogenetic Protein(BMP)による歯周組織の再生療法に関する研究

サル根分岐部骨欠損部にコラーゲン膜をスペーサーとして用いる方法について

審査は担当者のもと、論文提出者に対し口頭試問および筆記試験により論文の内容と関連分野について行われた。

歯周炎によって失われた歯周組織を回復することは歯周治療の大きな目標のひとつであるが、通常の処置では歯周炎の進行抑制や一部の再生が生じるのみである。最近では歯周組織の再生を目指した治療法として、G T R 法が研究開発され臨床の場で行われるようになったが、この方法は適応範囲が狭く、水平性骨欠損、1 壁性や 2 壁性骨欠損、3 度の根分岐部病変では再生が困難なのが現状である。そこでこのような症例の歯周組織の再生をはかるために骨を誘導する成長分化因子である Bone Morphogenetic Protein(BMP)を応用することが有効ではないかと考えた。本研究は、G T R 法では治療が困難な 3 度の根分岐部病変に B M P を用いて歯周組織を再生させる方法を開発する目的で、実験 1 としてサルの臼歯に根分岐部 3 度の骨欠損を作製し、セメント質を除去し試作した改良 F C M 1 を担体として用いた場合の B M P による骨の再生状態および根面との付着状態について観察し、その結果を参考に、実験 2 では、B M P を含有する移植材と根面との間に、スペーサーと

してBMPを含有しない改良FCM1を置く方法を採用することにより、歯槽骨とともにセメント質と歯根膜を再生できるのではないかと考え、その有効性を検討する目的で移植実験を行い、臨床的、X線学的、病理組織学的な観察および病理組織学的計測を行った。

〔実験1〕カニクイザル1頭の下顎の臼歯根分岐部6部位の歯槽骨を骨頂より根尖方向に4mm削除して根分岐部3度の骨欠損を作製し、根面のセメント質を完全に除去し、骨欠損最根尖側の根面上にノッチを付与した。実験群(4部位)にはコラーゲン線維膜(改良FCM1)を担体に、部分精製BMP(S300BMP)を1.0mg配合して移植した。対照群(2部位)には改良FCM1のみを移植した。2週間隔でX線規格撮影を行い、12週後に病理組織学的観察を行った結果、対照群では、新生骨はごくわずかしか形成されなかったが、実験群では、根分岐部内に骨が再生していた。これは、根分岐部3度の病変でも、BMPを適切な担体に含有させて移植すれば歯冠側方向への骨新生が可能であることを示唆していると考えられた。しかしながら、S300BMP配合改良FCM1が根面に接触していた部分に新生骨と根面とが癒着している部分が観察されたことから、臨床にBMPを安全に応用するには、さらに癒着を防ぎ、根面にセメント質と歯根膜を確実に再生させる特別な方法を開発することが必要と考えられた。

〔実験2〕カニクイザル2頭の上下顎臼歯の根分岐部28部位に実験1と同じ方法で骨欠損を作製し、セメント質を除去しノッチを付与した後、3群に分け、F群は改良FCM1のみを移植し、BF群はS300BMPを配合した改良FCM1を移植し、FBF群はBMPを含有した担体が根面と直接接触しないように、まずスペーサーとしてBMPを含まない改良FCM1(厚さ約0.5mm)を根分岐部の露出した根表面(全面)に接するように一層置き、次にBF群と同じS300BMPを配合した改良FCM1を移植した。移植

6 週後と 12 週後に、臨床的および病理組織学的な観察を行うとともに、病理組織学的計測を行った結果、F 群では骨の再生が少なく、B F 群では骨はほぼ完全に再生されたが、一部は根面と癒着していた。F B F 群では、骨がほぼ完全に再生しており、さらに B F 群にみられた根面との癒着は全く観察されず、根面の大部分は新生セメント質で覆われており、ほぼ均一の幅の歯根膜が存在し、新生骨と新生セメント質との間に線維が垂直に走行していた。これは、コラーゲン膜をスペーサーとして用いたことにより露出歯根象牙質と BMP を含む担体との間に適度なスペースができたこと、さらに用いたコラーゲン膜の性状や吸収速度などが適切で、膜が吸収されて生じたスペースに歯根膜細胞が増殖しやすかったこと、BMP の刺激により未分化間葉系細胞が歯根膜細胞に分化しやすかったためと考えられる。さらに被験歯に適切な咬合咀嚼機能が加わったことも有利に働いたと考えられる。

主査ならびに副査は本論文提出者に対し論文の概要の説明を求め、次に本研究の内容ならびに関連のある質問を行った。これらの質問に関して学位申請者から適切な回答が得られた。本研究は、従来困難とされていた高度に歯周組織が破壊された症例においても、BMP を応用することにより歯周組織が再生される可能性を示唆し、さらに BMP を含む移植材と根面との間に吸収性物質をスペーサーとして置く方法を採用することにより、歯根膜細胞が増殖できるスペースを確保し、セメント質と歯根膜を再生できる可能性を示唆した点が高く評価された。これらのことは歯科医学の発展に十分貢献するものであり、博士（歯学）の学位授与に値するものと認められた。