

学位論文題名

rhBMP-2による歯周組織再生と
骨性癒着抑制法の長期的評価

学位論文内容の要旨

【緒言】近年、新たな歯周組織再生療法として rhBMP-2 に関する研究が数多く報告されている。rhBMP-2 は歯槽骨の再生のほかに、セメント質、歯根膜の再生を促進させる可能性が示唆されており、為害作用として歯根吸収、骨性癒着の報告もある。

これらの報告は、観察期間が短いものが多いため、rhBMP-2 によって再生した歯周組織が長期的に機能に応じた改造現象を経ても維持されるのか、また生じた歯根吸収、骨性癒着がその後どのように変化するかにについては不明である。

rhBMP-2 の有効性と為害性の評価には、これまでの報告よりも長期的な観察が必要である。また、為害作用については水平性欠損に応用した場合に生じる可能性が高く、適応が困難であると考えられるが、防止する方法が確立されれば rhBMP-2 の有用性はさらに高くなると考えられる。

本研究の目的は rhBMP-2 の長期的な歯周組織再生への影響と、歯根吸収と骨性癒着の抑制方法として、根面と rhBMP-2 移植材との間にスパーサーを用いる方法（スパーサー法）を応用し、その有効性を評価することである。

【材料及び方法】実験動物には、ニホンザル 3 頭（オス、8～10 才）を用いた。実験部位は、上顎左右第 1, 2 小白歯、第 1, 2 大白歯の口蓋側歯根面を用い、計 24 部位とした。BMP は、(株)山之内製薬提供の rhBMP-2 を用いた。担体はポリ乳酸グリコール酸共重合体/ゼラチンスポンジ複合体（(株)山之内製薬提供：PGS）を $1 \times 3 \times 15 \text{ mm}^3$ に裁断して用いた。配合比率は $1 \mu\text{g}/\text{mm}^3$ (rhBMP-2/PGS) とし、担体には $45 \mu\text{g}$ を含浸し、凍結乾燥して使用した。欠損作製は CEJ から根尖方向約 1 mm のところにある骨頂付近にノッチを付与し、これを歯冠側基準として、根尖方向に 4mm、幅は第 1 小白歯近心隅角から第 2 大白歯遠心隅角まで 30mm、頬舌深さは欠損底部で 2mm となるようにし、露出した被検歯根のセメン

ト質，歯根膜は完全に除去して口蓋側水平性欠損とした。欠損底部の根面にもノッチを付与した。実験部位は BMP 群，S・BMP 群，PGS 群の 3 群に分けた。BMP 群では rhBMP-2 配合 PGS を，S・BMP 群では rhBMP-2 が直接根面に接触しないように PGS をスペーサーとして根面に静置し，その表面に rhBMP-2 配合 PGS を，PGS 群では PGS を移植した。欠損の近遠心幅は 30mm なので担体は前記規定のものを 2 枚並べて移植した。各群 8 部位とした。観察期間は 6 ヶ月とし，1 週間隔で口腔内写真撮影を行った。観察期間終了後，通法に従って厚さ 6 μ m の頬舌的縦断連続切片を作製し，H・E 重染色を行って病理組織学的観察及び組織学的計測を行った。

観察はすべての切片について行った。計測は歯根口蓋側面中央部の切片を 3 枚選択して各計測項目について行い，その平均を代表値とした。計測項目は欠損の大きさ(DH)，歯槽骨新生率(NB 率)，セメント質新生率(NC 率)，骨性癒着率(AK 率)，歯根吸収率(RA 率)，上皮根尖側移動率(JE 率)とした。統計学的分析は 3 群間における有意差検定には Kruskal-Wallis 検定を用い，2 群間の検定は Mann-Whitney の U 検定で行った。

【結果】臨床的診査では，術後 1~2 週はすべての観察部位でわずかな歯肉の発赤，腫脹が認められたが，3，4 週には消失していた。その後観察期間終了まで良好に経過した。

組織学的観察及び計測には，欠損作製が適切でなかった BMP 群の 1 部位と PGS 群の 1 部位は除外した。

歯槽骨新生率は Kruskal-Wallis 検定で 3 群間に有意差が認められた。2 群間の比較では BMP 群が危険率 1%，S・BMP 群が危険率 5%で PGS 群より有意に大きい値を示した。BMP 群と S・BMP 群の間には有意差は認められなかった。

セメント質新生率は 3 群間に有意差が認められ，2 群間の比較では BMP 群，S・BMP 群とも，危険率 1%で PGS 群より有意に大きい値を示した。BMP 群と S・BMP 群の間には有意差は認められなかった。

骨性癒着率は 3 群比較で有意差が認められ，2 群間の比較では BMP 群が S・BMP 群，PGS 群より危険率 5%で有意に大きい値を示した。S・BMP 群と PGS 群の間には有意差は認められなかった。骨性癒着は既存の歯根膜から離れた部分に限局しており，活発な置換性歯根吸収はほとんど認められなかった。

歯根吸収率は 3 群ともに硬組織の添加を伴わない浅い吸収面がわずかに認められ，有意な差は認められなかった。炎症性歯根吸収は認められなかった。

上皮根尖側移動率は 3 群比較で有意差が認められ，2 群間の比較では BMP 群が危険率 1%，S・BMP 群が危険率 5%で PGS 群より有意に小さか

った。S・BMP 群と BMP 群との間には有意差は認められなかった。

【考察】新生骨はこれまでの短期報告と同様，rhBMP-2 を用いた群と用いなかった群との間に有意差が認められ，新生した骨は長期的にも維持されていることが明らかとなった。S・BMP 群は BMP 群より有意差はないが，低い傾向にあった。この理由としては，S・BMP 群は担体を 2 枚重ねて移植しているので，歯肉弁を復位縫合すると担体が全体的に，特に歯冠側部分で潰されて担体の多孔質が喪失し，細胞が侵入する足場が減少した可能性が考えられる。このことから担体の圧縮をできるだけ避けるようにするために，欠損空間に過不足無く適合するようにスペーサーと担体の厚みを配慮して用いることで，より新生量が上がる可能性が考えられる。

骨性癒着はスペーサーを用いた S・BMP 群が BMP 群と比較して有意に少なく，PGS 群との間に有意差は認められなかった。BMP 群において骨性癒着が多かったのは，担体の歯冠側部分が歯肉弁に潰されて根面と密着し，rhBMP-2 が直接根面に及んだことが考えられる。それに対し，S・BMP 群で癒着が少なかったのは，スペーサーを用いたことにより rhBMP-2 の歯根表面に及ぶ量を減少できたことが考えられる。

新生セメント質はこれまでの短期報告とほぼ一致しており，rhBMP-2 を用いた群のほうが有意に大きかった。

歯根吸収に関しては本研究で認められた吸収像はほとんどが浅い皿状のものであり，長期観察しても生じた量はこれまでの報告と大差ないことから，将来進行する可能性は低いと考えられる。

上皮の根尖側移動は BMP 群，S・BMP 群が PGS 群より少なかった。これは治癒の早い段階で骨の再生が関与していたためと思われる。

以上の結果から，本実験では rhBMP-2 による歯周組織の反応は良好であり，新生した歯周組織は長期的に見ても消失せず，機能的な線維性付着を有したまま維持されていることが明らかとなった。これは，歯周組織再生療法として rhBMP-2 を応用することの意義が大きいことを示している。

また，本研究で用いた水平性欠損は既存の歯根膜から離れた部位で骨性癒着が生じやすい環境であり，適応が困難であると考えられるが，スペーサー法を用いることで癒着を減少できたことから本法は有効な方法であり，rhBMP-2 による歯周組織再生療法の適応症の拡大の可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 浪 雅 光

副 査 教 授 鈴 木 邦 明

副 査 教 授 田 村 正 人

学 位 論 文 題 名

rhBMP-2による歯周組織再生と

骨性癒着抑制法の長期的評価

審査は主査、副査全員が一同に会して口頭で行った。はじめに申請者に対し本論文の要旨の説明を求めたところ、以下の内容について論述した。

本研究の目的は、rhBMP-2の歯周組織再生への影響を長期的に評価することと、歯根吸収と骨性癒着の抑制方法として、根面と rhBMP-2 移植材との間にスパーサーを用いる方法（スパーサー法）を応用し、その有効性を評価することである。サル口蓋側水平性欠損を作製し、BMP 群では rhBMP-2 配合 PGS（ポリ乳酸グリコール酸共重合体／ゼラチンスポンジ複合体、配合比率 $1\mu\text{g}/\text{mm}^3$ ）を、S・BMP 群ではスパーサーとして PGS を根面に密着させ、その上に rhBMP-2 配合 PGS を、PGS 群では PGS のみを移植した。観察期間は6ヶ月とし、病理組織学的観察と組織計測を行った。その結果、骨、セメント質の新生率は BMP 群、S・BMP 群が PGS 群より有意に大きく、機能的な配列を示した線維で結合していた。骨性癒着率は S・BMP 群、PGS 群が BMP 群より有意に小さかった。骨性癒着は既存の歯根膜から離れた部分に局限しており、活発な置換性歯根吸収はほとんど認められなかった。歯根吸収率は3群間に有意差は認められず、表面吸収型のものがわずかに観察され、炎症性歯根吸収は認められなかった。上皮の根尖側移動は BMP 群、S・BMP 群が PGS 群より有意に小さかった。

以上の結果から、rhBMP-2によって新生した歯周組織は長期的に維持されて機能し得ることが明らかとなった。また、スパーサー法の応用により、骨性癒着を減少できることも示された。

引き続き審査担当者と申請者の間で、論文内容及び関連事項について質疑応答がなされた。

主な質問事項として、

- (1) 実験モデルの作製方法
- (2) rhBMP-2 の濃度及び観察期間の決定理由について
- (3) 担体 (PGS) の選択理由について
- (4) rhBMP-2 応用時に歯根吸収、骨性癒着が生じる理由について
- (5) 骨性癒着を防止する必要性について

などであった。

これらの質問に対し、申請者は適切な説明によって回答し、本研究の内容を中心とした専門分野はもとより、関連分野についても十分な理解と学識を有していることが確認された。

本研究では、rhBMP-2 によって新生した歯周組織は長期的に維持されて機能し得ることを明らかにするとともに、スパーサー法が骨性癒着の減少に有効であることも明らかにしたことが高く評価された。本研究の内容は、歯科医学の発展に十分貢献するものであり、審査担当者全員は学位申請者が博士 (歯学) の学位を授与するに値するものと認めた。