

論文審査の要旨

報告番号	総研第 号		学位申請者	今藤 隆智
審査委員	主査	後藤 哲哉	学位	博士(医学・歯学・学術)
	副査	南 弘之	副査	嶋 香織
	副査	齋藤 充	副査	犬童 寛子

Enhanced bone formation of calvarial bone defects by low-intensity pulsed ultrasound and recombinant human bone morphogenetic protein-9: a preliminary experimental study in rats
 (低出力超音波パルスとヒト組換え骨形成タンパク質-9による
 頭蓋骨骨欠損部の骨形成促進: ラットを用いた予備実験)

外傷、歯周病、インプラント周囲炎などを原因とする顎骨欠損・顎骨吸収の治療に対する予知性の高い骨再生療法の確立が求められている。現在、骨再生療法において簡便で効果的なアプローチとして様々な成長因子や生理活性物質の局所応用が注目されている。骨形成タンパク質 (BMP) は、骨誘導能を有する生理活性物質として知られているが、特にヒト組換え BMP-2 (rhBMP-2) は、脊椎固定術や上顎洞挙上術などに臨床応用されている。しかし、骨誘導効果を実際に得るために高濃度 (1.5mg/mL) が必要とされ、浮腫、血清腫及び歯肉腫脹等の合併症も報告されている。一方、BMP-9 は BMP-2 や BMP-7 と同等かそれ以上の優れた骨形成効果があり、BMP のアンタゴニストである noggin や BMP-3 の影響を受けないことが示されている。また、*in vitro*において rhBMP-9 が rhBMP-2 や rhBMP-7 と比較して 1/20 の低用量であっても、alkaline phosphatase 活性及び石灰化物形成の亢進、骨芽細胞の分化を促進することが示されている。一方、低出力超音波パルス (LIPUS) は機械的刺激によって細胞膜上の受容体を活性化させ、細胞内シグナル伝達を起こし、骨形成を促進させることが知られている。現在、整形学分野では病的骨折や外傷性骨折に対する非侵襲的治療法として LIPUS の臨床応用が承認されている。また基礎研究ではラットの大腿骨骨欠損部において、rhBMP-2 含浸吸収性コラーゲンスポンジ (rhBMP-2/ACS) の局所投与による骨形成を LIPUS が促進することが報告されている。以上のことから、LIPUS を併用した rhBMP-9 の骨欠損への応用は、より効率的に治癒を促進する可能性が考えられる。そこで本研究は、ラット頭蓋骨骨欠損における rhBMP-9/ACS の局所投与と LIPUS 照射の併用による骨再生効果を検証することを目的に行った。その結果、以下の知見が得られた。

1) LIPUS と rhBMP-9 の応用による合併症を認めず、生体への為害性は認められなかった。 2) LIPUS 照射群は非照射群と比べて骨欠損閉鎖率が高い傾向を示した。 3) LIPUS 照射の有無に関わらず rhBMP-9/ACS 投与群は rhBMP-9/ACS 非投与群より有意に高い骨誘導能を示した。 $(P<0.05)$ 4) rhBMP-9/ACS と LIPUS の併用群は全群内で最大量の新生骨形成が認められた。

LIPUS 照射群と非照射群間で有意差はなかったものの LIPUS 照射群で骨形成量が多かったことは、LIPUS が骨芽細胞及び骨膜由来細胞膜表面の受容体に作用して細胞内シグナルを活性化したことによるものと考えられる。しかし、LIPUS 照射より rhBMP-9/ACS の局所投与の方が骨形成量が有意に多かったことから、新生骨形成は主に rhBMP-9 の骨誘導能に起因すると考えられる。なお rhBMP-9/ACS と LIPUS 併用群において、全群内で最大量の新生骨形成が得られたことから LIPUS が rhBMP-9 の骨誘導能をなんらかの形でサポートしたものと考えられる。以上のことから LIPUS と rhBMP-9 の併用は骨再生治療に効果的なアプローチとなることが示唆された。今後の臨床応用に発展する可能性のある非常に興味深い知見である。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。