

Title	Effect of locally applied fluvastatin in low-turnover osteoporosis model mouse with femur bone defect
Author(s)	大平, 貴士
Journal	歯科学報, 116(5): 436-437
URL	http://hdl.handle.net/10130/4144
Right	
Description	博士(歯学)・第2106号(甲第1319号)・平成27年3月31日

氏名(本籍)	おお ひら たか し 大 平 貴 士 (東京都)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	第 2106 号(甲第 1319 号)
学位授与の日付	平成27年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Effect of locally applied fluvastatin in low-turnover osteoporosis model mouse with femur bone defect
掲載雑誌名	Journal of Hard Tissue Biology 第24巻 2号 147-154頁 2015年
論文審査委員	(主査) 井上 孝教授 (副査) 柴原 孝彦教授 矢島 安朝教授 吉成 正雄教授 笠原 正貴教授

論文内容の要旨

1. 研究目的

骨粗鬆症はインプラント治療のリスクファクターとして知られており、その中でも低回転型骨粗鬆症は、歯科インプラント治療を行う上で高齢者全てが対象となるため、大変重要な問題であると認識されている。一方、高脂血症治療薬のHMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチン系薬剤は、骨形成タンパク(BMP-2)を発現させ、骨芽細胞の分化促進や骨粗鬆症患者への骨量増加に効果があることが示唆されている。我々のグループによる過去の研究により、フルバスタチンの局所投与(フルバスタチン-ゼラチン複合体使用)は、正常ラット骨欠損モデルにおいて骨形成を促進することが報告されている。そこで、本研究の目的は、低回転型骨粗鬆症モデルにおいて、骨欠損の治癒におけるフルバスタチン-ゼラチン複合体の局所投与の効果を調査することである。

2. 研究方法

7.5mg/mLゼラチン水溶液に各濃度フルバスタチンを溶解し、フルバスタチン-ゼラチン複合体水溶液を作製した。複合体溶液1:空気2で混和し発泡させて、フリーズドライを行い、スポンジ状に成形した。そのスポンジを125℃、30分乾燥下で加熱し、熱架橋を行い、直径1.0mm、高さ1.0mmに切り出して、フルバスタチン-ゼラチン複合体スポンジとして使用した。各複合体スポンジに含まれるフルバスタチン量は0(control)、0.1、0.2、0.4nmolに調整した。動物実験には20週齢の低回転型骨粗鬆症モデルマウス(SAMP6)およびコントロールマウス(SAMR1)を用い、両側大腿骨遠位骨端より3mmの部位に直径1.0mm、高さ1.0mmの円柱状の骨欠損を作製した。骨欠損部に複合体スポンジを挿入し閉創した。実験期間は術直後、術後7、14、21日とした。放射線学的評価として実験動物用 μ CTによるX線画像を撮影し、三次元骨梁構造計測ソフトウェアにより術直後と術後7、14、21日の差分を計測し、新生骨量の定量を行った。また、術後14、21日にH-E染色による組織学的評価もあわせて行った。

3. 研究成績および結論

SAMP6において、術後14、21日においてcontrol、0.4nmolと比較し、0.1nmol、0.2nmolにおいて有意に骨形成量が増加し、SAMR1においても同様の傾向が認められた。組織学的観察ではSAMP6、SAMR1共に骨髄領域内に新生骨の形成が観察されcontrol、0.4nmolと比較し0.1nmol、0.2nmolにおいて海綿骨領域に

海綿骨様構造の形成が多く観察された。SAMP6とSAMR1を比較すると、SAMR1で骨形成量が有意に大きく、フルバスタチンの至適濃度はSAMP6とSAMR1では異なることが示された。

以上より、フルバスタチン-ゼラチン複合体の局所投与は低回転型骨粗鬆症モデルマウスの骨形成を促進することが明らかとなった。

論文審査の要旨

骨粗鬆症はインプラント治療のリスクファクターとして知られており、その中でも低回転型骨粗鬆症は、歯科インプラント治療を行う上で高齢者全てが対象となるため、大変重要な問題であると認識されている。

過去の研究により、フルバスタチンの局所投与(フルバスタチン-ゼラチン複合体使用)は、正常ラット骨欠損モデルにおいて骨形成を促進することが報告されている。しかし、低回転型骨粗鬆症モデルの骨欠損の治癒におけるフルバスタチン-ゼラチン複合体局所投与の効果は、これまでに明らかになっていない。本研究は低回転型骨粗鬆症モデルマウス(SAMP6)とコントロールマウス(SAMR1)に大腿骨骨欠損部にフルバスタチン-ゼラチン複合体を局所投与し、 μ CTにおける放射線学的評価とH-E染色による組織学的評価を行った。その結果、フルバスタチン-ゼラチン複合体局所投与によりSAMP6の骨形成を促進することが明らかとなった。

本審査委員会では1) SAMP6とSAMR1の差について、2) 免疫組織化学染色の有用性について、3) 実験デザインの明確化、4) フルバスタチン-ゼラチン複合体スポンジの詳細について、5) 20週齢という高齢のマウスを使用した理由などについて質疑および討論が行われた。

1) に関しては、SAMR1がSAMP6と比較し有意に新生骨量が大きいことが確認された。2) に関しては、免疫組織化学染色の陽性細胞数に明らかな差を認めないため、論文から削除することとした。3) に関しては、フルバスタチン-ゼラチン複合体溶液のpHは、フルバスタチンの濃度で若干変化があるが、pH=8~9の間であった。また、フルバスタチンの溶出速度はフルバスタチン-ゼラチン複合体の溶解速度に比例することが知られており、本研究ではゼラチンを熱架橋で調整することにより、フルバスタチン-ゼラチン複合体が約3日間で溶解するように調整した。4) に関しては、過去の報告によりSAMP6は15~20週齢で低回転型骨粗鬆症を発症することが知られているためである。などと概ね妥当な回答が得られた。また、論文の構成や図表など改善の指摘があり、これらは後日すみやかに修正され再確認された。

以上より、本研究で得られた結果は、今後の歯学の進歩、発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。