

# ラット抜歯窩の創傷治癒過程における骨形成・骨吸収の経時的変化のX線学的観察と組織学的検索(北海道大学博士論文の内容および審査の結果要旨(平成13年度))

著者名(日)	田中 力延
雑誌名	東日本歯学雑誌
巻	21
号	1
ページ	154-156
発行年	2002-06-30
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1145/00008695/">http://id.nii.ac.jp/1145/00008695/</a>

り食塊を咽頭へ移送する。このとき、舌尖は切歯乳頭部に固定され、舌の側縁部は上顎臼歯部顎堤に固定されているが、ダウン症児などの舌尖出癖のある患者においては、舌尖を固有口腔から突出させる異常な嚙下像を呈する。舌尖の位置が変わると、舌体部、舌根部の位置も変化し、舌全体の嚙下動態が影響を受けると考えられているが、舌尖の位置に注目して嚙下動態を総合的に評価した報告はない。そこで本研究では、臨床的評価への応用を前提として、顎口腔機能に異常を認めない成人を対象にして異なる舌尖の位置を規定し、嚙下時の舌背面陥凹の程度と舌骨上筋群・咬筋の筋活動量を同時に測定記録し、舌尖の位置が嚙下時舌運動に及ぼす影響について検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. 舌背中央部の陥凹深度、陥凹幅径を計測することにより、舌尖の前方変位に伴って、舌の陥凹形成が浅く、かつ広くなる傾向が認められた。
2. 舌を前方に突出させるに伴い、舌骨上筋群の筋活動量が増加する傾向が認められた。
3. 咬筋の筋活動量は舌を前方に突出させても大きな変

化は見られなかったが、個人内変動が大きくなった。

4. 舌尖が正常時のときは咬筋のpeak出現後平均約100 msec後に舌骨上筋群のpeakが出現したが、舌尖を上唇赤唇移行部に突出させると両筋のpeak時間の差が約20msecとなり、有意に減少していた。
5. 超音波診断装置と筋電図の同時記録により、舌の前方突出を伴っても舌と口蓋の接触時点と舌骨上筋群筋バーストpeak時点との時間差のずれはみられなかったが、舌動態と筋活動のpeakの時間差のばらつきがみられ、安定していなかった。

これらの結果から、舌を前方突出させると、通常時には認められない嚙下時舌運動および筋活動様相を生じることが示唆された。また、舌前方突出癖がある者の嚙下においては、舌が前方に突出しているため、舌尖より後方の舌様相も変化し、舌背の陥凹形成に影響が及ぼされることが示唆された。以上の成果より、本論文は歯科医学の発展に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。

氏名・(本籍)	田中力延(北海道)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	甲第96号
学位授与の日付	平成13年3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条1項該当(課程博士)
学位論文題目	ラット抜歯窩の創傷治癒過程における骨形成・骨吸収の経時的变化のX線学的観察と組織学的検索
論文審査委員	主査教授 金子昌幸 副査教授 矢嶋俊彦 副査教授 賀来亨

## 論文内容の要旨

### [緒言]

歯科治療において、抜歯は遭遇する機会の多い術式である。その抜歯窩の治癒過程を理解する上で、重要な因子の一つが、破骨細胞と骨芽細胞が関与する骨性治癒である。しかし、抜歯窩における骨吸収・骨形成の作用機序の詳細は、不明な点が多い。そこで、今回、ラット抜歯窩における骨吸収・骨形成の経時的な変化を放射線学

的・組織学的・酵素組織学的に検討した。

### [材料および方法]

#### 1. 実験動物

生後3週齢のウィスター系雄性ラットを1週間予備飼育した後、上顎右側第一大臼歯を抜歯した。抜歯後0日(抜歯直後)、1日、2日、3日、4日、5日、7日、に5匹ずつ屠殺した。各群とも屠殺後直ちに断頭し、抜歯

窩を含む上顎骨を頭蓋と一塊として摘出したものを試料とした。

## 2. X線学的観察 (CMR)

上顎骨を経時的摘出して軟組織を除去した後、通報に従いポリエステル樹脂に包埋した。包埋後は抜歯窩の近遠心的中央部で垂直方向に切断し、80・の研磨切片を作成し、管電圧10kvp、管電流5・、距離10cm、時間20minの条件下で撮影したフィルムを顕微鏡下で観察した。

## 3. 組織学的観察

上顎骨を4%パラホルムアルデヒドで3日間固定、0.1Mカコジル酸緩衝液で1週間洗い、10%EDTAで4週間脱灰したのち、アルコール脱水、パラフィン包埋し、5・の連続切片を作製した。この切片をヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色し、抜歯後の経過を組織学的に観察した。

## 4. 酵素組織化学的検索

組織学的観察と同様の方法で作製した連続切片のうち、6枚おき(25・間隔)の標本を、破骨細胞・前駆細胞の指標酵素の一つである酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) 染色と骨芽細胞の指標酵素の一つであるアルカリホスファターゼ (ALP) 染色を施し、光学顕微鏡で観察した。

## 5. 新生骨骨面積とCaおよびPの分布密度測定

HE染色体とNIHimage画像解析ソフトを用いて、抜歯窩内に占める面積比率を算出した。また、X-RAY ANALYTICAL MICROSCOPE XGT-2000W (HOLIBA製) を用いて管電圧30kvp、管電流1・、走査回数5回の条件下で、CaおよびP分布をマッピングし、NIHimage画像解析ソフトにてその分布密度を測定した。

## [結 果]

### 1. CMRおよびHE染色所見

抜歯直後のマイクロラジオグラム所見では、抜歯窩を形成する骨壁は平坦で対照側(上顎左側第一大臼歯葉根幕腔)と相違は認められなかった。その後、抜歯後2日までは大きな変化は見られなかったが、抜歯後3日では抜歯窩底部と中隔歯槽骨の骨梁辺縁に、骨吸収と思われる不規則な骨壁が観察された。抜歯後4日から抜歯窩底部に、骨梁形成と思われる不透過像の出現が観察された。その後、抜歯窩内のX線不透過像は経時的に窩底部方向から増加し、抜歯後7日では中隔歯槽骨をほぼ被う高さに達した。また、その不透過性も経時的に増加し、抜歯後7日では周囲の骨と同等のX線不透過像を示した。HE染色標本の経時的観察では、抜歯後1~2日の抜歯窩は血餅で覆われており、内部は血球で満たされていた。

3日には抜歯窩内部に窩底部を中心に肉芽組織が出現し、骨表面上には破骨細胞と思われる多核巨細胞が多数観察された。4日以降では中隔歯槽骨の吸収が進行するとともに、新生骨の形成が顕著に見られた。

### 2. TRAP染色法による破骨細胞・前駆細胞の検索

TRAP染色標本による光顕的所見では、抜歯後3日にTRAP陽性細胞が最も多く観察されたが、その後減少する傾向を示した。TRAP陽性細胞を多核細胞(破骨細胞)と単核細胞(前駆細胞)に分類すると、抜歯後7日目までに常に単核細胞の割合が多い傾向が見られた。次に、抜歯窩を垂直方向上中下に3分割し、それぞれの領域に存在するTRAP陽性細胞数を計測した。その結果、吸収初期(抜歯後3日)では下部(窩底部)にTRAP陽性細胞が多く出現し、特に肉芽組織の血管周囲にTRAP陽性単核細胞が多数観察された。それ以後(4日目以後)は中隔歯槽骨や上部(歯肉側部)でTRAP陽性細胞が多く認められた。

### 3. ALP染色法による骨芽細胞の検索

ALP活性の光顕所見によると、抜歯後3日目で新生骨表面上にALP活性を示す骨芽細胞が出現し、それ以降7日まで増加しつづけた。抜歯窩を3分割した場合の骨芽細胞数の推移では、抜歯窩治癒過程の初期段階(抜歯後2日)においては、窩底部における骨芽細胞数の増加が最も早く、その後、中部、上部と増加していた。

### 4. 抜歯窩内の新生骨骨面積とCaおよびP分布密度の検索

抜歯窩を3分割した場合の骨面積の比率では、まず窩底部において骨形成が活発に進行し、その後、中部・上部の骨形成が進行する傾向が見られた。骨形成にともないCaおよびPの沈着が窩底部から観察され、その後、新生骨の成長とともに石灰化が進行する様子が見られた。

## [考 察]

抜歯後の抜歯窩の変化は、CMR所見より窩底部方向から骨吸収・骨形成が進行することが観察された。同様に、CaおよびPの沈着も窩底部から観察され、幼若な骨の新生にともなって石灰化が進行していた。組織学的所見では、はじめに窩底部より肉芽組織の形成が見られ、窩底部においてTRAP陽性の多核破骨細胞が多数出現し、吸収が進行した後、窩底部より骨形成が進行していた。これらの所見から、抜歯窩の創傷治癒は、抜歯窩への血液供給が最も大きい根尖相当部から開始されると思われる。また、早期における肉芽組織の形成、破骨細胞と骨芽細胞の出現がほぼ同時期に窩底部から生じることから、肉芽組織存在下における両細胞間の相互作用の可能性が示唆された。

## 学位論文審査の要旨

歯科治療において、抜歯は遭遇する機会の多い術式である。その抜歯窩の治癒過程を理解する上で、重要な因子の一つが、破骨細胞と骨芽細胞が関与する骨性治癒である。しかし、抜歯窩における骨吸収・骨形成の作用機序の詳細は、不明な点が多い。そこで、本論文は、ラット抜歯窩における骨吸収および骨形成の経時的な変化を放射線学的・組織学的・酵素組織化学的・形態計測学的に検討した。研究法として、生後3週齢のウィスター系雄性ラットの上顎右側第一大臼歯を抜歯し、X線学的観察と組織学的観察を行った。その結果、抜歯後の抜歯窩の変化は、CMR所見より窩底部方向から骨吸収および骨形成が進行することが観察された。同様に、CaおよびPの沈着も窩底部から観察され、幼若な骨の新生にもなって石灰化が進行していた。組織学的所見では、はじめに窩底部より肉芽組織の形成が見られ、窩底部においてTRAP陽性の多核破骨細胞が多数出現し、吸収が進行した後、窩底部より骨形成が進行していた。これらの所見から、抜歯窩の創傷治癒は、抜歯窩への血液供給が最も大きい根尖相当部から開始されると思われる。また、早期における肉芽組織の形成、破骨細胞と骨芽細胞の出現がほぼ同時期に窩底部から生じることから、肉芽組織存在下における硬組織の変化に破骨細胞と骨芽細胞が出現する時期および増減量を併せて報告したものであり、歯科治療での抜歯後の創傷治癒過程を把握する上で、歯科医学の発展に寄与するものである。

以上より歯学博士の学位を授与するに値するものと判定する。

以上より歯学博士の学位を授与するに値するものと判定する。

氏名・(本籍)	富岡 純 (北海道)
学位の種類	博士 (歯学)
学位記番号	甲 第97号
学位授与の日付	平成13年3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条1項該当 (課程博士)
学位論文題目	<b>Actinobacillus actinomycetemcomitans感染マクロファージのアポトーシス誘導における一酸化窒素の関与</b>
論文審査委員	主査 教授 小 鷲 悠 典 副査 教授 矢 嶋 俊 彦 副査 教授 賀 来 亨

## 論文内容の要旨

### [緒 言]

細菌学的、臨床的研究の結果から、歯周炎は一部の細菌 (歯周病原性細菌) による感染症である可能性が示唆されている。歯周病原性細菌の一つである *Actinobacillus actinomycetemcomitans* はグラム陰性通性嫌気性の短桿菌で、若年性歯周炎および急速進行性歯周炎の原因菌と考えられている。本菌は歯周炎患者の歯周組織に侵入し、局所で多数の病原因子 (莢膜多糖, リポ多糖, ロイコト

キシン等) を産生することで宿主の防御機構に傷害を与え歯周組織の破壊が起こると考えられている。一般に、生体内に侵入した細菌は透過性の亢進した毛細血管から組織内に移行した好中球やマクロファージにより貪食、殺菌される。近年、フリーラジカルの一つである一酸化窒素 (NO) がマクロファージの細胞内殺菌に関与するとして注目されている。マクロファージでは、炎症や細菌感染などの刺激により誘導型NO合成酵素 (iNOS) が細胞内に誘導される。誘導されたiNOSにより細胞内に産