

## ＜その他＞メラトニン投与がウサギ大腿骨インプラント体周囲の骨形成に及ぼす影響(北海道医療大学博士論文の内容および審査の結果要旨(平成14年度))

著者名(日)	山崎 慎一郎
雑誌名	東日本歯学雑誌
巻	22
号	1
ページ	73-75
発行年	2003-06-30
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1145/00008783/">http://id.nii.ac.jp/1145/00008783/</a>

能ならば非常に有意義であると思われる。

本研究では、アパタイトの高い生体親和性および安全性と純チタンの長期における生体内安定性の両方の利点を応用するため、純チタンインプラント表面に骨置換材料であるアパタイト (HAおよび $\beta$ -TCPの共晶焼結体) をプラスト処理したインプラント体を作製し、粗造化した表面、ならびに表面に残留したアパタイト粒子が、骨との接触率や骨との接合強度にどのように影響するかを、材料表面の分析と動物実験によって検索し、次の結論を得た。

1. 表面性状の観察において、アパタイト粒子は洗浄後

もチタン表面に残留していることが確認された。

2. 酸処理は機械加工に比較して早期に骨結合が得られた。

3. 未洗浄および5分洗浄は、酸処理に比較して早期に骨結合が得られた。

4. 5分洗浄は未洗浄に比較して早期に骨結合が得られた。

以上より、アパタイトによるプラスト表面処理後洗浄を行ったインプラント体は生体内で安全性が高く、さらに早期に骨結合が得られ、補綴物装着までの期間の短縮化への可能性が示唆された。

氏名・(本籍)	山 崎 慎一郎 (北海道)
学位の種類	博 士 (歯学)
学位記番号	甲 第104号
学位授与の日付	平成14年 3月25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>メラトニン投与がウサギ大腿骨インプラント体周囲の骨形成に及ぼす影響</b>
論文審査委員	主 査 教 授 坂 口 邦 彦 副 査 教 授 賀 来 亨 副 査 教 授 東 城 庸 介

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【緒 言】

歯科領域における欠損補綴の一つとして、顎骨に人工歯根を植立、埋入する口腔インプラント法がある。最近では、製品の多様化および術式のシステム化などにより臨床例は増加の一途をたどっている。口腔インプラント治療の予後を良好なものにするためには、インプラント体の顎骨への固定期間が重要である。この固定期間の治療成績がosseointegration獲得に大きく影響するものと考えられる。しかし、上顎で約6カ月以上、下顎で約3カ月以上の固定期間が必要であり、その期間を短縮することにより、上部構造体の早期装着、口腔機能の早期回復が可能となる。

そこで、生体の日内リズムを司るホルモンとして注目されている他に、抗老化作用、腫瘍抑制作用、免疫賦活作用、抗ストレス作用などの様々な有益な作用が報告さ

れている、松果体からの分泌物であるメラトニンに注目した。現在までのところ日本において未承認薬であるが、欧米においては一般の薬局等でも購入が可能である。骨代謝とメラトニンとの関係は、これまであまり注目されず、研究の対象となることはほとんどなかったが間接的関係を示唆するいくつかの報告がある。すなわち、メラトニンは成長ホルモンの分泌を調節すること、閉経を境にメラトニンの分泌は減少し骨粗鬆症の発症は増加することなどの報告である。さらに、メラトニンと骨代謝との関係について*in vitro*において、正常ヒット骨芽細胞様細胞の細胞増殖を促進する作用、およびタイプIコラーゲン合成を刺激する作用、また*in vivo*におけるメラトニンの骨の成長および骨代謝に及ぼす作用についての検討を成長期マウスを用いて行ったところ、5~50mg/kgのメラトニンの腹腔内投与は脛骨近位端の海綿骨量を増加させる作用があるなどの報告がある。

本研究は、インプラント体埋入後、osseointegrationを獲得するまでの期間短縮化を目的として、メラトニンの *in vivo*における骨量増加作用に着目し、メラトニン投与がウサギ大腿骨のインプラント体周囲の新生骨の形成に及ぼす影響について検討した。

### 【材料および方法】

実験動物は体重約2.5kg、日本白色ウサギ(雄)24羽を用い、検疫飼育1週間後、実験に使用した。実験に使用したインプラント体はPOI2ピースタイプインプラント(京セラ)Ti-6Al-4V合金製、直径3.2mm、骨内長10mmで、メラトニンはSigma社製の実験試薬用のものを使用した。インプラント体の埋入手術は、全身麻酔下で行った。左右大腿骨遠心端部内側の骨面を露出させ、骨端骨髓内にドリルホール形成後、インプラント体をセルフタッピングで埋入した。インプラント体の埋入は、すべてウサギについて可及的に同一部位に同一方向で行った。実験期間はインプラント体埋入後から1、2週とした。各週とも実験群には5mg/kg/day(以下M5)、20mg/kg/day(以下M20)および50mg/kg/day(以下M50)のメラトニンを生理的食塩水で懸濁させたもの1mlを腹腔内投与した。対照群には実験群と同量の生理的食塩水(以下M0)を腹腔内投与した。いずれの群も毎日、夕方の定刻に投与を行った。硬組織ラベリング剤としてインプラント埋入後、テトラサイクリン(TC)、カルセイン(CAL)、をそれぞれ筋注投与した。インプラント埋入後1、2週で屠殺し、灌流固定後、通法に従いPolyester樹脂にて包埋し、各切片でCMR撮影を行い得られた弱拡大像を画像解析に用いた。メラトニンがインプラント周囲の骨形成に及ぼす効果は骨接触率および骨面積率を指標とした。経時的な骨形成過程の観察は、蛍光ラベリング像により行った。また塩基性フクシン・メチレンブルー重染色像により、組織学的観察を行った。

### 【結 果】

#### 1. 接触率、骨面積率に及ぼす影響

##### 1) 埋入後1週

骨接触率において、M20ではM0、M5、M50に比較して有意に高い値を示し、M0の約2.4倍であった( $p < 0.05$ )。骨面積率において、すべての群間で統計的有意差はみられなかったがM20において若干の増加傾向がみられた。

##### 2) 埋入後2週

骨接触率において、M5、M20ではM0に比較して有意に高い値を示し、M20においてはM0の約1.6倍であった( $p < 0.05$ )。骨面積率において、M20、M

50ではM0に比較して有意に高い値を示し、M20においてM0の約1.3倍であった( $p < 0.05$ )。

#### 2. 蛍光ラベリング像の観察

1週では、テトラサイクリンにラベルされた新生骨が多いことから埋入直後に活発な骨の新生が起こっていたと推察された。

2週では、カルセインにラベルされた新生骨が多いことから、術後12日前後に活発な骨の新生が起こっていたと推察された。

#### 3. 塩基性フクシン・メチレンブルー重染色像の観察

##### 1) 埋入後1週

M20では、M0、M5、M50に比較し、フクシンに濃染された若干多くの新生骨がドリルホール内に存在しているが、いずれも新生骨梁は細く観察された。

##### 2) 埋入後2週

M0、M5、M50では、M0に比較し、フクシンに濃染された多くの新生骨がドリルホール内に充実している様相を呈していた。また埋入後1週の各群に比較し、新生骨梁の幅がより太く形成されているのが確認できた。

#### 4. 埋入後2週の各群ともに諸臓器(肝臓、腎臓、脾臓、睾丸)における病理組織学的変化はみられなかった。

#### 5. 埋入後1、2週の各群のなかで他群に比較し有意に高い値を示したM20についての力学的検討の目的でインプラント回転除去トルク値の計測を行った。

実験動物には日本白色ウサギ12羽を用いた。インプラント体、インプラント埋入部位、埋入方法、投与期間及び投与量は実験1に準じて行った。対照群にはM0を用いた。実験期間終了後、全身麻酔下にてトルクレンチを用いて計測した。M20ではM0に比較し、埋入後1週2週それぞれにおいて、1週では約1.5倍、2週では約1.4倍と有意に高い値を示した( $p < 0.01$ )。

### 【結論および考察】

1. 1、2週ともに、M0に比較し、M5、M20、M50ではドリルホール内の骨量が増加していることが確認できたが、本実験におけるメラトニンの最適投与量は20mg/kg/dayであることが示唆された。

2. 1週における、M20の骨接触率および回転除去トルク値が有意に高い値を示したことから、本実験において、メラトニンの腹腔内投与は、インプラント体埋入後インプラント周囲の骨形成を早期に促進する可能性が示唆された。

## 学位論文審査の要旨

歯科領域における欠損補綴に口腔インプラント法があるが、インプラント体の顎骨への固定期間を短縮することにより、上部構造体の早期装着、口腔機能の早期回復が可能となる。松果体からの分泌物であるメラトニンは、生体の日内リズムを司るホルモンとして注目されている他に様々な作用が報告されており、骨代謝との関係を示唆する報告もある。

本研究は、インプラント体埋入後、osseointegrationを獲得するまでの期間短縮化を目的としてメラトニン投与がウサギ大腿骨のインプラント体周囲の新生骨の形成に及ぼす影響について検討したところ、以下の結果を得た。

1. メラトニンのウサギへの1週間、2週間の腹腔内投与後、諸臓器重量の変化および病理組織学的変化はみられなかった。
2. 2週間投与群では対照群に比較してインプラント体周囲の活発な骨の新生が観察された。
3. メラトニン20mg/kg/dayの1週間投与における骨接触率は対照群に比較して有意に高い値を示した。また、20mg/kg/dayの2週間投与においては、骨接触率、骨面積率ともに、対照群に比較して有意に高い値を示した。
4. メラトニン20mg/kg/dayの1週間投与、2週間投与それぞれにおける、インプラント回転除去トルク値は、対照群に比較して有意に高い値を示した。

以上より、本実験におけるメラトニンの最適投与量は20mg/kg/dayであることが示唆された。また、メラトニン20mg/kg/dayの1週間投与における骨接触率および回転除去トルク値が有意に高い値を示したことから、本実験において、メラトニンの腹腔内投与は、インプラント体埋入後インプラント周囲の骨形成を早期に促進する可能性が示唆された。

氏名・(本籍)	木村和代(北海道)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	甲第105号
学位授与の日付	平成14年3月25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	パルス電磁場刺激の骨芽細胞および骨芽細胞前駆細胞への影響—無血清培養条件下での細胞外基質蛋白mRNA発現変化—
論文審査委員	主査 教授 坂口邦彦 副査 教授 賀来亨 副査 教授 田隈泰信

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

パルス電磁場刺激は、主として難治性骨折の治療などに臨床応用が試みられており、その有効性は一般に認められている。パルス電磁場刺激の骨形成促進機序を解明するために行われてきた培養細胞を用いた研究においては、いずれも培養時に細胞の増殖、分化に直接的に影響

を及ぼす血清含有条件下の結果であり、無血清でパルス電磁場の直接的な影響について検索した報告はみられない。パルス電磁場刺激を施す骨創傷部においては、局所への前駆的細胞の動員と分化を促す様々な成長因子や細胞外基質蛋白がパラクリンまたはオートクリンの複雑に働いている。それらの成長因子の代表的なものの一つにtransforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )がある。