

27年 2月 6日

学位論文審査並びに最終試験結果報告書

大学院歯学研究科長 殿

主査 古市保志
 副査 坂倉康則
 副査 齋藤隆史



今般 戸島洋和 にかかわる学位論文審査並びに最終試験を行い
 下記の結果を得たので報告する。

記

1. 学位論文題目

MTAセメントに配合されている
 酸化物粉末に対する細胞の反応

2. 論文要旨

別添

3. 学位論文審査の要旨

別添 (様式第12号)

4. 最終試験 (学力の確認) の要旨

別添 (様式第13号)

以上の結果

戸島洋和は博士 (歯学) の学位を授与する

資格のあるものと判定する。

学位論文審査の要旨

主 査 古市 保志
副 査 坂倉 康則
副 査 斎藤 隆史



氏 名 戸島 洋和

学位論文題目 MTA セメントに配合されている酸化物粉末に対する細胞の反応

歯内療法に用いられている MTA セメントは、ポルトランドセメント (PC) に類似した成分に X 線造影剤として Bi_2O_3 あるいは ZrO_2 などが添加された粉末である。MTA セメントは硬組織形成能に優れているが、水和反応の速度が遅く、硬化時間が長い。そこで本研究では、3 種類の酸化物粉末 (硬化前の PC 粉末、 Bi_2O_3 粉末および ZrO_2 粉末) のマクロファージ様細胞 (RAW264.7) と骨芽細胞様細胞 (MC3T3-E1) に及ぼす影響を調べ、その粒径と化学的性質との関係を調べることを目的とした。

実験には、平均粒径を約 $1\mu\text{m}$ と $13\mu\text{m}$ に調整した 3 種類の酸化物粉末を用いた。粉末から溶出するイオンの ICP 発光分光法による定量、粉末または粉末の浸漬液と共培養した細胞の代謝活性 (WST-8 アッセイ) と細胞の傷害性 (LDH 活性の測定) の評価ならびに細胞内で産生した活性酸素種 (ROS) の酸化力の測定を行った。また、細胞の形態と細胞内に取り込まれた粉末粒子は、SEM、TEM および STEM-EDX を用いて調べた。

3 種類の酸化物の緩衝液中 (pH7.4、pH4.7) での溶解性は、 ZrO_2 粉末 < Bi_2O_3 粉末 < PC 粉末の順に高かった。 Bi_2O_3 粉末は中性下では不溶であったが、弱酸性では Bi^{3+} の溶出量は増大した。粉末から溶出したイオンによる細胞外環境の変化は、細胞の形態や活性にほとんど影響しなかった。平均粒径約 $1\mu\text{m}$ の粒子の細胞毒性は、平均粒径約 $13\mu\text{m}$ の粒子と比較して高かった。TEM と STEM-EDX による細胞の観察と元素分析から、平均粒径約 $1\mu\text{m}$ の粉末と共培養した細胞内には、3 種類の粉末粒子が取り込まれていることを確認した。また、粉末の細胞毒性は MC3T3-E1 と比較して、貪食能がより高い RAW264.7 で強く発現していたことから、細胞活性の低下と細胞傷害率の上昇は、酸化物微粒子が細胞内に取り込まれて生じていることが分かった。酸化物の種類と細胞毒性の関係を調べたところ、PC 粉末と ZrO_2 粉末の細胞毒性は低かったが、 Bi_2O_3 粉末の細胞毒性は極めて高いことが分かった。また、 Bi_2O_3 粉末による細胞傷害は、細胞内に取り込まれた Bi_2O_3 粒子が細胞小器官内の弱酸性下で溶解し、溶出した Bi^{3+} が Bi^{5+} に酸化される過程で H_2O_2 や $\text{OH}\cdot$ などの ROS が生成され、それらの酸化ストレスによってネクローシス様の細胞破壊を起こす機序で生じた可能性が高いことが明らかとなった。以上の結果から、より安全性の高い MTA セメントを開発する場合には、X 線造影剤として Bi_2O_3 粉末よりも ZrO_2 粉末を添加した方がよいことが明らかとなった。

本研究を遂行するにあたって、その目的が明確であり、実験計画と実験方法が適切であると認められた。特に、酸化物粉末の粒径および化学反応性と細胞毒性との関係ならびに Bi_2O_3 粉末の細胞毒性発現の機序を明らかにした成果は高く評価できる。また、より安全性の高い MTA セメント開発の基盤となる知見が得られており、本研究は歯科医学および歯科臨床の進歩と発展に寄与するところが大きいと判断され、本論文は博士 (歯学) の学位を請求するのに十分値すると判定した。

最終試験（学力の確認）の要旨

主 査 古市 保志

印

副 査 坂倉 康則

印

副 査 斎藤 隆史

印

氏 名 戸島 洋和

論文発表会ならびに学位論文審査会において、学位論文「MTA セメントに配合されている酸化物粉末に対する細胞の反応」とその関連事項に関する試問ならびに審査を行ったところ、明確な説明と回答があった。また、歯科医学における基礎知識および外国語能力も十分であることが確認された。

以上の結果、博士（歯学）の学位を授与するに相当するものと判定する。