

細胞生物学の発展に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。

氏名・(本籍)	加々美 寛行 (北海道)
学位の種類	博士 (歯学)
学位記番号	甲 第54号
学位授与の日付	平成10年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 (課程博士)
学位論文題目	容量結合型電気刺激CCEFの口腔インプラントへの応用 薬剤併用による骨形成促進効果について
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 金子 昌幸

論文内容の要旨

【目的】

インプラント補綴において、補綴装置装着までの治療期間で最も多くの期間を占めるのがインプラント体と骨とがosseointegrationするまでの期間であり、上顎で約6ヶ月、下顎で約3ヶ月で治癒するといわれている。その期間を短くすることができれば、補綴装置を早期に装着でき、口腔機能を早く回復させることができる。それは、患者にとってQOLや歯科補綴学の面においても意義は大きいと思われる。

しかし、インプラントに対する基礎的、臨床的な研究が多く行われているものの、これらの治療期間の短縮に関する研究がほとんど見られないのが現状である。当講座では、これまでにosseointegrationの獲得を加速させるためにパルス電磁場刺激法の応用を考え、8時間/日の刺激に骨形成促進効果があることを証明した。

本研究の目的は電気刺激療法の一方法である容量結合型電気刺激法を応用し、骨形成促進効果を検討すること。さらに、骨形成の促進ならびに装置装着時間の短縮の可能性を調べるために、骨形成促進因子を増強させるという報告がある薬剤のプロスタグランジンE₁ (以下PGE₁)を併用して検討を行う。

【材料および方法】

直径3.2mm、骨内長10mmのTi-6Al-4V合金製京セラ社POIインプラントを、体重約2.5kgの雄日本白色ウサギ24羽の左右大腿骨遠心端内側に埋入した。容量結合型電気刺激装置(以下、CCEF)は、伊藤超短波社製のオステオトロンIIを用いた。本装置は一对の皮膚電極で創部を挟む様に装着することで、生体を一種の誘電体を用いたコンデンサーとみなして、非観血的に電流を体内に送り込むことにより電気刺激する装置である。インプラント埋入翌日から片側にのみCCEFによる電気刺激を行い実験側とした。対側は刺激をせずに対照(以下、対照群)とした。実験期間は、松本らの報告より骨の修復期に相当すると思われる2週間で行った。インプラント埋入後2週間でウサギを屠殺、灌流固定後通法に従い、研磨標本はPolyester樹脂にて包埋後、インプラントの埋入方向に対し垂直に試料を割断、作製した。

新生骨形成状態の評価は、塩基性フクシン・メチレンブルー重染色で組織学的観察、テトラサイクリン、カルセイン、アリザリンコンプレクソンを用いた三色蛍光ラベリングで経時的な骨形成過程の観察、Contact Microradiography (以下、CMR)で骨の分布の観察、CMR画像を用いたコンピューター画像解析により骨接触率、骨面積比率の計測、また埋入したインプラント体の骨に対

する骨固着力を力学的検討する目的で、トルクレチンを用いてインプラント回転除去トルク値の測定を行った。

実験1：CCEFの刺激時間の検討

通常の使用法によるCCEF刺激8時間/日の効果とその半分の刺激時間である4時間/日について骨形成促進効果を比較検討した。

実験2：CCEF4時間刺激とPGE₁併用による検討

1) PGE₁投与による骨形成促進効果の検討

インプラント埋入後、PGE₁をテルモ社製シリンジポンプを用いて家兎の後耳介静脈より静注投与（以下、PGE₁投与群）した。PGE₁は、小野薬品社製のPGE₁α・CD500μgを用いた。

2) CCEF4時間刺激とPGE₁の併用によるCCEF刺激時間の短縮化の検討。

1) での薬剤投与条件にてCCEF刺激とPGE₁の併用（以下、PGE₁併用群）を行った。

【結 果】

実験1

実験1は、8時間/日と4時間/日におけるCCEF刺激の効果を比較検討した。骨接触率、骨面積比率では、8時間/日、4時間/日も対照群に比べ有意に高い骨接触率、骨面積比率を認め、回転除去トルク値においても、8時間/日、4時間/日も対照群に比べ有意に高いトルク強度を認めた。骨接触率、骨面積比率、回転除去トルク値では、8時間/日が4時間/日より高い傾向を示したものの、両実験群の間には有意差は認められなかった。これにより、4時間/日の電気刺激でも十分に骨形成を促進させる可能性が示唆された（以下、CCEF刺激群）。

実験2

- 1) 骨接触率、骨面積比率、回転除去トルク値ともにPGE₁投与群は、対照群に比べ有意に高い値であった。
- 2) CCEF刺激時間の条件は、実験1で8時間/日と4時間/日に有意差が認められなかったため、4時間/日を採用した。骨接触率、骨面積比率では、PGE₁併用群は対照群、CCEF刺激群に対し有意に高い値を示した。回転除去トルク値は、対照群、CCEF刺激群、PGE₁投与

群に有意に高いトルク強度を認めた。

【考 察】

本実験で用いたPGE₁は、末梢血管の強力な拡張作用、血小板凝集阻害作用、赤血球変形能改善作用および好中球の活性酸素産生抑制作用などの働きを有し、それにより受傷部位の環境改善が行われ治癒能力を向上させると考えている。また、1980年以降からPGE₁の骨形成促進効果を報告したものが数多く見られ、その中でもPGE₁がBMP₁の作用を増強させる効果があるという最近の報告は注目すべきものと思われる。実験2の2)におけるPGE₁とCCEF刺激の併用の結果は、それぞれ単独に行ったものより、全ての測定値が有意に高く、CCEF刺激によって作られたBMPをPGE₁の効果で増強されたと考えられることもできるだろう。

また、本実験の評価法としてトルクレチンを用いてインプラント体の回転除去トルク値を測定したのは、これまでに行ってきた実験結果を力学的に裏付けるのに非常に有用であった。

【結 論】

実験1では、家兎大腿骨インプラント埋入モデルにおいて、同一個体で片方の大腿骨にCCEF刺激を2週間、8時間/日と4時間/日で行った結果、CCEF刺激を加えた側の大腿骨が対照とした対側に比較して、有意に骨形成を促進したことにより、CCEF刺激による骨形成促進効果が証明できた。

実験2では、最近骨形成促進作用の報告があるPGE₁に着目し、家兎大腿骨インプラント埋入モデルにPGE₁を静注にて投与した結果、対照群に対し有意に骨形成を促進したことから、PGE₁の骨形成促進効果が証明できた。

実験2の2)では、CCEF刺激にPGE₁を静注にて投与した結果、CCEF刺激単独ならびにPGE₁投与のみの効果よりも骨形成が有意に促進できた。この結果は、今後のさらなるCCEF刺激時間の短縮化を期待できることを示唆している。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

口腔インプラント埋入後に補綴装置を通常の治癒期間よりも早く装着できれば、口腔機能を早く回復させることができる。一般にインプラント体と骨とがosseointegrationするまでの期間は、上顎で約6ヶ月以上、下顎で約4ヶ月以上かけなければならないといわれている。

口腔インプラント埋入後、インプラント体と周囲の骨

とがosseointegrationをすみやかに獲得させ、その治癒期間を通常より短くて良好な治癒成績を得ることができれば、歯科領域における補綴法の一つとしての口腔インプラント法が、患者や術者にとってさらに身近なものとなり、高い頻度で行われるようになると考えられる。

そこで本研究は、家兎大腿骨にインプラント体を埋入

し、non-invasive法の一方法でもある容量結合型電気刺激法(CCEF)を大腿骨内の、インプラント体周囲に作用させ、骨形成促進効果により作られた骨を病理組織学的ならびに力学的に検索を行い、さらに、骨形成促進因子を増強させるという報告がある薬剤のプロスタグランジンE₁を併用して骨形成の促進ならびに装置装着時間の短縮の可能性を検討し、以下の結果を得た。

1. 家兎大腿骨インプラント埋入モデルにおいて、同一個体で実験側の大腿骨にCCEF刺激を2週間、1日8時間と1日4時間で行った結果、対照とした反対側に比較して、有意に骨形成を促進した。
2. 骨接触率、骨面積比率、回転除去トルク値では、CCEF刺激1日8時間が1日4時間より高い傾向を示したものの、両実験群の間に有意差は認められなかった。
3. 本実験の評価法に、トルクレンチを用いたインプラ

ント体の回転除去トルク値を測定したのは、これまでにやってきた実験結果を力学的に裏付けるのに非常に有用であった。

4. 最近、骨形成促進作用の報告があるPGE₁に着目し、家兎大腿骨インプラント埋入モデルにPGE₁を静脈注射にて投与した結果、対照群に対し有意に骨形成を促進した。

5. CCEF 4時間刺激と同時にPGE₁を静脈注射にて投与した結果、CCEF刺激単独ならびにPGE₁投与のみの効果よりも骨形成が有意に促進された。

以上よりCCEF刺激の口腔インプラント法への応用、およびCCEF刺激にPGE₁を併用することによるCCEF刺激装置装着時間、短縮化への可能性が示唆されたことにより本研究の成果は、博士(歯学)の学位を与えるにふさわしい内容である事を認める。

氏名・(本籍)	寺澤秀朗(北海道)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	甲第55号
学位授与の日付	平成10年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(課程博士)
学位論文題目	歯の喪失が中枢コリン作動性ニューロンに及ぼす影響 —高週齢ラットを用いた免疫組織化学的、生化学的検討—
論文審査委員	主査 教授 平井敏博 副査 教授 矢嶋俊彦 副査 助教授 太田勲

論文内容の要旨

[目 的]

咬合・咀嚼機能と全身の機能との関連が注目されている。特に、高齢者に関しては、咬合・咀嚼が全身の健康保持や寝たきりおよび痴呆の予防などのために重要な役割を果たしていること、また、咬合・咀嚼機能の低下が全身の病的老化を進行させる因子の一つとなり得る可能性があることなどが示唆されている。

咀嚼運動は、末梢の感覚受容器からの種々の情報が、脳神経と脊髄神経を通して大脳皮質咀嚼野などの上位中

枢や、「パターン・ジェネレーター」と呼ばれる咀嚼リズム発生器がある脳幹などの「中枢処理系」へ運び込まれて統合・制御され、体性あるいは自立性の遠心性情報として、筋をはじめとする「末梢効果器系」へフィードバックされることにより営まれている。したがって、咬合・咀嚼による慢性の中枢神経系への刺激は、大脳皮質をはじめとするニューロンへの「長期増強」となり、シナプス可塑性を促進する要因となること、さらには、咬合・咀嚼機能の低下に伴う求心性情報の障害が中枢神経系、特にコリン作動性ニューロンの機能低下をもたらすこと