


学位論文内容の要旨

受付番号	第 341 号	氏名	石澤 正晃 
論文題名 スタチンがラット頭蓋骨に設置したチタンキャップ内面の垂直的骨増大に及ぼす効果			
指導教員 高橋 慶壮 教授			

(論文内容の要旨 2,000 字以内)

サイトカインや成長因子を作用させて骨新生に関わるカスケード反応の活性化を図ることを目的とした「生物学的骨増大術」の有効性が検討されている。骨形成タンパク質 (bone morphogenetic proteins ; BMPs) は骨芽細胞分化促進因子であり、異所性骨新生作用を有するが、高価で投与部位で急速に分解するため組織停滞性が悪いことが指摘されており、BMP-2を徐放性に作用させる担体を用いた局所薬物配送システムを用いて局所的な骨増大効果が増強されることが報告されている。

スタチンは高脂血症治療薬として開発されたが、骨芽細胞のBMP-2発現を亢進して骨形成を促進することが報告されて以来、骨形成促進薬としての効果が注目されている。しかし、スタチンを局所投与すると骨形成の促進だけでなく炎症反応も惹起するため、低侵襲で効果的な投与方法が検討されている。しかし、スタチンを長期的に徐放させた際の骨新生効果は報告されておらず、スタチンを局所で長期間作用させることが出来ればより低濃度でも骨新生効果が期待できるため、スタチンと徐放性担体の組合せた際の骨新生効果を検討する必要がある。

コラーゲンを変性させたゼラチンは生体内分解性ポリマーとして多用されており、長い臨床経験から安全性が証明されている。MedGel®は京都大学再生医科学研究所、田畑泰彦教授の研究に基づいて開発されたゼラチンベースの生理活性物質の徐放用ハイドロゲルである。

本研究では、ラット頭蓋骨上の垂直的GBRモデルにおいて、2種類のスタチン (simvastatin, pravastatin) あるいはBMP-2をMedGel®に含有させてチタンキャップ内に添入し徐放性に作用させた際の骨新生効果について組織学的、組織定量学および免疫組織学的に解析することを目的とした。

30匹の10週齢の雄Sprague-Dawley ラットを実験に供した。全身および局所麻酔下でラット頭頂部に皮膚骨膜弁を作製し、頭蓋骨を露出し、5mm径の溝を頭蓋の左右側に1つずつトレフィンバーで形成した。チタンキャップは外形φ5.5mm、内径φ5.0mmで肉厚が厚さ0.25mmのものを使用した。徐放性担体にはMedgel®を使用し、simvastatinとpravastatinを0.5 mg、BMP-2を0.5μg添加して実験に供した。① BMP-2+Medgel®, ② simvastatin+Medgel®, ③pravastatin+Medgel®を添入した3実験群と④Medgel®のみ

添入群（陰性対照）の4群から無作為に2つのキャップを設置して、骨膜縫合と皮膚縫合を行った。8週間後にラットを安楽死させて組織標本を作製した。破骨細胞の存在を確認するために酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ染色（以下TRAP染色）を行った。PCNAおよびED1陽性細胞を免疫組織化学的染色法で検出した。キャップに新生された新生骨量をイメージ解析ソフト（WinRoof, 三谷商事, 福井）を用いて定量した。

BMP-2添加群では最も新生骨量が多く、新生骨中に骨細胞が観察された。新生骨周辺に破骨細胞が観察された。BMP-2添加群で新生骨量が最も高かった($p < 0.05$)。BMP-2添加群では他群と比較して骨髄組織の割合が高い傾向にあった。simvastatinあるいはpravastatin添加群の骨新生量は陰性対照のそれと有意差はなかった。高倍率の観察から、骨芽細胞様細胞および骨細胞を認めたが、骨髄中にTRAP弱陽性の単核細胞を、新生骨周囲にTRAP強陽性の多核細胞を認めた。骨髄と新生骨の境界にはED1陽性の多核細胞が観察された。骨髄中および線維性組織中に単核のPCNA陽性細胞を認めた。

ラット頭蓋冠上にチタンキャップを設置した骨増大モデルにおいてスタチンはBMP-2と比較して有意な骨増大効果を示さなかった。骨髄で活発に細胞増殖する細胞の中ED1陽性多核細胞由来の破骨細胞によって高回転型の骨代謝が起きている可能性が考えられた。