

# 論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	鳥井 康義
論文審査 委員氏名	主査 後藤 滋巳 副査 前田 初彦 福田 理 宮澤 健		
論文題名	骨折治療における軟骨内骨化にビスホスホネ ート製剤が与える影響		

インターネットの利用による公表用

矯正治療に大きく関わる骨の成長発育の様式は、膜性骨化と軟骨内骨化に分類されている。特に、下顎骨の成長には成長軟骨板における軟骨内骨化が必須と言われている。その他、同様に軟骨内骨化が短時間に起こるものとして、骨折治癒の過程が報告されている。

現在、骨粗鬆症の骨折予防のために、ビスホスホネート製剤が第一選択薬として頻用されている。ビスホスホネート(以下BP)は、骨破壊性骨吸収に対する強い吸収抑制効果のため、増加した破骨細胞活性を有する代謝性骨疾患の治療や予防のために広く用いられている。これまでに骨代謝疾患(骨粗鬆症)動物に対し、骨折前からBPが投与された状況下で、BPが骨折後の骨癒合に影響を与えるか否かの研究については、様々な報告がなされている。しかし、骨折直後からのBP投与が骨癒合を促進するのか遅延するのかを検索した研究はあまりなされておらず、骨折に対するBP投与が骨折の治癒の促進に有効であるとする確固たるエビデンスがこれまでに得られていない。

そこで本研究では、骨折治癒を軟骨内骨化のモデルとして、マウス脛骨を骨折後、BPの一種であるアレンドロネートを投与し、骨折の治癒過程における軟骨内骨化に対するBPの効果を検討している。そして、骨折予防薬としてのみではなく、BPが骨折治療薬として応用できるのではないかという仮説を立て、検討している。

具体的には、生後8週齢の雄性マウス (C57BL/6J) を用い、control群として生理食塩水を連続投与する群(以下control群)とBPを連続投与する群(以下BP群)の2群に対し、マウス脛骨に実験的閉鎖性横骨折を作製した。まず、マウス後足の膝下部分を剃毛し、膝関節外側面に縦切開を加えた。つぎに脛骨上端部をスチールバーにて露髄させ、 $\beta$ -Tiワイヤーを脛骨骨髓内に髓内釘として刺入し、傷面を閉鎖した。その後、スリージョープライヤーを用いて脛骨中央部を骨折させた。骨折直後より1日に1回の割合でアレンドロネート(1.25mg/kg of weight)を腹腔内投与した。処置後10日目、21日目に屠殺し、脛骨を大腿部ごと採取し、骨形態的变化、組織学的変化について検討している。

結果を以下に示す。

- 1) 骨形成パラメーターと骨吸収パラメーターはBP群がcontrol群に比べ、ともに減少した。
- 2) 軟X線写真を用いた骨折治癒スコア評価より、21日目でBP群はcontrol群と比べてスコアが低い値となった。
- 3) 軟X線写真を用いた仮骨面積の評価において、10日目、21日目の両日ともにBP群はcontrol群に比べ有意に仮骨面積が大きかった。また、BP群は、10日目と比較して21日目においてもその大きさを維持し、縮小傾向は認められなかった。

4) CTによる仮骨石灰化度の評価において、10日目でcontrol群と比較し、BP群は有意に石灰化度が高かったが、21日目では有意な差が認められなかった。

5) 組織学的所見より、BP群において軟骨の残存が確認され、軟骨内骨化の遅延を示唆する所見が確認された。

以上の結果より、骨折後のアレンドロネート投与は、仮骨が大きく形成されるが、骨折線は残存し、組織学的には長期間にわたり軟骨の吸収が阻害され、骨折治癒における軟骨内骨化を遅延させる可能性が示唆されている。

現在、骨粗鬆症など骨代謝疾患がある場合において、骨折予防のためにBPは頻用されている。しかし、発生頻度は低いが、これらの副作用として顎骨壊死との関連が指摘されており、長期間にわたるBP服用に関し注意が必要といわれている。さらに今回の結果では、骨折直後からのBP投与は軟骨内骨化を遅延し、骨折の治癒所見の遅延が認められたことから、骨折治癒過程におけるBPの投与は細心の注意が必要であると示唆している。

本研究は、骨代謝の制御機構に関する基礎的情報を提供しているだけでなく、薬剤による骨折治療の可能性について重要な情報を提供しており、歯科矯正学のみならず関連諸学科に寄与するところが大きい。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。