

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	藤田 将典
論文審査 委員氏名	主査 中田 和彦 副査 千田 彰 本田 雅規		
論文題名	イヌ感染根管モデルにおける 超音波ナノバブル薬剤導入法を用いた 根管内無菌化と歯髄再生		

インターネットの利用による公表用

近年、イヌ前歯を抜髄後に無貼薬の状態の数週間経過した根管内に、コラーゲンを足場として、自己由来歯髄幹細胞と遊走因子を移植することによって、歯髄が再生されることが明らかになった。

また、申請者らはこれまでに感染根管における歯髄再生について検討するため、イヌ抜髄根管を開放状態にして数週間放置し、口腔内細菌による感染根管を作製した。この感染根管に対し、根管洗浄以外の処置を行わず、自己由来歯髄幹細胞を遊走因子とともに移植しても歯髄組織の再生はみられなかった。一方、FC貼薬1週間後、上記と同様に歯髄幹細胞を移植すると歯髄組織が再生されたが、その再生歯髄には多くの炎症性細胞の浸潤を伴っていた。

したがって、感染根管に対して、移植した歯髄幹細胞による免疫調整能のみでは歯髄再生は起こらず、生体に為害性の少ない状態での根管内の無菌化が必須であるといえる。

しかし、通法の感染根管処置のみによる根管の完全な無菌化は非常に困難である。申請者らは、超音波とナノバブルを併用して、薬剤を象牙細管内に深く浸透させる超音波ナノバブル薬剤導入法を開発し、根管内を短時間に無菌化できる可能性を明らかにした。

本研究では安全性が向上した改良ナノバブルを用いて、前回と同等の薬剤浸透性を有することを確認した後、*in vivo* においてイヌ感染根管モデルの無菌化を検討した。そして、超音波ナノバブル薬剤導入法を用いて無菌

化した感染根管に、自家の歯髄幹細胞を移植した場合の歯髄再生について検討し、以下の知見を得ている。

1. ナノバブルに超音波を照射しその崩壊の程度を観察した結果、5%および10%に希釈したナノバブルにおいては、32Vおよび60Vではともに約95%の崩壊率であったとしている。また、ナノバブルにテトラサイクリンを添加した薬液をイヌ抜去歯の根管内に注入し、超音波を照射した結果、ナノバブルのみを使用した群では、薬剤が約750 μm の深部まで浸透していたが、ナノバブルと超音波併用群では、約1,000 μm まで浸透していた。最も薬剤の浸透が良好だった条件は、ナノバブル濃度が10%で、かつ超音波の電圧が32Vのときで、約1,200 μm まで浸透したことを確認している。これらの結果より、改良ナノバブルの薬剤導入法の最適条件は、ナノバブル濃度10%、電圧32V、周波数1.12 MHz、出力周期18.8 Hz、照射時間率50%、照射時間120秒であるとしている。

2. イヌ前歯を通法に従い#60まで根管拡大形成を行い、開放状態で14日間放置した結果、エックス線検査において根尖部に透過像が認められた。また、HE染色像においては、根尖部歯周組織の破壊がみられ、炎症性細胞の浸潤がみられ、さらに細菌培養検査において陽性であったことから、感染根管モデルが作製できたことを確認した。その後、前記1の最適条件にて超音波ナノバブル薬剤導入法を1週間おきに同様の操作を4回目まで行った結果、1回目の適用前の細菌数は 10^7 cfu/mlであったが、2回目の適用

前には 10^3 cfu/ml に減少し、3 回目の適用前には 10 cfu/ml にまで減少し、4 回目以降の適用前の細菌数は検出限界以下に達したことから、超音波ナノバブル薬剤導入法は、感染根管の無菌化に有効であることを示唆している。

3. 前記 2 のイヌ上顎犬歯の抜歯を行った後、歯髄組織より歯髄細胞を採取して培養し、膜遊走分取法にて歯髄幹細胞を分取した。作製した感染根管を超音波ナノバブル導入法にて無菌化した後、根管内に歯髄幹細胞を遊走因子とともに移植すると、2 週間後には歯髄組織の再生および根尖部歯周組織の治癒がみられ、炎症性細胞浸潤や内部吸収はほとんど認められなかった。象牙質壁には象牙細管に突起を伸長させた象牙芽細胞様細胞がみられ、象牙芽細胞のマーカーの発現が認められ、また再生歯髄組織内には、神経細胞突起伸長および血管新生が認められた。一方、根管貼薬のみの場合には、歯髄組織の再生は認められなかった。これらの結果より、感染根管内で歯髄再生を成功させるには、超音波ナノバブル薬剤導入法により根管が無菌化・無毒化され、根尖部歯周組織の炎症が消退することが重要であると考察している。

このように申請者は、独創的な超音波ナノバブル薬剤導入法を用いて、感染根管の無菌化とその歯髄再生が可能であることを明らかにしていることから、本研究の成果について高く評価でき、その波及効果についても大いに期待できる。

以上のことから、本研究は、感染根管における歯髄再生および根尖性歯

(論文審査の要旨)

No. 4

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

周炎の治療に関する新たな知見を与えるものであり、歯内治療学のみならず、歯科保存学、口腔解剖学ならびに関連諸学科に寄与するところが大きいと考えられ、博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。

平成28年1月27日