



Title	The effects of CNHs absorbed simvastatin on bone regeneration [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	山内, 貴紀子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第11251号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56147
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Akiko_Yamauchi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 山内貴紀子

審査担当者 主査 教授 横山 敦郎
副査 教授 網塚 憲生
副査 教授 土門 卓文
副査 准教授 飯塚 正

学 位 論 文 題 名

The effects of CNHs absorbed simvastatin on bone regeneration
(シンバスタチン担持カーボンナノホーンが骨形成に与える影響)

審査は、主査、副査が一堂に会し、論文提出者が論文内容の要旨を説明しながら、その内容について審査担当者が口頭試問を行った。以下に提出論文の要旨と審査の内容を述べる。

論文要旨

カーボンナノホーン (CNHs) はカーボンナノ物質の一種であり、ドラッグデリバリーシステム (DDS) のキャリアとして研究が進められている。申請者らは CNHs の骨組織適合性と DDS のキャリアとしての可能性に着目し、局所投与において骨形成促進作用を有するシンバスタチンを CNHs に担持し、GBR 法に応用することを考案した。本研究の目的は、ラット頭蓋骨骨欠損部修復過程に及ぼすシンバスタチン担持 CNHs の影響と CNHs の体内動態を明らかにすることである。

CNHs分散液を吸引濾過によりPTFE 膜に固着し、CNHs/PTFEを作製した。CNHs分散液にシンバスタチンを溶解後、同様にシンバスタチンをCNHに担持させたS-CNHs/PTFEを作製し、SEMおよびTEMで観察するとともにTGA法にて担持したシンバスタチン量を測定した。また、PBSに浸漬させたS-CNHs/PTFEからのシンバスタチン溶出量を測定した。Gd₂O₃を内包したCNHsも同様にPTFE膜に固着した (Gd-CNHs/PTFE)。ラット頭蓋骨に直径7mmの骨欠損を形成し、CNHs/PTFEで被覆した群 (NH群)、S-CNHs/PTFEで被覆した群 (S-NH群)、未処置で縫合のみ行った群 (C群) に分類した。術後2 週および 8 週で試料を摘出し各種検索を行った。また、骨欠損部をGd-CNHs/PTFEで被覆、6 か月で臓器を摘出し誘導プラズマ発光分析法にてGd₂O₃量を測定することによりCNHs量を計測した。

SEM観察ではCNHs/PTFEとS-CNHs/PTFEに差は認められなかった。TEM

観察にてCNHsにシンバスタチンが担持されていること、TGA法によりCNHs1mgあたりシンバスタチン担持量は0.174mgであることが確認された。CNHsに担持させたシンバスタチンはPBS中で4週間まで徐放された。動物埋入実験において、術後2週では未成熟な新生骨が観察され、NH群とS-NH群のCNHsの一部は貪食細胞に貪食されていた。術後8週ではS-NH群において多くの新生骨が認められ、TRAP陽性細胞が膜に沿って観察された。新生骨量は、術後2週ではNH群とS-NH群に有意差が認められず、8週ではS-NH群が有意に多かったことから、徐放されたシンバスタチンがS-NH群の骨形成を促進したことが推察された。シンバスタチンがPBS中でCNHsから長期間持続的に溶出したこと、また、破骨細胞様細胞やマクロファージなどにCNHsが貪食され、貪食されたCNHsの一部に構造変化を示唆する所見が認められたことから、生体内におけるシンバスタチンの徐放には、溶出と細胞の貪食が関与する可能性が示唆された。またGd₂O₃は膜を含めた頭頂骨以外で検出されなかった。

以上より、CNHsはシンバスタチンのDDSキャリアとして有効であり、シンバスタチン担持CNHsは骨形成を促進することが明らかとなった。また局所投与したCNHsは他臓器への移行が認められなかったことからGBR法への応用の可能性が示された。

審査の要旨

審査における各委員からの主な質問は以下の通りであった。

1. シンバスタチンの溶出量の測定方法について
2. 動物実験方法について（形成した骨欠損部の大きさの修復について）
3. シンバスタチンを担持させたCNHsのTEM像について
4. TRAPの染色方法について
5. 初期の炎症におけるシンバスタチンの影響について
6. 8週後に観察されたTRAP陽性細胞と破骨細胞について
7. CNHsの行方について

これらの質問に対して、学位申請者から明快な説明と回答が得られたとともに、今後の研究に対する展望が示された。

学位申請者は、本研究において、CNHsは、シンバスタチンのDDSキャリアとして有効であり、シンバスタチンを担持させたCNHsは、骨欠損部における骨形成を促進すること、また局所応用においてCNHsは他の臓器へ移行することがないことを明らかにした。この研究成果は、CNHsの生体材料への応用に関する新たな可能性を示すものであり、その内容は高く評価された。よって学位申請者は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。