



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	1壁性骨欠損における歯根象牙質表面へのBMP-2塗布による歯周組織再生効果
Author(s)	加藤, 昭人; 宮治, 裕史; 菅谷, 勉 他
Citation	Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (Journal of the Japanese Society of Periodontology), 49(4), 296-304 https://doi.org/10.2329/period.49.296
Issue Date	2007-12-28
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59126
Type	journal article
File Information	Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi_49(4).pdf



原 著

1 壁性骨欠損における歯根象牙質表面への
BMP-2 塗布による歯周組織再生効果

加藤 昭 人 宮 治 裕 史 菅 谷 勉 川 浪 雅 光

北海道大学大学院歯学研究科口腔健康科学講座歯周・歯内療法学教室
(受付日：2007 年 8 月 9 日 受理日：2007 年 9 月 3 日)Effect of BMP-2 application to root dentin surface on periodontal
regeneration in 1-wall infrabony defects

Akihito Kato, Hirofumi Miyaji, Tsutomu Sugaya and Masamitsu Kawanami

Department of Periodontology and Endodontology, Division of Oral Health Science,
Hokkaido University Graduate School of Dental Medicine
(Received : August 9, 2007 Accepted : September 3, 2007)

Abstract : This study evaluated periodontal regeneration after the application of BMP-2 to root dentin surface in 1-wall infrabony defects.

The mandibular first and third premolars in seven beagle dogs were extracted prior to experimental surgery. Eight weeks after the extraction, the periosteum was removed from the alveolar bone following the retraction of a partial thickness of the muco-gingival flap. Subsequently, 1-wall infrabony defects (5 mm in height, 3 mm in width) were surgically created in the mesial and distal sides of the mandibular second premolars, and in the mesial sides of the mandibular fourth premolars. Then, the periodontal ligament and the cementum on the exposed root surface were thoroughly removed. The denuded root surface was demineralized with 24% EDTA for 3 minutes. In the BMP group, BMP-2 solution (1000 $\mu\text{g}/\text{m}\ell$) was applied to the root surface, and the flap was repositioned. BMP-2 was not applied in the control group. Histological and histometrical analyses were performed at four and eight weeks after surgery.

At eight weeks, new bone formation, new cementum formation and ankylosis were significantly greater in the BMP group than in the control group ($p < 0.01$). The down-growth of the junctional epithelium in the BMP group was significantly smaller than that in the control group ($p < 0.05$).

These findings suggest that periodontal regeneration was enhanced by the application of BMP-2 to the root dentin surface in 1-wall infrabony defects.

Nihon Shishubyo Gakkai Kaishi (J Jpn Periodontol) 49 : 296-304, 2007.

Key words : BMP-2, periodontal regeneration, 1-wall infrabony defects

連絡先：加藤昭人

〒060-8586 北海道札幌市北区北13条西7丁目

北海道大学大学院歯学研究科口腔健康科学講座歯周・歯内療法学教室

Akihito Kato

Department of Periodontology and Endodontology, Division of Oral Health Science, Hokkaido University Graduate School of Dental Medicine

Nishi 7 Kita 13 Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060-8586, Japan

E-mail : akito@den.hokudai.ac.jp

要旨：本研究の目的は、1 壁性骨欠損における歯根象牙質表面への BMP-2 の塗布が、歯周組織再生に及ぼす効果を評価することである。

実験動物にはビーグル犬 7 頭を使用した。先に下顎第一前臼歯と第三前臼歯の抜歯を行い、8 週後に下顎第二前臼歯近心根と遠心根、および第四前臼歯近心根の歯肉歯槽粘膜を部分層弁剥離して骨膜を除去し、高さ 5mm、近遠心幅 3mm の 1 壁性骨欠損を作製した。露出した根面の歯根膜とセメント質を除去して、根面を 24%EDTA で 3 分間脱灰後、BMP 群では BMP-2 (1000 μ g/ml) を根面に塗布し、未塗布群では BMP-2 を塗布せずに歯肉歯槽粘膜弁を復位縫合した。観察期間は 4 週および 8 週とし、病理組織学的観察と組織学的計測を行った。

その結果、8 週において歯槽骨新生率は、未塗布群 $32.2 \pm 15.1\%$ 、BMP 群 $70.0 \pm 12.9\%$ 、セメント質新生率は、未塗布群 $13.4 \pm 10.6\%$ 、BMP 群 $45.4 \pm 10.0\%$ 、骨性癒着率は、未塗布群 0%、BMP 群 $13.1 \pm 10.0\%$ で、いずれも BMP 群は有意に大きかった ($p < 0.01$)。接合上皮深部増殖率は、未塗布群 $8.4 \pm 10.0\%$ 、BMP 群 $1.3 \pm 3.1\%$ で、BMP 群は有意に小さかった ($p < 0.05$)。

以上の結果から、1 壁性骨欠損において BMP-2 を根面に塗布することは、歯周組織再生に有効であることが示唆された。

キーワード：BMP-2、歯周組織再生、1 壁性骨欠損

緒 言

現在、GTR 法^{1,2)}やエムドゲイン^{3,4)}を用いた歯周組織再生療法が臨床応用されている。しかし、多くの歯周病にみられる 1 壁性骨欠損や水平性骨欠損など欠損が大きい場合では、十分な組織再生効果が得られていない⁵⁾。この理由の一つとして、硬組織形成能を有する歯根膜や歯槽骨などの組織が病変部周囲では減少しており、歯周組織再生療法を応用しても既存の歯根膜組織からの細胞の供給が十分ではなく、歯肉結合組織などの硬組織形成能の低い組織が根面に増殖しやすいことが考えられる。そこで、根面に増殖した組織の硬組織形成能を高めることができれば、歯周組織を再生するのに有効な方法となる可能性がある。

Zaman ら⁶⁾は歯根象牙質表面を EDTA で脱灰後に bone morphogenetic protein-2 (以下 BMP-2) や platelet derived growth factor-BB で処理すると、付着した細胞の増殖能や石灰化能が影響を受けることを明らかにした。また、宮治ら⁷⁾は BMP-2 で象牙質表面を処理した後に石灰化能の低い歯肉線維芽細胞を付着させると、細胞の石灰化能が大きく上昇することを報告している。さらに Miyaji⁸⁾らは、BMP-2 を塗布した象牙質片をラット口蓋結合組織内に移植すると、象牙質表面にセメント質様硬組織が形成されたことを報告している。これらの報告は、BMP-2 を根面に塗布する方法により、根面に硬組織形成能が低い歯肉結合組織が増殖してもセメント質が再生できる可能性を示唆している。

さらに、イヌの前臼歯に裂開状骨欠損を作製し、根面に BMP-2 を塗布して歯周組織再生に対する効果を

検討した伊部ら⁹⁾、石塚ら¹⁰⁾の報告では、接合上皮の深部増殖が抑制され、根面にセメント質様硬組織が形成されただけでなく、同時に歯根膜や歯槽骨の再生も高められており、BMP-2 を根面に塗布する方法が、歯周組織再生を促進する可能性があると報告されている。

根面に BMP-2 を塗布する方法を、より大きな歯周組織欠損形態に応用して再生効果を評価することは、臨床応用に向けて重要であると考えられる。そこで本研究では、再生が困難な欠損形態であると報告⁵⁾されている 1 壁性骨欠損において、歯根象牙質表面に BMP-2 を塗布する方法を応用し、歯周組織再生に対する効果を病理組織学的に評価した。

材料と方法

1. 実験動物と被験部位

実験動物としてビーグル犬 (雌、体重 9-10kg、12-16ヵ月齢) 7 頭を使用した。被験部位は下顎両側第二前臼歯近心根の近心側、遠心根の遠心側、および第四前臼歯近心根の近心側とし、合計 42 部位とした。なお本実験は、北海道大学医学研究科動物実験委員会の承認を得て、北海道大学医学研究科動物実験に関する指針に従って行った。

2. 手術方法

前準備として、塩酸メデトミジン (0.1ml/kg、ドミツール[®]、明治製菓株式会社、東京) と塩酸ケタミン (0.1ml/kg、ケタラール[®]筋注用 500mg、三共株式会社、東京) による全身麻酔とエピネフリン含有 2% 塩酸リドカイン (歯科用キシロカイン[®]カートリッジ、デンツプライ三金株式会社、東京) による局所麻酔を

併用して、下顎第一前臼歯と第三前臼歯の抜歯を行った。抜歯後7週より全身麻酔下でスケーリングとブラッシングによる機械的清掃と、0.2%グルクロン酸クロルヘキシジンによる化学的清掃を行い、臨床的に健康な歯周組織を確立した(図1a)。

抜歯後8週に全身麻酔および局所麻酔下にて骨欠損作製を行った。手術野の清掃と消毒の後、下顎第二、第四前臼歯の頬側および舌側の歯肉歯槽粘膜を部分層弁で剥離し、骨面から骨膜を含む軟組織を除去した後、1壁性骨欠損を作製した。骨欠損の大きさは、セメントエナメル境から高さが5mm、根面から骨壁までの近遠心幅が骨欠損底部で3mmとなるようにし、歯根の頬、舌側は歯根中央部まで露出させた。露出した根面のルートプレーニングを行って歯根膜とセメント質を除去し歯根象牙質を露出させ、露出歯根の最根尖側とセメントエナメル境に1/4ラウンドバーでノッチを付与した(図1b)。

次に24% EDTAを用いて歯根象牙質の脱灰処理を3分間行った後、生理食塩水で根面を洗浄し、BMP群では、リコンビナントヒトBMP-2(1000 μ g/ml, アステラス製薬株式会社, 東京)をシリコンコーティング処理したスポンジに含浸させて歯根象牙質の全表面に塗布し、歯肉歯槽粘膜弁を復位縫合した。未塗布群では、脱灰処理後BMP-2の塗布を行わずに歯肉歯槽粘膜弁を復位縫合した(図1c)。

手術後3日間アンピシリンナトリウム(300mg/kg, 注射用ピクシリン®, 明治製薬株式会社, 東京)を1日1回投与し、術後7日目に抜糸を行った。その後、1週間に2回の割合でブラッシングによる機械的清掃と0.2%グルクロン酸クロルヘキシジンによる化学的清掃を行い、必要に応じてスケーリングを行った。

3. 病理組織学的観察と組織学的計測

4週および8週の観察期間終了時に全身麻酔下にて、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で灌流固定を行い、観察部位を摘出してホルマリン浸漬固定を1週間行った。次に10%ギ酸クエン酸ナトリウム溶液で8週間脱灰してパラフィン包埋し、厚さ約6 μ mの近遠心的縦断連続切片を作製した。その後ヘマトキシリン・エオジン重染色を行い、光学顕微鏡を用いて病理組織学的観察を行うとともに組織学的計測を行った。組織学的計測では各部位の歯根中央部の切片と中央部から頬舌方向にそれぞれ180 μ m離れた切片の計3枚を選択して計測を行い、以下の項目について算出し、平均値を各被験部位の代表値とした(図2)。

1) 欠損の高さ

歯冠側ノッチと根尖側ノッチの外側端間距離(DH)を計測。

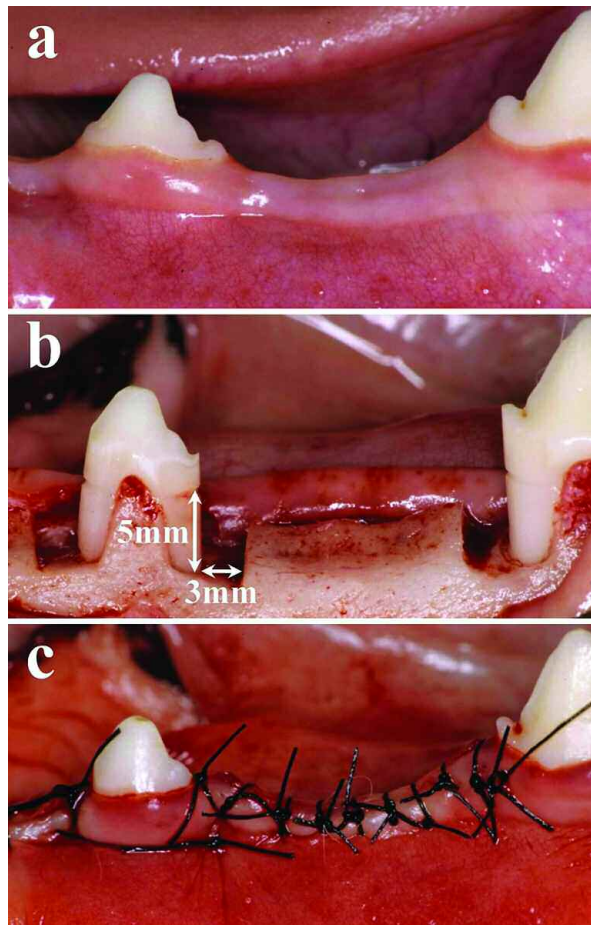


図1 被験部位の口腔内写真

a) 術前 b) 1壁性骨欠損作製時 c) 縫合時

2) 歯槽骨新生率

新生骨最歯冠側端から根尖側ノッチの外側端までの距離(NB)を計測し、次式から算出。

$$NB \div DH \times 100 = \text{歯槽骨新生率}(\%)$$

3) セメント質新生率

既存のセメント質と連続した新生セメント質および連続しないセメント質様硬組織の根面上の長さの総和(NC)を計測し、次式から算出。

$$NC \div DH \times 100 = \text{セメント質新生率}(\%)$$

4) 接合上皮深部増殖率

歯冠側ノッチの外側端から接合上皮最根尖側端までの距離(JE)を計測し、次式から算出。

$$JE \div DH \times 100 = \text{接合上皮深部増殖率}(\%)$$

5) 骨性癒着率

根面と骨が癒着している部分の根面上の長さの総和(AK)を計測し、次式から算出。

$$AK \div DH \times 100 = \text{骨性癒着率}(\%)$$

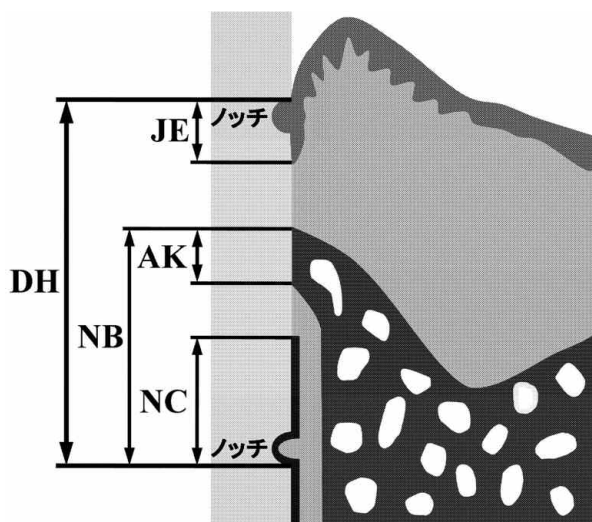


図2 組織学的計測項目

DH: 欠損の高さ

NB: 新生歯槽骨

NC: 新生セメント質ならびにセメント質様硬組織

JE: 接合上皮深部増殖

AK: 骨性癒着

4. 統計学的分析

各被験部位の代表値から未塗布群 4 週, 8 週および BMP 群 4 週, 8 週の項目別の平均値と標準偏差を求め, Mann-Whitney の U 検定を用いて統計学的分析を行った。

結 果

1. 臨床的観察結果

骨欠損作製時に露髄した未塗布群の 1 部位, BMP 群の 2 部位を被験部位より除外し, 未塗布群 4 週 9 部位, 8 週 11 部位, および BMP 群 4 週 9 部位, 8 週 10 部位の観察を行った。術後 1-2 週はすべての観察部位でわずかな歯肉の発赤, 腫脹が認められたが, その後観察期間終了まで炎症所見は認められなかった。また, 歯肉退縮が未塗布群 4 週の 5 部位, BMP 群 4 週の 1 部位, 未塗布群 8 週の 2 部位に認められたが, BMP 群 8 週では歯肉退縮は認められなかった。

2. 病理組織学的観察結果

1) 未塗布群 4 週

骨欠損部の大部分は結合組織によって満たされており, 新生骨と新生セメント質が既存の歯槽骨とセメント質に連続して, ごくわずかに根尖側ノッチ付近に形成されているのが観察された。新生骨は細い梁状骨であり, 周辺に骨芽細胞様細胞が観察された。根面の大

部分は線維芽細胞様細胞を主体とする新生結合組織で被覆されており, 接合上皮の深部増殖は歯冠側ノッチを越えていたものが多かった。(図 3a)

2) BMP 群 4 週

新生骨が骨欠損の半分程度まで形成され, 歯冠側では根面に沿った形態の新生骨が観察された (図 3b)。新生骨は幼弱な線維骨であり, 骨梁間には血管の豊富な骨髄形成が認められ, 新生骨周辺に骨芽細胞様細胞が観察された。また, 既存のセメント質と連続した新生セメント質の形成が根面に認められ, セメント質の一部にはセメント細胞様細胞の埋入が観察された (図 3c)。新生骨と新生セメント質の間には, 細胞と線維の密度が低い疎な結合組織が多くの部分で観察されたが, 根尖側ノッチ付近では新生骨, 新生セメント質へのシャープな線維の封入を伴う歯根膜様組織が観察された。歯冠側の根面には, 線維芽細胞様細胞や新生血管を多く含む結合組織が付着しており, 接合上皮の深部増殖は少なかった。また, 歯冠側に既存のセメント質とは連続しないセメント質様硬組織が 1 例に認められた (図 3d)。骨性癒着は主に骨頂部で観察され 6 例に認められた。また, 根面の一部に吸収窩と破歯細胞様細胞が観察された。

3) 未塗布群 8 週

骨欠損底部に新生骨の形成が観察され, 未塗布群 4 週と比べて骨は緻密化していた。根尖側ノッチ付近の新生骨と新生セメント質の間には, 一部に歯根膜様組織が観察された。骨頂より歯冠側の根面は結合組織に被覆されており, 歯冠側ノッチ付近では接合上皮の深部増殖を認めた。(図 4a)

4) BMP 群 8 週

骨欠損部に新生骨が形成され, 歯冠側では根面に沿った薄い骨が歯冠側ノッチ付近まで形成されていた (図 4b)。また, BMP 群 4 週と比較すると骨髄腔の縮小, 骨梁の緻密化が認められ, 新生骨周囲の骨芽細胞様細胞は減少していた (図 4c)。新生セメント質の多くは既存のセメント質と連続して形成されており, BMP 群 4 週と比較して厚さが増大していた。また, 歯冠側に既存のセメント質とは連続しないセメント質様硬組織が 2 例に認められた。接合上皮の深部増殖は少なく, 骨性癒着は BMP 群 4 週と同様に主に骨頂部で観察され, 9 例に認められた (図 4d)。根面の吸収窩には破歯細胞様細胞が観察された。

3. 組織学的計測結果

1) 欠損の高さ

歯冠側ノッチと根尖側ノッチの外側端間距離は, 未塗布群と BMP 群間において 4 週, 8 週ともに有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。

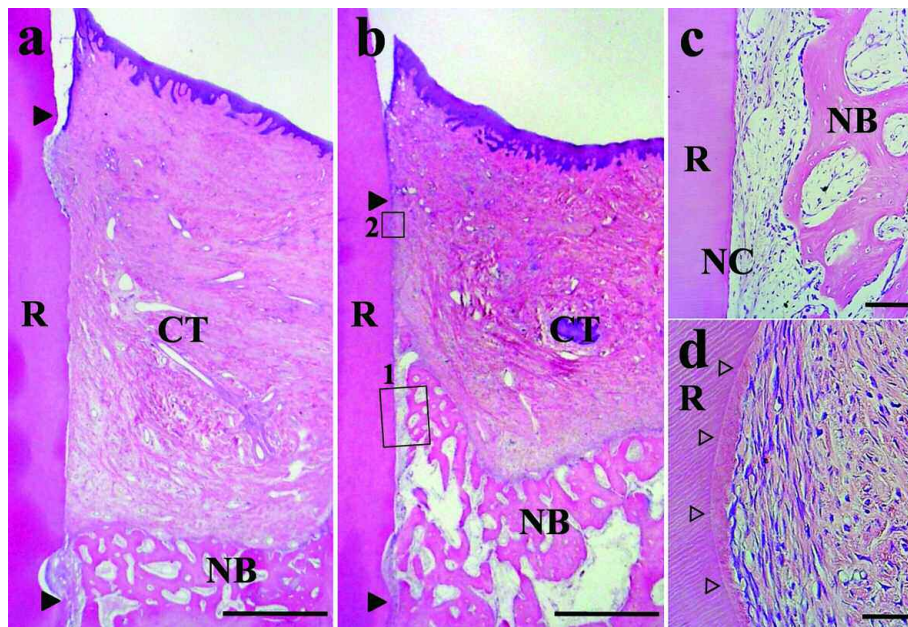


図3 4週の病理組織像 (HE 染色)

a) 未塗布群全体像 (Scale bar : 1mm)

b) BMP 群全体像 (Scale bar : 1mm)

c) b の 1 の拡大像 (Scale bar : 100 μ m)

d) b の 2 の拡大像 (Scale bar : 50 μ m)

(▶ : ノッチ R : 歯根 CT : 結合組織 NB : 新生骨 NC : 新生セメント質
▷ : 既存のセメント質とは連続しないセメント質様硬組織)

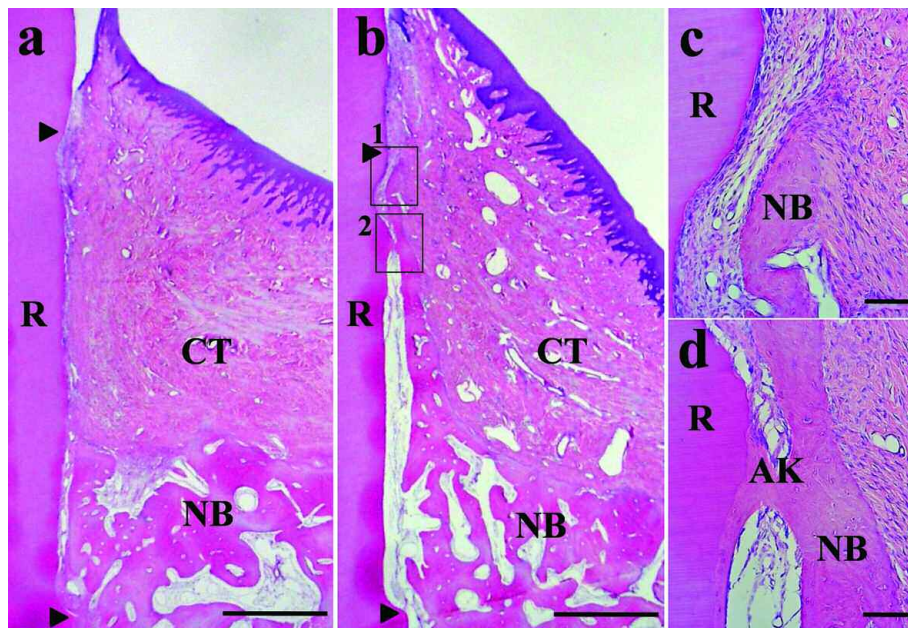


図4 8週の病理組織像 (HE 染色)

a) 未塗布群全体像 (Scale bar : 1mm)

b) BMP 群全体像 (Scale bar : 1mm)

c) b の 1 の拡大像 (Scale bar : 100 μ m)

d) b の 2 の拡大像 (Scale bar : 100 μ m)

(▶ : ノッチ R : 歯根 CT : 結合組織 NB : 新生骨 AK : 骨性癒着)

2) 歯槽骨新生率

4 週では未塗布群: $17.0 \pm 6.0\%$, BMP 群: $62.0 \pm 15.2\%$ で, BMP 群は未塗布群と比較して有意に大きかった ($p < 0.01$)。8 週では未塗布群: $32.2 \pm 15.1\%$, BMP 群: $70.0 \pm 12.9\%$ で, BMP 群は未塗布群と比較して有意に大きかった ($p < 0.01$)。未塗布群 8 週は未塗布群 4 週と比較して有意に大きかった ($p < 0.01$)。BMP 群 4 週と 8 週の比較では有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。(図 5a)

3) セメント質新生率

4 週では未塗布群: $7.0 \pm 5.4\%$, BMP 群: $32.7 \pm 14.4\%$ で, BMP 群は未塗布群と比較して有意に大きかった ($p < 0.01$)。8 週では未塗布群: $13.4 \pm 10.6\%$, BMP 群: $45.4 \pm 10.0\%$ で, BMP 群は未塗布群と比較して有意に大きかった ($p < 0.01$)。両群と

も 4 週と 8 週の間には有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。(図 5b)

4) 接合上皮深部増殖率

4 週では未塗布群: $19.7 \pm 19.0\%$, BMP 群: $4.3 \pm 6.2\%$ で, BMP 群は未塗布群と比較して小さい傾向を示したが有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。8 週では未塗布群: $8.4 \pm 10.0\%$, BMP 群: $1.3 \pm 3.1\%$ で, BMP 群は未塗布群と比較して有意に小さかった ($p < 0.05$)。両群とも 4 週と 8 週の間には有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。(図 5c)

5) 骨性癒着率

4 週では未塗布群: 0% , BMP 群: $11.6 \pm 18.3\%$ で, BMP 群は未塗布群と比較して有意に大きかった ($p < 0.05$)。8 週では未塗布群: 0% , BMP 群: $13.1 \pm 10.0\%$ で, BMP 群は未塗布群と比較して有意に大き

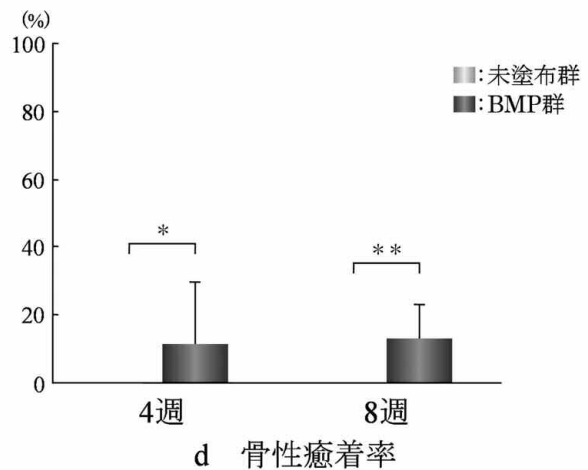
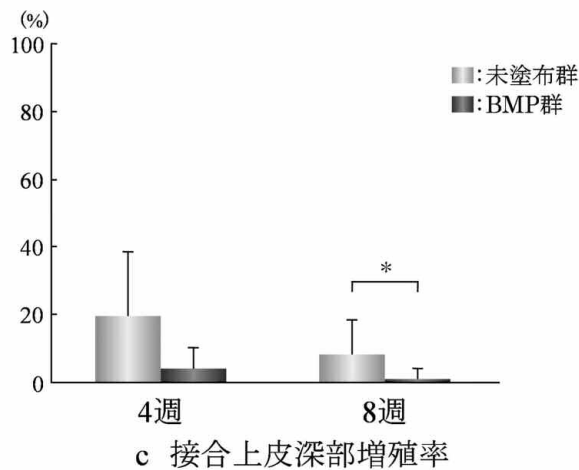
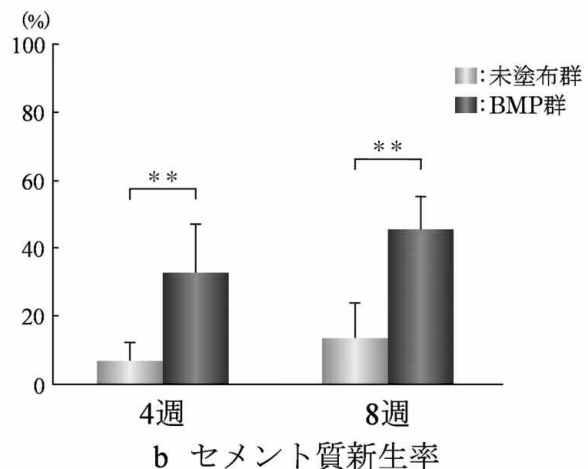
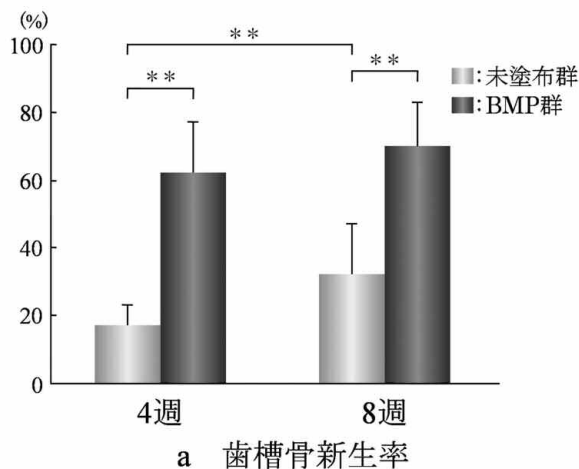


図5 組織学的計測結果 (平均値 ± 標準偏差)

** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$

かった ($p < 0.01$)。BMP 群 4 週と 8 週の比較では有意差は認められなかった ($p > 0.05$)。(図 5d)

考 察

本研究では、ビーグル犬に 1 壁性骨欠損を作製し、歯根象牙質表面に BMP-2 を塗布した場合の歯周組織再生に与える影響について病理組織学的に検討した。

すでに伊部ら⁹⁾、石塚ら¹⁰⁾は、ビーグル犬に裂開状骨欠損を作製し、BMP-2 を根面に塗布すると歯周組織再生が促進されることを報告しているが、これまで 1 壁性骨欠損での BMP-2 の根面塗布による歯周組織再生効果は検討されていない。裂開状骨欠損では BMP-2 塗布後に歯肉弁を復位縫合すると、根面に歯肉弁の結合組織が密着するため、手術直後から塗布した BMP-2 が歯肉結合組織に作用すると考えられる。しかし、1 壁性骨欠損では手術後欠損部は血餅で満たされ、その後肉芽組織に置換される治癒過程であるため、根面に BMP-2 を塗布する方法が歯周組織の再生に有効であるかは明らかではない。そこで本研究では、1 壁性骨欠損における BMP-2 の根面塗布による歯周組織再生の効果を検討した。

根面は EDTA で脱灰処理を行った後に BMP-2 塗布を行った。天雲ら¹¹⁾は脱灰処理した象牙質片と脱灰処理を行わない象牙質片のそれぞれに BMP-2 を塗布し、ラット口蓋結合組織内へ移植したところ、脱灰処理した象牙質片では表面にセメント質様硬組織が形成されたが、脱灰処理を行わない象牙質片ではセメント質様硬組織の形成が認められなかったことを報告しており、EDTA を用いて象牙質を脱灰処理すると BMP-2 が付着する可能性を示唆している。EDTA はスミア層を除去してコラーゲン線維を露出し^{12,13)}、象牙細管を開口させる¹²⁾ことが明らかになっており、BMP-2 の根面への付着に有利になると考えられる。また、天雲ら¹¹⁾は象牙質片をクエン酸、塩酸テトラサイクリン、EDTA を用いて脱灰した後に BMP-2 を塗布し、ラット口蓋結合組織内へ移植した結果、EDTA を用いた場合において象牙質片上に最も多くのセメント質様硬組織が形成されたと報告している。さらに EDTA は pH が中性であり、組織為害性が少ないことも報告^{14,15)}されている。したがって、本研究では EDTA を用いて根面の脱灰を行った。

本研究の結果、BMP-2 を根面に塗布した BMP 群では、未塗布群と比較して有意に多くの歯槽骨再生が認められた。また、再生した歯槽骨は未塗布群と BMP 群で、形態にも大きな差異が観察された。すなわち、未塗布群では骨欠損部の大部分は結合組織に

よって満たされ、新生骨は歯根に対向する骨壁や骨欠損底部の既存骨から連続してわずかに形成されていたのに対し、BMP 群では新生骨が骨壁や骨欠損底部の既存骨から連続して形成されていただけでなく、さらに歯冠側へ歯根に沿った薄い骨が形成されていた。この歯根に沿った骨新生は、根面から徐放された BMP-2 が根面付近で高い濃度を維持して新生骨形成に作用したためと考えられた。

8 週後のセメント質新生率は未塗布群 13%、BMP 群 45% で有意差が認められ、BMP-2 を根面に塗布することは、1 壁性骨欠損においてもセメント質形成を促進することが明らかになった。BMP-2 を歯周組織再生に応用すると、既存のセメント質と連続したセメント質の再生が促進されることはこれまでも報告^{9,10,16-20)}されており、本研究も同様の結果であった。さらに本研究では、大部分の新生セメント質は既存のセメント質から連続して形成されていたが、既存のセメント質とは連続しないセメント質様硬組織も歯冠側の一部に認められた。BMP-2 を塗布した象牙質片をラット口蓋結合組織内へ移植した研究^{8,11,21,22)}では、象牙質表面にセメント質様硬組織の形成が観察されたことから、根面に BMP-2 を塗布することで結合組織がセメント質を形成できる可能性があると考えられる。本研究においても、根面に付着増殖した歯肉結合組織の硬組織形成能が BMP-2 によって上昇し、既存のセメント質とは連続しないセメント質様硬組織が形成されたものと考えられた。また、裂開状骨欠損で根面に BMP-2 を塗布した研究^{9,10)}においても、本研究と同様に既存のセメント質とは連続しないセメント質様硬組織の形成が報告されている。

本研究において、BMP-2 を根面に塗布することで接合上皮の深部増殖が抑制された。Hardwick ら²³⁾は *in vitro* において、BMP-2 を添加して上皮細胞を培養すると上皮細胞の増殖が抑制されることを報告している。また、BMP-2 を歯周組織再生に応用した多くの研究^{9,10,19,20)}で、接合上皮の深部増殖抑制が報告されている。したがって、本研究の歯周組織再生には BMP-2 の骨新生効果だけではなく、接合上皮の深部増殖抑制も重要な役割を果たしていると考えられる。

骨性癒着は BMP 群の新生骨骨頂部付近に観察された。通常のフラップ手術後の治癒過程において、歯根膜由来の細胞は歯槽骨由来の細胞よりも早期に根面に増殖するため、新生骨が形成されても根面との間に歯根膜が介在し、骨性癒着を抑制していると考えられている。本研究では骨性癒着は根尖側ノッチ付近では認められず、歯冠側で観察されたことから、BMP-2 の作用により歯槽骨の形成速度が増加し、歯冠側におい

て歯根膜由来の細胞が根面に増殖する前に歯槽骨由来の細胞が根面に増殖したことで、骨性癒着が生じたと考えられた。根面への歯根膜細胞の増殖を選択的に促進するためのスキャフォールドを併用できれば、骨性癒着を抑制できる可能性があり、今後検討していく必要があると思われる。

本研究では1 壁性骨欠損において、歯根象牙質表面に BMP-2 を塗布することが、歯周組織再生に及ぼす効果を病理組織学的に検討した。その結果、新生骨や新生セメント質の形成が促進され、接合上皮の深部増殖が抑制された。したがって、根面に BMP-2 を塗布する方法は、1 壁性骨欠損においても歯周組織再生に有効な方法である可能性が示唆された。また、この方法は BMP-2 を根面に直接塗布するだけの簡便な術式であり、1 壁性骨欠損だけではなく、水平性骨欠損や歯肉退縮に対する歯周形成外科への応用など、広く臨床応用が可能であると考えられる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本研究の遂行にご協力いただきました石塚良介博士、得永佳介氏、井上加菜女史ならびに教室員各位に深く感謝申し上げます。

なお、本論文は北海道大学審査学位論文である。

文 献

- 1) Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H : New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 9: 290-296, 1982.
- 2) Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J : New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*, 13: 604-616, 1986.
- 3) Hammarström L, Heijl L, Gestrelus S : Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol*, 24: 669-677, 1997.
- 4) Heijl L, Heden G, Svärdröm G, Östgren A : Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol*, 24: 705-714, 1997.
- 5) Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS : Periodontal regeneration of human infrabony defects. II. re-entry procedures and bone measures. *J Periodontol*, 64: 261-268, 1993.
- 6) Zaman KU, Sugaya T, Kato H : Effect of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and bone morphogenetic protein-2 application to demineralized dentin on early periodontal ligament cell response. *J Periodont Res*, 34: 244-250, 1999.
- 7) 宮治裕史, 菅谷 勉, 加藤 熙 : rhBMP-2 で処理した象牙質が歯肉線維芽細胞のアルカリ性フォスファターゼ活性と石灰化物形成に及ぼす効果. *日歯周誌*, 42: 247-254, 2000.
- 8) Miyaji H, Sugaya T, Miyamoto T, Kato K, Kato H : Hard tissue formation on dentin surfaces applied with recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the connective tissue of the palate. *J Periodont Res*, 37: 204-209, 2002.
- 9) 伊部敬介, 宮治裕史, 菅谷 勉, 川浪雅光 : BMP-2 の歯根象牙質表面への塗布による歯周組織再生. *日歯周誌*, 46: 278-287, 2004.
- 10) 石塚良介, 宮治裕史, 菅谷 勉, 川浪雅光 : BMP-2 とコラーゲンハイドロゲルの歯根象牙質表面への塗布による歯周組織再生. *日歯周誌*, 48: 255-266, 2006.
- 11) 天雲太一, 宮治裕史, 菅谷 勉, 川浪雅光 : 象牙質表面処理剤の違いが BMP-2 による硬組織形成と象牙質吸収に及ぼす影響. *日歯周誌*, 47: 269-279, 2005.
- 12) Lasho DJ, O'Leary TJ, Kafrawy AH : A scanning electron microscope study of the effects of various agents on instrumented periodontally involved root surfaces. *J Periodontol*, 54: 210-220, 1983.
- 13) Blomlöf J, Blomlöf L, Lindskog S : Effect of different concentrations of EDTA on smear removal and collagen exposure in periodontitis-affected root surfaces. *J Clin Periodontol*, 24: 534-537, 1997.
- 14) Blomlöf J, Lindskog S : Periodontal tissue-vitality after different etching modalities. *J Clin Periodontol*, 22: 464-468, 1995.
- 15) Blomlöf J, Jansson L, Blomlöf L, Lindskog S : Root surface etching at neutral pH promotes periodontal healing. *J Clin Periodontol*, 23: 50-55, 1996.
- 16) King GN, King N, Cruchley AT, Wozney JM, Hughes FJ : Recombinant human bone morphogenetic protein-2 promotes wound healing in rat periodontal fenestration defects. *J Dent Res*, 76: 1460-1470, 1997.
- 17) 高橋一郎, 加藤 熙, 久保木正徳 : リコンビナントヒト BMP-2 を応用した歯周組織再生療法に関する研究. *日歯周誌*, 39: 456-466, 1997.
- 18) King GN, King N, Hughes FJ : The Effect of root surface demineralization on bone morphogenetic protein-2-induced healing of rat periodontal fenestration defects. *J Periodontol*, 69: 561-570, 1998.
- 19) 西村浩司, 小田島朝臣, 川浪雅光 : rhBMP-2 による歯周組織再生と骨性癒着抑制法の長期的評価. *日歯周誌*, 44: 376-386, 2002.
- 20) Saito E, Saito A, Kawanami M : Favorable healing

- following space creation in rhBMP-2 - induced periodontal regeneration of horizontal circumferential defects in dogs with experimental periodontitis. J Periodontol, 74 : 1808-1815, 2003.
- 21) Miyaji H, Sugaya T, Kato K, Kawamura N, Tsuji H, Kawanami M : Dentin resorption and cementum-like tissue formation by bone morphogenetic protein application. J Periodont Res, 41 : 311-315, 2006.
- 22) 本郷哲也, 宮治裕史, 菅谷 勉, 川浪雅光 : BMP-2 処理した象牙質表面におけるセメント質様硬組織形成のビスフォスフォネートによる抑制. 日歯周誌, 48 : 285-296, 2006.
- 23) Hardwick JCH, Van Den Brink GR, Bleuming SA, Ballester I, Van den Brande JMH, Keller JJ, Offerhaus GJA, Van Deventer SJH, Peppelenbosch MP : Bone morphogenetic protein 2 is expressed by, and acts upon, mature epithelial cells in the colon. Gastroenterology, 126 : 111-121, 2004.
-