HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Periodontal wound healing by collagen hydrogel scaffold and FGF2 in class II furcation defects in dog [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	百瀬, 赳人
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第11724号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59240
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takehito_Momose_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　百瀬　赳人

主査　特任教授　川浪雅光
審査担当者　副査　教授　田村正人
副査　教授　網塚憲生

学位論文題名

Periodontal wound healing by collagen hydrogel scaffold and FGF2 in class II furcation defects in dog

（イヌ根分岐部Ⅱ級骨欠損におけるコラーゲンハイドロゲルスキャフォールドと FGF2 による歯周組織治癒）

審査は主査，副査全員が一同に会して口頭で行った．初めに申請者に対して本論文の概要の説明を求め，申請者は以下の通り論述した．

歯周組織再生療法において細胞の増殖，分化を促進する増殖因子，スキャフォールドの研究開発が進められている．中でも，天然高分子であるハイドロゲルは生体内細胞外マトリックスによく似た特性を持っており，良好な生体吸収性，生体親和性を有している．また，このコラーゲンハイドロゲルとコラーゲンスポンジを組み合わせた 3 次元構造を有するスキャフォールドが歯周組織治癒を促進したことも報告されている．しかし，歯槽骨の再生は作製した欠損部の半分程度までしか起こらなかった．

一方で，FGF2 は血管内皮細胞，線維芽細胞を増殖し，創傷治癒促進効果があることが報告されている．近年，FGF2 をコラーゲンハイドロゲルスキャフォールドと組み合わせることで骨増生が促進されることが確認された．したがって，我々は FGF2 とコラーゲンハイドロゲルスキャフォールドの組み合わせが歯周組織再生に有効ではないかと考えた．本研究の目的は，FGF2 含有のコラーゲンハイドロゲルスキャフォールドをイヌ根分岐部Ⅱ級骨欠損に埋植し，歯周組織の治癒を病理組織学的に評価することである．

コラーゲンハイドロゲルはウシ真皮由来アテロコラーゲン粉末に滅菌蒸留水を加え攪拌後，塩酸を加えてアテロコラーゲン溶液とし，L(＋)-アスコルビン酸と塩化第二銅二水和物を加え，1.5%コラーゲンハイドロゲルを作製した．次に，作製したコラーゲンハイドロゲルに FGF2 を混和，攪拌して FGF2 含有コラーゲンハイドロゲルを作製した．その後，FGF2 含有コラーゲンハイドロゲルをコラーゲンスポンジ(5×3×3)に真空化で含浸させた．
ビーグル犬の上下顎前臼歯部を被験部位とした．高さ 5mm，水平的深さ 3mm の根分岐部Ⅱ

級骨欠損を作製した．その後被験部位を 3 群に分け，コラーゲンハイドロゲルスキャフォールドのみを埋植する Col 群と，FGF2 含有コラーゲンハイドロゲルスキャフォールドを埋植する FGF 群では，それぞれ作製した欠損部に試料を埋植して歯肉を復位，縫合した．また何も埋植しないコントロール群を設定した．10 日，4 週後に通法に従い薄切標本を作製し，HE 染色，マッソントリクローム染色を行った．光学顕微鏡像を画像解析ソフトウェアを用いて組織学的計測を行った．

術後 10 日において，コントロール群では分岐部内は炎症細胞を伴う肉芽組織が観察された．分岐部内の歯冠側では上皮の侵入が認められた．Col 群，FGF 群では上皮の侵入は認められず，分岐部内は多くの細胞や血管が侵入したスキャフォールドで満たされていた．これによって歯周組織再生の場を確保できた可能性が考えられる．また，コラーゲンハイドロゲルは，生体親和性が良好で高い細胞誘導性を示したという報告を支持するものであった．FGF 群では活発な骨新生が分岐部骨欠損底部において認められた．術後 4 週において，コントロール群では分岐部内の大部分は結合組織で満たされていた．新生骨の形成は欠損底部のみ認められた．Col 群では欠損部の半分程度まで新生骨が認められた．一部では根面に垂直に走行する線維を認めた．FGF 群では分岐部の大部分は新生骨で満たされていた．歯根膜様組織とセメント質様硬組織の形成も多く認められた．FGF2 の線維芽細胞増殖能，骨芽細胞増殖能，血管新生効果がコラーゲンハイドロゲルとの組み合わせによってリモデリングを促進したと考えられる．一方で，本実験では FGF 群において新生骨は欠損内に著名に認められたが，アンキローシスは認められなかった．
以上より，コラーゲンハイドロゲルと FGF2 の組み合わせは歯周組織の創傷治癒において歯周組織の再構築を高めると考えられた．

引き続き審査者と申請者の間で， 論文内容及び関連事項について質疑応答がなされた．主な質問事項は，

① 歯周組織再生に関与する細胞の増加について
② FGF2 はコラーゲンハイドロゲルに結合しているか
③ 染色方法について
④ 他のスキャフォールドと比較した場合の利点
⑤ 臨床応用の可能性

これらの質問に対して， 申請者は適切な説明によって回答し， 本研究の内容を中心とした専門分野はもとより， 関連分野について十分な理解と学識を有していることが確認された． 本研究の内容は， 再生治療が困難であると考えられている根分岐部Ⅱ級病変の治療法の開発の可能性を示したもので，歯科医学の発展に十分貢献するものであり， 審査担当者全員は，学位申請者が博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認めた．