



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Bone induction by α -tricalcium phosphate microparticle emulsion containing simvastatin [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	館山, 彰人
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13048号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70748
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Akito_Tateyama_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 舘山 彰人

審 査 担 当 者	主査	教授	網塚	憲生
	副査	教授	土門	卓文
	副査	准教授	菅谷	勉

学 位 論 文 題 名

Bone Induction by α -tricalcium Phosphate Microparticle Emulsion Containing Simvastatin

（ シンバスタチン添加 α -リン酸三カルシウム微粒子エマルジョンの骨形成効果 ）

審査は審査担当者出席の下，はじめに学位申請者より提出論文の概要の説明が行われ，その後に審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形式で行われた．学位申請者より説明された提出論文の概要は以下の通りである．

ペースト状骨補填材は操作性や賦形性は良いが，硬化後に緻密になり吸収性が低いことから，水-油系エマルジョンをベースとする α -リン酸三カルシウム(α -TCP)微粒子の骨補填材を試作し，さらに親油性があり骨形成を促進するシンバスタチンを添加して，物性評価を行うとともに，ラット頭蓋骨欠損部へ移植して骨形成効果を病理組織学的に検討した．

粒径25 μm 以下の α -TCPと，シンバスタチンを無添加または0.1 wt%で溶解させたヒマシ油，および純水を2 : 1 : 1の割合で混合し，30秒攪拌，プローブ型超音波ホモジナイザーを用いて超音波を5分間照射してエマルジョンを作製した．エマルジョン作製1週間から6週間まで，圧縮強度を経時的に計測し，さらに4週後に硬化体のXRD解析，SEM観察を行った．その結果，圧縮強度は経時的に強度が上昇し，6週間にはシンバスタチン無添加エマルジョンで2.05 N/mm²，0.1 wt%で1.77 N/mm²と，シンバスタチンを添加しても大きな差は生じなかった．XRD解析では硬化したエマルジョンにヒドロキシアパタイトのピークが認められ，SEMでは50～100 μm の多数の孔と，その周囲に10～25 μm の顆粒が観察された．このことから， α -TCPと油滴が混合し，その後の水和反応によってヒドロキシアパタイトが生成されて硬化したと考えられた．

次にラット頭蓋骨に直径4.5 mmの骨欠損を作製し，シンバスタチン0，0.01，0.1，1.0 mgを添加したエマルジョンを作製して，直ちに骨欠損に埋入した．1週後に組織学的観察を行い，4週後にデジタルエックス線画像により透過像面積を計測するとともに，組織学的に骨形成量を計測した．1週間後，骨欠損部にエマルジョンの残存が認められ，エマルジョン内にリンパ球を中心とした細胞の

散在がみられた。4週後、エマルションはわずかに残存していたが、その周囲に炎症性細胞はほとんど観察されなかった。新生骨はいずれのシンバスタチン濃度でも既存骨から連続して形成されており、骨基質や骨小腔内にエマルションの一部と思われる粒子がみられた。デジタルエックス線画像による透過像面積は、シンバスタチン0.1 mg添加エマルションで13.2 mm²、シンバスタチン無添加エマルジョンで9.5 mm²であり、両群間に有意差が認められた。組織学的計測による骨形成量はそれぞれ1.1 mm, 0.3 mmで、シンバスタチン0.1 mgを添加することにより骨形成量が有意に増加した。

これらの結果から、 α -TCP微粒子エマルションはハイドロキシアパタイトを形成して硬化し、シンバスタチン添加によって骨形成を促進することが明らかとなった。

審査者から論文内容及び関連事項について以下の質問がなされた。

1. ペースト状骨補填材をエマルション状にすることの利点は何か
2. シンバスタチンを併用したのはなぜか
3. シンバスタチンはどのような機序で骨形成を促進するのか
4. エマルション内で α -TCPのすべてがハイドロキシアパタイトになっているのか
5. エマルション移植時の血液との反応はどのようなであったか
6. 骨形成は4週以後もさらに持続するのか
7. シンバスタチンでなぜ炎症が生じるのか

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、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。