



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the application of phosphorylated pullulan for alveolar cleft bone grafting
Author(s)	岩永, 理沙
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16928号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16928
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99773
Type	doctoral thesis
File Information	Risa_Iwanaga_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 岩 永 理 沙

審 査 担 当 者	主査	准教授	赤 坂	司
	副査	教授	大 廣	洋 一
	副査	教授	宮 本	郁 也
	副査	准教授	中 村	鉄 平（獣医学研究院）
	副査	助教	中 西	康

学 位 論 文 題 名

Study on the application of phosphorylated pullulan for alveolar cleft bone grafting
（リン酸化プルランの顎裂骨移植への応用に関する研究）

審査は、審査担当者全員が出席の下、オンライン公聴会形式で行われた。はじめに申請者が提出論文の概要を説明し、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。

まず、申請者より以下の内容についての提出論文の説明があった。

リン酸化プルラン（PPL）は、*Aureobasidium pullulans*から作られるプルランをリン酸化したものであり、薬剤担持機能や金属や生体硬組織への粘着機能など様々な機能を有する。これらの機能から、骨補填材や歯髄の覆髄剤など様々な用途への展開が期待され、研究が進んでいる。一方、顎裂部骨移植は、先天的に顎裂を有する患者に対し、歯槽骨の連続性と歯の萌出誘導を行うため、9歳前後で行われる手術である。自家骨移植が主流であり、自家骨はほとんどの場合腸骨から採取される。しかし、小児の健全な腰への負担が大きいという課題がある。また、十分量の骨を腸骨から採取するためには、術中に体位変換が必要な場合があり、手術リスクが増加する。そこで我々は、PPLを自家骨の増量材として用いることに着目した。自家骨量が増量できれば、腸骨以外の部位からの自家骨の採取で、顎裂部骨移植を完了できる可能性があり、また、大量の骨が必要となる症例でも体位変換が不要になる可能性がある。本研究では、PPLを顎裂部骨移植の骨増量材として用いるための骨形成能を確認する使用模擬試験とヒトへの使用に向けて生物学的安全性試験を行った。

まず、本試験を行う上で、安全性試験や使用模擬試験で使用するウサギの麻酔条件の最適化を行った。その結果、静脈内および皮下に塩酸メドミジン・ミダゾラム・酒石酸ブトルファンールの三種混合麻酔薬を二重投与する方法がウサギの注射麻酔に適しており、迅速な導入と十分な麻酔時間を提供しながら、筋肉損傷を最小限に抑えることが示唆された。ウサギを用いた使用模擬試験、安全性試験では、この麻酔手法を用いることとした。

PPL は 2%塩化カルシウム溶液 1.8mL と混和し、ゲル化して用いた。生物学的安全性試験は、ISO10993 規格に従い、モルモットを用いた感作性試験、ウサギを用いる発熱物質性試験、ウサ

ギを用いる皮内反応試験，マウスを用いる急性全身毒性試験，ウサギを用いる骨内埋植試験，ラットを用いる髄腔内埋植による亜慢性毒性試験，細菌を用いる復帰突然変異試験，培養細胞を用いる染色体異常試験，培養細胞を用いる細胞毒性試験を行った．また，PPL ゲルをラット静脈内に投与することで人為的に肺塞栓させることによる血中酸素飽和度への影響と，肺障害マーカーを測定し，間質性肺炎について評価した．使用模擬試験では，ウサギの切歯の抜歯と周囲の歯槽骨を除去し，顎裂モデルを作製した．作製した骨欠損部に自家骨と PPL ゲルの混和物（体積比 1:1）を埋植して，骨形成能について評価した．

感作性試験，発熱物質性試験，皮内反応試験，急性全身毒性試験，骨内埋植試験，亜慢性毒性試験，復帰突然変異試験，染色体異常試験，細胞毒性試験のすべての試験で，陰性を示し，PPL ゲルに毒性は見られなかった．骨内埋植試験の組織像から，2 週，4 週，12 週，26 週すべての期間で，偽好中球，リンパ球，形質細胞，好中球，肥満細胞の浸潤は認められなかった．また，すべての期間で，マクロファージによる PPL ゲルの貪食像が確認された．PPL ゲルの吸収と新生骨の形成は埋植窩の辺縁から進行し，新生骨の周囲に線維性被膜は形成されていなかった．26 週では，PPL ゲルの残存は埋植窩の 1/10～1/4 になっており，移植部位は周囲骨と同様の構造を有する骨髓組織が形成されていた．PPL ゲルの肺塞栓による影響については，血中酸素飽和度は，生食を静脈内投与したコントロール群と同等の値を示した．また，SP-A，SP-D，KL-6 の値についても 14 日間コントロール群と差は見られなかった．病理組織像より，PPL ゲルのマクロファージによる貪食像が確認され，炎症細胞浸潤，壊死，または細胞毒性を示唆するその他の組織障害は観察されなかった．顎裂モデルを用いた使用模擬試験より，自家骨のみ埋植した際と同等の骨形成が確認された．

次いで，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．以下にその項目を記す．

- (1) ヒトとウサギの上顎の発生機序について
- (2) 新麻酔法の意義とその評価方法について
- (3) イソフルランなどと比べた新麻酔法の利点について
- (4) 亜慢性毒性試験での髄腔内埋植の方法について
- (5) 顎裂モデルの作製方法について
- (6) PPL の肺移行の部位や肺移行後の挙動，組織反応について
- (7) 実臨床における肺移行の可能性と肺移行した際の障害について
- (8) PPL の強度の設定について
- (9) PPL を埋植した際の骨形成のメカニズムについて
- (10) 顎裂部骨移植後の骨吸収の可能性について

上記の質疑応答から，申請者は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．