



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	リン酸化プルラン／塩化カルシウム／ β -TCP／BMP-2 複合体移植によるBMP 濃度の低減と垂直的骨造成の検討
Author(s)	原田, 天乃
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16938号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16938
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99783
Type	doctoral thesis
File Information	Amano_Harada_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 原田 天乃

審 査 担 当 者	主査 教 授	高 橋 直 紀
	副査 教 授	友 清 淳
	副査 特任教授	菅 谷 勉
	副査 助 教	中 西 康

学 位 論 文 題 名

リン酸化プルラン／塩化カルシウム／ β -TCP／BMP-2 複合体移植による
BMP 濃度の低減と垂直的骨造成の検討

審査は、審査担当者全員の出席の下、公聴会形式で行われた。申請者より提出論文の概要の説明が行われ、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。

BMP-2 は優れた骨形成能を有しているが、コラーゲンスポンジを担体とすると、機械的強度が低く骨形成のスペースが確保できない。そのため高用量の BMP-2 を投与する必要がある、さまざまな副作用の要因になっている。一方、リン酸化プルラン (PPL) は生体親和性に優れ、分子量を変えることで吸収性や物性を調整でき、さらに β -TCP を混和するとパテ状や硬質ゴム状にすることができることから、BMP-2 の担体とすることで垂直方向への骨造成が可能になると考えられる。そこで、PPL の分子量、 β -TCP 添加、BMP-2 濃度が骨形成に及ぼす影響を検討する目的で実験 1 を行った。次に、実験 2 では PPL と CaCl_2 、 β -TCP、BMP-2 を混和して頭蓋骨上に onlay graft し、骨形成効果を評価した。

実験 1 では、PPL1 として分子量 32 万の PPL、PPL2 として 100 万、PPL3 として 32 万と 100 万を 1 : 1 で混合した PPL、PPL4 は PPL3 に β -TCP を混和したものをを用いた。さらに BMP 製剤である Infuse Bone Graft (Medtronic) で用いるコラーゲンスポンジを加えて 5 種類の担体を比較した。BMP-2 は Infuse Bone Graft を用い、メーカー指定濃度、および 1/10、1/20、0 の 4 濃度とし、担体と BMP 濃度の組み合わせで 20 種類の移植材を作製した。各移植材をラット背部皮下に移植して、6 週後にマイクロ CT で不透過像の検出率を評価した結果、PPL4 を担体とした場合はいずれの BMP-2 濃度でも最も高い骨形成率を示し、メーカー指定の 1/20 の濃度でも、コラーゲンスポンジにメーカー指定濃度の BMP-2 を用いた場合と同等であ

った。

実験 2 ではラット頭蓋骨上に 1 辺 5 mm の立方形の移植材を埋入した。PPL+BMP 群では実験 1 の PPL4 にメーカー指定濃度の BMP-2 を混和して移植材とした。Col + BMP 群ではメーカー指示にしたがって移植材を作製した。1 週後に組織学的観察を行い、6 週後にマイクロ CT 画像と組織像を用いて新生骨形成量を計測した。その結果、PPL+BMP 群は Col+BMP 群と同等の細胞侵入性や骨置換性を示し、母床骨の吸収は少なく、半球状の大きな骨膨隆を形成した。新生骨の高さと面積は Col+BMP 群の 4~6 倍と、著しい効果を示した。

以上より、PPL と β -TCP の混和物を BMP-2 の担体とすることで、垂直的骨造成が可能であったことから、これまで骨造成が困難であった症例への歯槽堤増大への応用が期待された。

審査者から以下のような質問がなされた。

1. コラーゲンスポンジを BMP の担体とした場合の発がん性
2. Onlay graft を選んだ理由
3. 線維芽細胞と骨芽細胞の鑑別方法
4. β -TCP の混和量と炎症および骨形成量との関係
5. β -TCP の粒径を 100~200 μm にした理由
6. ラット頭部への外圧と移植材料の変形
7. 母床骨の吸収が PPL-BMP 群で少なかった理由
8. 易感染領域で PPL を使う利点
9. インプラント頸部骨吸収への応用
10. 歯周組織欠損部治療に用いた場合の利点と課題

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。