

Novel standardized method for MRONJ induction in rats and precise quantitative assessment of pathological outcomes

花田 大地

論文内容の要旨

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) は、骨粗鬆症や悪性腫瘍の骨転移に対する骨修飾薬の使用に伴う重篤な副作用であり、抜歯などの外科的侵襲により生じることが多い。正確な病態は不明で、有効な予防・治療戦略は確立されていない。MRONJ の病態を忠実に再現する規格化された動物モデルがないことが、この分野の進歩を妨げており、従来の上顎第一臼歯 (M1) や上顎M1～第三臼歯 (M3) の抜歯を行うモデルは、重要な解剖学的指標の欠如により骨組織の正確な定量評価が困難であった。また、抜歯による歯根破折や規格化されていない外科処置などは、結果にばらつきをもたらし、MRONJ モデルの再現性を低下させる懸念があった。本研究では、上顎第二臼歯 (M2) の抜去によりM1, M3を指標として温存し、歯根破折を回避すべく歯間部にウェッジを挿入した抜歯方法と規格化された口蓋歯肉の切除を組み合わせた新規ラット MRONJ モデルを確立することを目的とした。

ゾレドロン酸とデキサメタゾンを投与したラットに口蓋側歯肉の切除および上顎M2の抜歯によりMRONJを誘発し、M2の両隣在歯を指標に肉眼的解析、三次元マイクロCT解析および病理組織学的解析により、骨ならびに組織の定量評価を行った。結果を以下に示す。

1. 改変した抜歯方法によりM2の歯根膜腔は有意に拡大を認め、抜歯成功率が67.7%に向上した。
2. 規格化された口蓋側歯肉の切除により、MRONJ群は上皮化が遅延し、対照群と比較して骨露出率が有意に高かった。
3. マイクロCT解析からMRONJ群は、対照群と比較して骨形成率が有意に低く抜歯窩が明瞭で、M1, M3歯間距離が有意に高く保たれて傾斜移動が少なく、骨のリモデリング阻害が示唆された。
4. HE染色からMRONJ群は骨小腔内の死細胞が対照群に比べ有意に多く、骨壊死を認めた。

以上から、本ラットMRONJモデルは解剖学的指標、外科的侵襲範囲の明確化と定量解析の規格化により、MRONJ誘発による骨露出、骨壊死および骨代謝障害の定量評価を可能とし、MRONJの予防・治療戦略の良質なプラットフォームとなることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、両隣在歯を解剖学的指標とし外科的侵襲範囲、骨ならびに組織定量評価における解析基準を設定した新規ラットMRONJモデルを作製したものである。その結果、本モデルはMRONJによる骨露出と骨代謝障害の定量評価を可能にした。本研究は、MRONJの有効な予防・治療法の開発に貢献し得る知見であり、歯学に寄与するところが多く、博士(歯学)の学位に値するものと審査する。

主査 岡田 康男

副査 小椋 一朗

副査 辻村 麻衣子

最終試験の結果の要旨

花田 大地に対する最終試験は、主査 岡田 康男教授、副査 小椋 一朗教授、副査 辻村 麻衣子教授によって、主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ、優秀な成績をもって合格した。