

Effects of the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw by local administration
of a dental pulp stem cell-conditioned medium to the rat tooth extraction socket

久代洋貴

論文内容の要旨

ビスホスフォネート製剤(BP 製剤)の副作用である顎骨壊死は抜歯を契機に発症することが多く、予防策は未だ確立されていない。薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)に対し、幹細胞の培養上清を用いた全身投与による治療法が報告されているが、予防的な効果については明らかになっていない。そこで、BP 製剤であるゾレドロン酸ナトリウムによる MRONJ モデルラット作製時の抜歯窩に、歯髄幹細胞培養上清(DPSC-CM)をアテロコラーゲンビーズとゼラチンスポンジを用いて局所投与し、その MRONJ 発症予防効果について検討した。DPSC-CM 投与群は、コラーゲンビーズ+CM 群、ゼラチンスポンジ+CM 群とし、対照群としてコラーゲンビーズ+PBS 群、ゼラチンスポンジ+PBS 群、抜歯のみ行った群を設定し、それぞれ解析を行った。さらに、作製した VEGF 含有コラーゲンビーズを PBS に浸漬させ、PBS 中の VEGF 量を経時的に ELISA で測定して、アテロコラーゲンの徐放性を確認した。結果を以下に示す。

1. 肉眼的所見において、コラーゲンビーズ+CM 群では他群と比較し、骨露出幅の有意な縮小を認めた。
2. HE 染色結果において、コラーゲンビーズ+CM 群では他群と比較し、中空の骨小腔数の有意な減少を認め、MRONJ 発症の抑制を認めた。
3. 免疫組織化学的所見において、コラーゲンビーズ+CM 群では他群と比較し、抜歯窩周囲骨の VEGF 陽性細胞数の有意な増加を認めた。
4. VEGF 含有コラーゲンビーズを浸漬させた PBS 中の VEGF 量は、経時的に有意な増加を認めた。使用した DPSC-CM において、VEGF は 601 ± 50.46 pg/mL の検出を認めた。

上記の結果より、コラーゲンビーズ内の DPSC-CM から VEGF を含む成長因子が抜歯窩周囲組織に持続的に作用し、顎骨壊死の抑制や粘膜治癒の促進に寄与することが示唆された。以上より、アテロコラーゲンビーズを用いた DPSC-CM の局所投与は、MRONJ の有用な予防法となる可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、MRONJ モデルラットの作製時に DPSC-CM を抜歯窩へ局所投与し、MRONJ 発症予防効果について検討したものである。その結果、アテロコラーゲンビーズを用いた DPSC-CM の局所投与により、肉眼的、組織学的に MRONJ の発症抑制を認めた。本研究は MRONJ に対して、新たな予防法となり得る知見である。以上は歯学に寄与するところが大きく、博士(歯学)の学位に値するものと審査する。

主査 佐藤 聡

副査 仲村健二郎

副査 小椋 一郎

最終試験の結果の要旨

久代 洋貴に対する最終試験は、主査 佐藤聡 教授、副査 仲村健二郎 教授、副査 小椋一郎 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、優秀な成績を持って合格した。