

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科 歯周組織再生学講座 日高恒輝 に
対する最終試験は、主査 浜田信城 教授、副査 久保田英朗 教授、
副査 石井信之 教授により、主論文ならびに関連事項につき口頭試問を
もって行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 教 授 浜 田 信 城

副 査 教 授 久 保 田 英 朗

副 査 教 授 石 井 信 之

論 文 審 査 要 旨

**Humoral response to therapeutic low-intensity pulsed
ultrasound (LIPUS) treatment of rat maxillary socket
after the removal of a molar tooth**

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

歯周組織再生学講座 日高恒輝

(指 導：槻木恵一 教授)

主 査 教 授 浜田信城

副 査 教 授 久保田英朗

副 査 教 授 石井信之

論 文 審 査 要 旨

学位申請論文は、高齢ラットを用いて LIPUS 照射を行うことで、抜歯窩の治癒と全身への影響を検討したものである。低出力超音波パルス(LIPUS)は、パルス化した微弱な超音波刺激を非侵襲的に生体外から対象骨に照射することで骨折の治癒促進と治療期間を短縮するための技術として医科・整形外科で多く用いられる物理刺激療法の一つである。これまでの研究で COX2 ノックアウトマウスでは LIPUS の効果が顕著に抑制されることから、骨折治癒に刺激誘導性の PGE₂ の存在が必須である事が明らかにされている。そこで、ラットを用いた抜歯窩の治癒について、LIPUS の効果を血流の状態と PGE₂ の受容体アンタゴニストの事前投与による全身への影響を検討している点を高く評価した。

Wistar ラット(リタイア♀)の上顎右側第一臼歯を抜歯し、LIPUS 照射による改善効果を非照射と比較検討している。LIPUS 照射群では抜歯翌日から頬側外部より抜歯窩へ向けて臨床治療と同条件で 1 日 1 回 20 分間 LIPUS 照射を 2 週間行い、7, 11, 14 日目に laser Doppler 血流計を用いて抜歯窩と遠隔に位置する尾・足背の血流量変化を測定している。LIPUS 照射群では、毎日の照射直前の定時ベースラインに加えて照射 20 分後から 60 分後まで経時的に血流量変化を測定した。また、2 週間の LIPUS 照射では、抜歯を行った創傷部位のフィルム法による非脱灰凍結切片の免疫染色組織像より、血管内皮細胞増殖因子 VEGF や造血系細胞や内皮性の前駆細胞のマーカーとして知られている CD34 の発現が上昇し、血管新生の促進が認められていた。7, 14 日目では抜歯窩のベースライン血流量が LIPUS 照射群で非照射群よりも有意に上昇し、遠隔部位の尾部や足背において LIPUS 照射後 20 分で血流量がベースラインよりも上昇し有意差が認められている。興味深いことに、LIPUS 照射後の抜歯窩では、血流量が一過性に大きく低下するものの、ほぼ 60 分後にはベースライン値と同程度に回復していた。また、この LIPUS 照射による抜歯窩の一過性血流低下は、プロスタグランジン E₂ の EP4 受容体アンタゴニストの事前投与により消失することが確認され、遠隔に位置する脛骨の矢状断凍結切片の免疫染色組織像において、ケモカイン CXCL12 (SDF-1) の受容体である CXCR4 陽性の骨髄細胞が増加していた。さらに、LIPUS 照射終了 20 分後に尾静脈から採血した血液では、PGE₂ 濃度が 3~4 倍に上昇していたことから、LIPUS 照射により抜歯窩から放出された PGE₂ が血流を介して全身性に骨髄細胞の増殖、分化並びに創傷治癒部位のリクルートが起きているものと考えられた。以上の結果から、抜歯窩の治癒過程において、LIPUS の力学的刺激を受けた細胞は PGE₂ などの液性因子を放出し、遠隔部位に対し体液性に影響を与えていることが示された。

本審査委員会は、申請者に対して論文内容に関する説明と主査、副査により行われた質問に対しても十分に満足できる回答が得られた。本研究で得られた新しい知見は、今後の歯科領域への貢献が期待できるものとの結論に至った。以上の審査の結果、本審査委員会は申請者が博士(歯学)の学位に十分値するものと認めた。