

学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

学位申請者氏名	齋藤 安奈	
学位論文名	T2 緩和差を利用した ^{31}P -NMR による骨塩量・新生骨量測定法 (A method of measurement for bone mineral density and newly formed bone quantity using ^{31}P -NMR T2 relaxation time)	
論文審査委員	主査：	松本歯科大学 教授 宇田川 信之 (印)
	副査：	松本歯科大学 教授 十川 紀夫 (印)
	副査：	松本歯科大学 准教授 内田 啓一 (印)
	副査：	(印)
	副査：	(印)
	副査：	(印)
最終試験	実施年月日	2016 年 12 月 17 日
	試験方法	口答 ・ 筆答
学位論文の要旨		
<p>【目的と方法】インプラント治療には、インプラントを支えることができる十分な骨量が必要である。しかしながら、歯槽骨が高度に吸収している症例も少なくないため、歯槽骨再生治療が行われている。現在の歯槽骨再生治療の課題の一つは、骨再生の程度や期間にばらつきが大きいいため、インプラント埋入可能な時期の判断が難しいことである。したがって、再生骨の状態を、術前にできるだけ非侵襲的に把握する評価法の開発が望まれる。</p> <p>近年、骨再生には人工骨と自家骨の組み合わせが広く用いられており、再生骨の評価には単純エックス線写真、コーンビーム CT あるいは CT による評価が行われている。しかしながら、生体吸収性の人工骨ではエックス線不透過性は経時的に減少し、逆に再生骨のエックス線不透過性は徐々に増加するため、エックス線不透過性の程度や CT 値で両者を区別することは不可能である。そこで、移植物における骨再生の程度を正確に把握するためには、再生骨と人工骨とを区別できる評価法が必要であるが、これまで実用化されていない。そこで、被曝が無く正確に骨塩量と新生骨量を合わせて測定するための方法として、核磁気共鳴法 (MR 法: Nuclear Magnetic Resonance 法) に着目した。</p> <p>NMR 法は、化合物の分子構造や物性の解析を行うことが可能であり、生命科学をはじめとして幅広い分野で活用されている。さまざまな核種を測定する事ができ、同位体の識別も可能であると同時に、非破壊・非侵襲的な測定であることが利点である。その一方で骨の解析にはあまり利用されていない。また、^{31}P-NMR のみを用いて T1 緩和差を利用した骨塩量測定を行う場合には、測定が長時間となり実用性に欠けることが推測された。そこで、本研究では T2 緩和時間が T1 緩和時間よりも短いことに注目した。T2 緩和差を利用することで、^{31}P-NMR のみで新生骨信号量 (新生骨量)、骨塩信号量 (骨塩量) を測定する非侵襲的な短時間 ^{31}P-NMR 二重測定法の確立を目的とした。</p> <p>【結果と考察】実験には 2, 4, 6, 9 ヶ月齢の雄 BALB/cAJc1 マウスを各 5 匹、合計 20 匹を用いた。骨二重標識のため、1 日目にテトラサイクリン (0.02mg/g)、4 日目にカルセイン (0.01mg/g) を皮下注射し、5 日目に安楽死後に脛骨近位部を摘出して、70%エタノールにて固定した。その後同部位を用いて測定を実施した。</p> <p>その結果、^{31}P-NMR 法による T2 信号量の測定条件では、DXA 法によって測定した骨塩量との相関を認めなかったことから、骨塩量の測定は困難と考えられた。その理由として、加齢によって</p>		

(様式第 13 号)

今回測定したリン以外のカルシウムなど、他のミネラル量に変化があることが一因と考えられた。一方、蛍光発色させた海綿骨部の新生骨の面積と T2 緩和時間は Relaxation delay 10 秒、積算 60 回 (測定約 10 分) で有意な強い相関を認めたことから、初期新生骨の信号量が測定できるものと考えられた。この測定法では同時に移植された人工骨の影響を排除して、新生骨量を測定できる可能性を示した点で画期的と考えられる。六方晶と三方晶や単斜晶との信号量の違いを示した今回の結果から、³¹P-NMR 法による T2 緩和時間は結晶構造の影響を受けることが明らかとなった。同じ化学式であっても結晶構造の違いを描出できることから、人工骨と再生骨、あるいは病的な骨組織とを識別できる可能性があり、臨床評価や研究への応用が期待される。

【結論】³¹P-NMR 法の T2 緩和差を利用することで、新生骨量や骨組成が非侵襲的に測定できる可能性が示唆された。

学位論文審査結果の要旨

本研究は、マウス脛骨を用いたものであり、組織学的に解析した海綿骨部の新生骨の面積と T2 緩和時間に有意な相関を認めたことから、³¹P-NMR の T2 緩和差を利用することで、新生骨量が非侵襲的に測定できる可能性が示唆された。この測定法を将来骨再生医療に用いることができれば、同時に移植された人工骨の影響を排除して、新生骨量のみを測定できる可能性が示された点で画期的と考えられる。今後さらに、骨系統疾患の診断、研究への応用が期待される。また、DXA によって測定した骨塩量と T2 緩和時間では相関を認めなかったことから、³¹P-NMR の T2 緩和差のみで骨塩量を測定することは困難と考えられた。

本研究における仮説と実験手法は妥当であり、得られた結果は結論を支持するものであった。

本論文は本学大学院歯学独立研究科硬組織疾患制御再建学専攻の学位論文として、基礎歯科医学のみならず、将来的に臨床分野への応用につながる可能性を含んだ意義のある研究であると評価した。以上のことより、本論文に学位論文としての価値を認めた。

最終試験結果の要旨

学位申請論文を中心に口頭による試験を行った。主要な質問事項 (順不同) は次のとおりである。

1. 今回の測定装置と医科用で使用されている MR 装置との違いは何か。
2. 今回の方法を用いて皮質骨における解析は可能であるか。
3. T2 緩和の原理について説明せよ。
4. 最終的にヒトへの臨床応用を視野に入れているが、検討した測定方法の場合、得られるデータ、すなわち、T2 緩和差の値は骨の大きさなどの影響を受けないのか。
5. ヒトに対する臨床応用について具体的な計画をどのように考えているか。
6. インプラント植立のための臨床応用の可能性について。
7. 通常の臨床で使用している、1.5 あるいは 3.0 テスラの MRI 装置でもこの研究の内容は検討できるのか？
8. 実際に解析に用いたマウス検体数は十分であるのか。

以上の質問に対して、申請者は適切に回答した。また、申請者は、実験より得られた結果に対して適切な考察が行える専門的知識があり、博士課程修了者として十分な知識と学力を有しているものと判断された。

本審査委員会は、申請者を博士 (歯学) として十分な学識を有するものと認定、最終試験合格との結論に至った。

判定結果

合格

不合格

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を () を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を () を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。