

## PLGA-フルバスタチン複合体局所単回投与による抜歯 窩治癒促進効果についての検討

安波, 礼之

<http://hdl.handle.net/2324/1500632>

---

出版情報 : Kyushu University, 2014, 博士 (歯学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名 : 安波 礼之

論 文 名 :

PLGA-フルバスタチン複合体局所単回投与による抜歯窩治癒促進効果についての検討

区 分 : 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

抜歯を行うと歯槽骨は経時的に吸収し、それに伴って軟組織のボリュームも減少するため、インプラントを含めた補綴処置に困難を来すことが多い。また、抜歯窩の治癒遅延は感染の原因となるため、可及的早期に創が閉鎖することが望ましい。本研究では、脂質異常症治療薬でありながら骨形成促進効果や抗炎症作用、抗酸化作用、抗菌作用、軟組織治癒促進作用など多様な効果が報告されているスタチンに着目し、抜歯窩の治癒促進への応用の可能性を検討することとした。まず、局所において薬剤の長期徐放が可能な PLGA マイクロカプセルにフルバスタチン(FS)を内包した複合体を作製し(FS-PL)、局所単回投与によるラット抜歯窩の治癒促進効果を検討した。次に、治癒促進効果のメカニズムを明らかにする目的で、培養実験で FS の口腔上皮細胞および線維芽細胞に対する効果を検討した。さらに、ラット抜歯即時インプラント埋入モデルにおいて FS-PL がインプラント周囲硬・軟組織の治癒に与える影響について検討を行った。

ラット上顎第一臼歯を抜去後、PLGA, fluvastatin 0.5 または 1.0 mg/kg 含有 PLGA (FS-PL0.5, 1.0) および抜歯のみの 4 群に分け、前 3 群は近傍の歯肉頬移行部にいずれかを注射にて投与した。1, 3, 7, 14, 28 日後に、抜歯窩周囲組織の CT 及び組織形態計測学的検討を行った。その結果、3 日目には FS-PL 1.0 群で他群より有意に抜歯窩の上皮の連続性が回復していた。14, 28 日後には、FS-PL 投与群において結合組織面積が増加し、28 日後には歯槽骨の骨密度、骨高さ、骨体積の増加が認められた。

次に、培養口腔上皮細胞(GE1)および線維芽細胞(NIH3T3)を用いて FS 存在下における細胞増殖率、移動量の計測及び接着関連タンパクの発現解析を行い、NIH3T3 においては遺伝子発現の検討を行った。その結果、FS により両細胞ともに増殖および細胞移動が促進された。また、NIH3T3 において CTGF, FGF-2, VEGF, type I collagen などの遺伝子発現の増加、arrestin  $\beta$  1, 2, dual specificity phosphate 14, chemokine ligand 2, 4 などの遺伝子発現の減少が認められた。

さらに、ラット上顎第一臼歯を抜去後即時に同部位にチタンインプラントを埋入、複合体を抜歯窩近傍の歯肉頬移行部に投与し、28 日目における形態計測学的観察を行ったところ、FS-PL 群において骨-インプラント接触率が有意に増加することが示された。

本解析において、FS-PL を抜歯窩近傍に投与することによって抜歯窩周囲組織の治癒が促進され、埋入されたインプラントの骨接触率が向上することが示された。また、FS を投与された線維芽細胞

は、分化、増殖を促進し、炎症を制御するような遺伝子発現の変化を呈した。以上のことより、FS-PL局所単回投与は、抜歯～インプラント手術の一連の治癒を促進させる新たな治療法となる可能性が示唆された。