

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

G-CSF delays tooth extraction socket bone healing via the inhibition of bone turnover in mice

(G-CSF は骨代謝阻害によりマウスの抜歯窩骨性治癒を遷延させる)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

口腔科学 (指導教授 岸本 裕充)

氏 名 押谷 将之

顆粒球コロニー刺激因子 (Granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) は、主に造血幹細胞移植や好中球減少症の治療に使用される。G-CSF は好中球系列のすべての細胞の生存、増殖、および分化を調節している。G-CSF を投与すると、骨芽細胞や骨細胞は抑制され、造血幹細胞が微小環境に留まるサポートシステムが減弱し、造血幹細胞は血液中に放出され増加する。この現象を骨リモデリングの微小環境において代謝異常が生じていると考え、G-CSF が骨リモデリングの調節因子となっている可能性に注目した。本研究では、マウス抜歯窩の骨性治癒に対する G-CSF の影響を検討することにより、G-CSF が骨リモデリングの微小環境の制御因子の一つである可能性の解明を目的とした。

実験には5週齢の雄性的 C57BL/6J マウスを使用し、G-CSF 群と対照 (生理食塩水処置) 群に分けた。G-CSF (250 $\mu$ g/kg/日) を外科治療の4日前から、12時間ごとに8回腹腔内注射し、上顎片側大臼歯の抜歯を行った。抜歯後6日目にマウスを屠殺し、大腿骨と上顎骨の摘出を行い、 $\mu$ CT による骨形態計測および H&E、TRAP、AgNOR 染色、カルセイン標識を行った。また、G-CSF 投与後1日目および7日目に血液を採取し、血液中の白血球数、血清中の骨吸収 (Tartrate-resistant acid phosphatase 5b : TRACP-5b) および骨形成 (Procollagen type I amino-terminal propeptide : P1NP) マーカーの測定を行った。

G-CSF 群では対照群と比較して、大腿骨遠位骨端および上顎臼歯歯槽中隔の骨量、骨梁数が減少し、骨梁間隙が増加していた。さらに、骨形成マーカーである P1NP は、対照群と比較して G-CSF 群で低下していた。組織学的検討において、対照群の抜歯窩は新生骨が多く確認できたが、G-CSF 群では線維性肉芽組織および幼弱な新生骨が多く観察され、骨性治癒が遷延していた。抜歯後6日目の抜歯窩の骨面積は、対照群よりも G-CSF 群で有意に小さかった。さらに、G-CSF 群の抜歯窩周囲の骨細管数は減少し、骨細胞ネットワークが阻害されていた。また、G-CSF 群ではカルセイン標識により骨石灰化速度 (Mineral apposition rate : MAR) の低下を認めた。この結果より、骨リモデリングの微小環境は G-CSF 投与により骨形成能が低下したことで低代謝回転となり、抜歯窩の骨性治癒が遷延したと考えられた。

以上より、G-CSF は骨リモデリングを制御する因子である可能性が示唆された。