

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 外山 直人

論 文 題 目

The effect of macrophages on an atmospheric pressure plasma-treated titanium membrane with bone marrow stem cells in a model of guided bone regeneration
(Guided bone regeneration モデルにおける大気圧プラズマ処理したチタンがマクロファージに与える影響)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

亀井 讓 

名古屋大学教授

委員

平田 仁 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

日比 英晴 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

本研究では、骨誘導再生法（GBR）を想定したモデルにおける Ti 表面の大気圧プラズマ（APP）処理がマクロファージ（hMp）の骨再生に及ぼす影響を確かめた。APP 処理した Ti（APP-Ti）は表面の濡れ性が向上し、その表面で培養した hMp は未処置の Ti（N-Ti）の場合と比較して抗炎症性に近い極性になり、骨髄間葉系幹細胞（hBMSC）の遊走を促進することを明らかにした。しかしながら、N-Ti と比較して骨芽細胞マーカーの遺伝子発現は上昇したが石灰化能に差はなく、ラット頭蓋骨欠損による GBR モデルでは、組織学的、放射線学的に骨再生に差はなかった。これらの結果より、GBR における APP の hMp の骨再生に対する影響は限定的であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 材料表面の濡れ性が向上することで付着するタンパク質の量が増加すること報告されている。また付着するタンパク質の種類が増加する可能性も報告されており、濡れ性の向上に伴い、hMp をはじめとした Ti 周囲に存在する細胞の接着能や増殖能、分化能に影響した可能性が考えられた。
2. *In vitro* では APP-Ti 上で培養した hMp の骨芽細胞マーカーの遺伝子発現が増加した。一方、培養上清中のタンパク質の網羅的な解析では、hBMSC の骨芽細胞への分化に影響するタンパク質である PAI-1、Syndecan-2 などが N-Ti 上で培養した hMp のみに特異的に検出された。内在性の遺伝子発現の差よりも外因性に分泌されたタンパク質が骨再生に関連する重要な因子となり、*in vivo* との結果の相違につながった可能性が考えられる。
- 3,4. APP 処理の条件は予備実験の結果に基づいているが、本研究では臨床現場を想定し、既存の報告と比較し短時間の処理となった。長時間の処理やプラズマ発生源のガス種の変更によって表面の濡れ性が変化することが報告されており、APP 処理の条件次第では本研究と異なる結果をもたらす可能性がある。また、材料表面にサンドブラスト処理や酸処理により微小な凹凸を付与することで濡れ性が向上し、表面上で培養した間葉系幹細胞や骨芽細胞の増殖能、石灰化能を向上させ、類似した動物モデルにおいて骨形成を促進したとする報告が散見される。本研究では、表面形状による影響を避けるため Ti 表面を平滑にした。既存の報告と同様に濡れ性が向上するため、APP 処理でも骨形成が促進されることが予想されたが、異なる結果となり表面形状による影響が優位であることが示唆された。

本研究は、GBR に用いる遮蔽膜の表面処理を検討する上で有用な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	外 山 直 人
試験担当者	主査	亀井 讓	副査 ₁	平田 仁
	副査 ₂	豊岡 伸哉	指導教授	日比 英晴
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 表面処理による細胞への影響の変化のメカニズムについて2. in vitroとin vivoの結果の相違について3. 表面処理として今後想定される改良方法について4. 大気圧プラズマ処理について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、顎顔面外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				