

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20469

研究課題名(和文) 外側性骨造成術を用いたアパタイトコートヒアルロン酸による骨補填材の開発

研究課題名(英文) Development for apatite-coated hyaluronan acid using lateral bone augmentation

研究代表者

田中 謙光 (TANAKA, Kenko)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教

研究者番号：00610049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：アパタイトコートヒアルロン酸(ACH)の骨形成能を外側性骨造成に応用した。しかしながら、3、6、8週間にて μ CTでの骨形成状態の評価を行ったが新生骨の誘導を認めることができなかったため、今後の検討課題としてあげられた。今回はアパタイトコートヒアルロン酸単独の外側骨造成の検討であったため、骨形成能が乏しかったと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We researched osteogenesis of ACH using lateral bone augmentation. However, It didn't show newly bone formation at 3, 6 and 8 weeks by micro CT. In this study, we considered that ACH have a poor osteogenesis because of lateral bone argumentation using only ACH. Further this study are needed to elucidate ACH and limitation of ACH alone.

研究分野：再生医学

キーワード：ヒアルロン酸 アパタイト 骨芽細胞 骨造成

1. 研究開始当初の背景

顎顔面領域において、腫瘍切除後や口唇口蓋裂の骨欠損、インプラント前の骨造成には、自家骨移植が広く行われてきた。近年、自家骨移植に代わる方法として、種々の骨補填剤が応用されている。現在、骨補填材に用いられる材料として挙げられるのは、同種骨、他家骨、人工合成骨であり、同種骨、他家骨は病原性、抗原性に対する安全性について問題がある。人工合成骨は骨誘導能、骨置換期間の点で他の材料と比較して劣るという報告がなされている。そこで、申請者が注目したのがヒアルロン酸である。ヒアルロン酸は潤滑性や生物学的親和性に優れており関節軟骨の保護や治癒にも臨床使用されている素材である。ヒアルロン酸は組織工学や再生医療のスキャホールドとして注目おり、ヒアルロン酸の骨形成能についての研究も良好な成績が報告されている。しかしながら、ヒアルロン酸はゲル状であるために操作性、整形性が悪いために、ヒアルロン酸を凍結乾燥することで固体化し、操作性、整形性を改良した。

また、我々は新たにバイオミメティック法を用いてヒアルロン酸表面にアパタイトをコートする方法を開発した。バイオミメティック法とは、ヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度を持った擬似体液(SBF)中で材料表面にアパタイトを析出させる手法である。このようにしてできた**アパタイトコートヒアルロン酸(ACH)**は、有機高分子ヒアルロン酸と水酸アパタイト粒子を複合化し、骨と結合する生体活性と骨に近い機械的特性を併せ持った新素材として期待された。そこで、申請者は、ACH を従来より使われているアテロコラーゲン製材(AS)と比較し、検討を行ってきた。現在までの申請者の研究において、ASと比較し、ACHは骨芽細胞様細胞の増殖が促進された事が示唆された。ASと比較し、ACH上にて、ALP酵素活性、骨関連遺伝子マーカー発現の増強が認められた事により、骨芽細胞様細胞の分化が促進された事が示唆された。また、ラット頭蓋骨埋入後3週におけるACH群の新生骨は、AS、Sham群間と比較し、新生骨量の増加が認められた事により内側性の骨欠損内に新生骨形成能が促進された事が示唆された。

以上より、ACHは抜歯窩や歯槽骨に補填するような臨床応用が可能であると考えられる。抜歯窩、嚢胞腔、上顎洞、顎裂、歯槽骨吸収部など、複雑な欠損形態に対応すべく、**in vivoにおける骨形成を検証することを目的とする**

2. 研究の目的

ヒアルロン酸は優れた保湿効果のみならず骨形成促進能もあることが最近明らかになったが、通常はゲル状のためそのまま使うのは困難であった。ヒアルロン酸は凍結乾燥により固相化することができるが、我々はさらに骨親和性の向上と形状の保持のために固

相化したヒアルロン酸の周囲にアパタイトを析出する技術を開発した。さらに、この我々が開発した『**アパタイトコートヒアルロン酸**』は優れた骨誘導能を持つ骨補填材であることを今まで培養骨芽細胞やラット骨欠損モデルを使って証明してきた。そこで、本研究ではアパタイトコートヒアルロン酸が萎縮した歯槽骨を外側性への骨造成に応用できるか調べるために、主に兎を使って骨膜下での外側性への骨造成モデルでその骨補填材としての効果を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は兎を用い、外側性骨造成、歯槽骨萎縮骨の2つのモデルについて sham 群、ヒアルロン酸群 (HY 群)、ACH 群をマイクロフォーカス X 線 CT にて評価した。

平成 26 年度は、まず最初に外側性骨造成モデルを用いて兎の頭頂骨に骨補填材を留置し、チタンメッシュにて固定後 4 週、8 週目の骨造成量の評価を行った。(図 1, 2) 用いてビーグル犬の萎縮させた下顎骨に平成 26 年と同様の手法で、順に実験を行っていく予定であった。これらの結果を元にして、ACH が歯科臨床の骨補填剤として用いられるために改善を行っていく予定であった。



図1 骨膜下へのチタンメッシュ留置



図2 骨膜縫合

4. 研究成果

3、6、8週間(図3, 4, 5)にて μ CTでの骨形成状態の評価を行ったが新生骨の誘導を認めることができなかったため、今後の検討課題としてあげられた。今回はアパタイトコートヒアルロン酸単独の外側骨造成の検討であったため、骨形成能が乏しかったと考えられた。

今後は、骨補填材、間葉系幹細胞などを加えることでアパタイトコートヒアルロン酸との相乗効果を検討し、より臨床的意義の持つ研究に位置づけていく予定である。今回の研究で本研究が臨床的に注目される内容であることが示唆された。

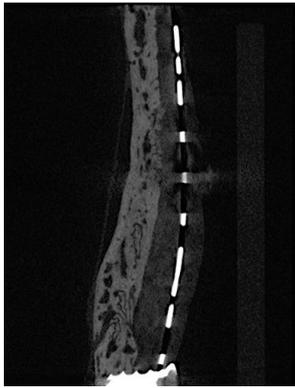


図3 3週目

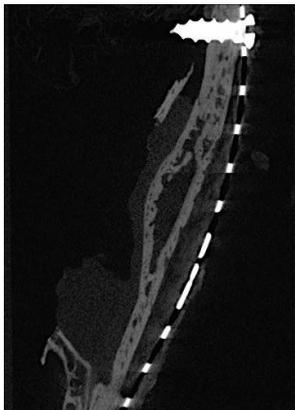


図4 6週目

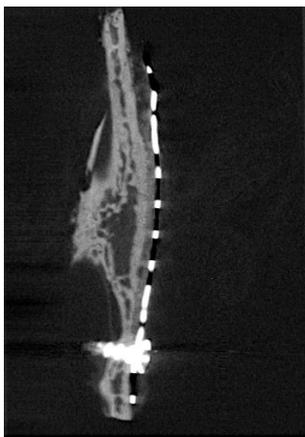


図5 8週目

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. Dense cancellous bone as evidenced by high HU is predictive of late implant failure: a preliminary study. Miyamoto I, Tanaka K. et al. (8人中5番目). Oral Radiology. 2017 Accepted. **査読有**
2. Measurement accuracy of alveolar soft tissue contour using a laboratory laser scanner. Ueno D, Kobayashi M, Tanaka

K. et al. (7人中3番目). Odontology, 2017 Accepted. **査読有**

3. Guided bone regeneration in peri-implantitis bone defect after free gingival graft: A case report. Ueno D, Watanabe T, Tanaka K., Nagano T. Journal of Implant and Advance Clinical Dentistry, 2017 Accepted. **査読有**
4. Sandwich bone graft for vertical augmentation of the posterior maxillary region: a case report with 9-year follow-up. Tanaka K., Sailer I, Kataoka Y, Nogami S, Takahashi T. International Journal of Implant Dentistry, December 2017. **査読有**
5. 当科におけるインプラント脱落、除去症例の検討. 田中謙光, 高橋 哲. (8人中1番目). 東北大学歯学雑誌, 35・36 39-45, 2017. **査読有**
6. 口蓋に生じた膿原性肉芽腫の1例. 北村 淳, 野上 晋之介, 田中 謙光. (10人中4番目). 東北大学歯学雑誌, 34 巻, 60-64, 2015. **査読有**
7. Elderly patients with maxillofacial trauma: study of mandibular condyle fractures. Nogami S, Tanaka K. et al. (7人中6番目). Dent Traumatol, 31, 73-6, 2015. **査読有**
8. The effect of decortication for periosteal expansion osteogenesis using shape memory alloy mesh device. Yamauchi K, Takahashi T, Tanaka K. et al. (7人中3番目). Clinical Implant Dentistry and Related Research, 17, e376-84, 2015. **査読有**

〔学会発表〕(計 7 件)

1. Tanaka K., Takahashi T: Computed tomography-guided implant surgery for dental implant maxillaectomy case: a case report. 第21回(社)日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会 富山 2107.12.9-10
2. 大竹義雄, 野上晋之介, 田中謙光, 田沼裕志, 斎藤 悠, 瀧瀬 衆, 山内健介, 小山重人, 高橋 哲: 腸骨ブロック骨移植後の感染に対してチタンメッシュと腸骨海綿骨細片(PCBM)による上顎骨再建を施行した1例 第19回(社)日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会 横須賀 2015.11.28-29
3. 田沼 裕志, 北村 淳, 田中 謙光, 山内 健介, 高橋 哲: 東北大学病院における骨移植による骨増生の臨床的評価 第60回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会 名古屋 2015.10.16-18
4. Iwama R, Tanaka K., Yamauchi K, Koyama S, Takahashi T: Clinical evaluation of dental implant stability at the time of surgery, its relation with cortical bone thickness, and secondary stability after

healing by resonance frequency analysis.
EA0 Congress Stockholm, Sweden
2015.9.24-26

5. Odashima K, Tanaka K, Yamauchi K, Nogami S, Kataoka Y, Takahashi T: Alveolar distraction osteogenesis of grfted block bone for a severe alveolar atrophy case. EA0 Congress Stockholm, Sweden 2015.9.24-26

6. 北村 淳、田沼 裕志、田中謙光、山内健介、高橋哲：当院歯科インプラントセンターにおける側方開窓アプローチ上顎洞底挙上術による骨増生の臨床的評価 第45回(社)日本口腔インプラント学会・学術大会岡山 2015.9.21-23

7. Nogami S, Yamauchi K, Shimizu Y, Hirayama B, Gerardo Martinez, Tanaka K, Iikubo M, Takahashi T: Influence of mechanical stresss for temporomandibular joint in a rabbit model- Experimental comparison between tractional and compressive mechanical stresss 第56回大韓口腔顎顔面外科学会 2015.4.25-27 Seoul, Korea

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 謙光 (TANAKA Kenko)
鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教
研究者番号：00610049

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()