

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06780

研究課題名(和文)多孔性管腔構造 -TCPと成長因子併用の効果と新規骨補填材の開発

研究課題名(英文) Evaluation of porous luminal structure beta-TCP with growth factor and development of new bone substitute materials

研究代表者

井川 貴博 (IKAWA, Takahiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科歯周病学分野・非常勤講師

研究者番号：20780290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：歯周組織再生治療およびインプラント治療において骨補填剤は欠かせない材料である。本研究では多孔性管腔構造 -TCP、顆粒状、緻密状 -TCPの形状の異なる -TCPを比較し、多孔性管腔構造 -TCPの有効性を評価できたが、新規骨補填剤の開発までには至らなかった。しかし成長因子FGF2と -TCP/ゼラチン複合体併用による効果では歯槽骨再生において有効であることを国際誌にて発表した。

研究成果の概要(英文)：Bone substitute materials are indispensable for periodontal regeneration and implant treatment. This study evaluated histologically localized ridge augmentation using different structures of -TCP including luminal structure -TCP blocks, dense -TCP blocks, and -TCP granule. Though we couldn't develop the new bone substitute materials, luminal structure may have a greater potential for new bone formation. We successfully showed that FGF-2 in gelatin/ -TCP sponges increased potential to support periodontal wound healing.

研究分野：歯周病

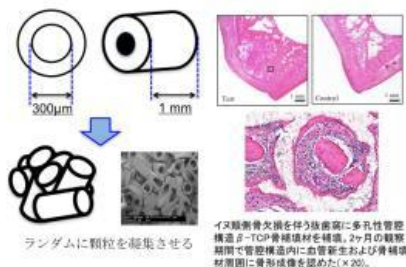
キーワード：骨補填剤 歯周組織再生 再生医療 インプラント 成長因子

1. 研究開始当初の背景

歯周組織再生治療・インプラント治療において骨補填材は欠かせない材料である。骨補填材のゴールドスタンダードは未だに自家骨であるが、自家骨移植には二次的な手術が必要でありドナー側の合併症が多いなどの課題があるため、人工骨が自家骨移植の代替となるための更なる改良が求められている。しかし、従来の顆粒では長期に残存している報告があり、術後感染や再生阻害の原因となりうる可能性が懸念されている¹。そのため、適切な期間で骨へ完全に置換されるための構造を有する骨補填材の開発が必要とされている。

研究代表者は孔径 300 μ m を有するトンネル状の β -TCP 顆粒を凝集させた骨補填材を抜歯窩に補填することで歯槽骨吸収を抑制し、新生骨形成を促すことを報告した(下図)²。

図 1



また歯周組織再生においても有効であることを報告している。さらに我々のグループでは β -TCP/ゼラチン複合体を骨補填剤として線維芽細胞増殖因子-2(FGF-2)と併用することにより、成熟な顎骨の再生を促すことを報告している³。またこれまでエナメルマトリックスデリバティブ(EMD)による歯周炎によって喪失した歯周組織再生への有効性⁴は多数報告されており、長期的にも有効であることが報告されている⁵。近年ではこの EMD を液状にすることで骨補填剤に浸透しやすくなり、骨再生に特化した細胞増殖因子として期待が高い⁶。

しかし、これまでも様々な骨補填材が歯周組織再生治療・インプラント治療に利用されているが、理想的な骨補填剤の発見には至っていない。また近年では骨への完全な置換を期待し、細胞・細胞増殖因子等を骨補填材と併用することが多くなり、再生に関わる因子を活かすための骨補填材、という新しい視点からのアプローチが必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、従来の顆粒状の骨補填材とは異なる形状を駆使した骨補填剤の比較および開発、ならびに細胞増殖因子併用による効果を評価することとした。

3. 研究の方法

(1) 形状による骨再生の比較

大型実験動物の下顎臼歯部に骨欠損を作成し、 β -TCP 骨補填剤の形状を変化させ、骨補填剤の形状による歯槽骨再生の違いを組織学的に評価した。

ビーグル犬 4 頭使用し観察期間は 12 週とした。組織学的評価は Ikawara のモデルで使用した評価項目を用いて、関心領域内の新生骨形成量、残存骨補填材量、骨髓腔の割合を計測した。

(2) 細胞増殖因子併用による効果

大型実験動物の上顎犬歯頰側に歯肉退縮モデルを作成し、 β -TCP/ゼラチン複合体を骨補填材として FGF-2 の併用の有無による骨再生ならびに歯周組織再生への有効性を組織学的に評価した。ビーグル犬 6 頭使用し観察期間は 12 週とした。またマイクロ CT を用いて 3 次元的な骨組織形成量の評価を行った。

(3) 新規担体と成長因子の応用

近年、骨補填剤としてウシ脱灰異種骨が主に使用されている。しかし、長期使用において残存することが報告されている。ウシ脱灰異種骨の焼結温度の異なる材料を使用し、エナメルマトリックスデリバティブを液状にした成長因子を併用した際のインプラント治療に対する効果を大型実験動物にて、組織学的に評価した。

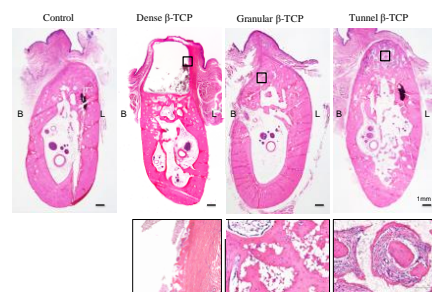
4. 研究成果

(1) 形状による骨再生の比較

β -TCP の形状を比較するためにトンネル型 β -TCP 骨補填剤、顆粒状 β -TCP、緻密状 β -TCP ブロックを使用することができた。歯槽増大量において、トンネル型 β -TCP は緻密状 β -TCP より少なく顆粒状 β -TCP より多い結果となった。一方で、残存 β -TCP 量は緻密状 β -TCP が多く、トンネル型 β -TCP は顆粒状 β -TCP よりやや多いが同程度の結果となった。以上から、トンネル型 β -TCP は歯槽増大量が多く、顆粒の残存量が少ない骨補填剤であることが示唆された(2017 年 IADR 国際歯科学会にて発表を行い、セミファイナリストに選ばれた)。

一方で、トンネル構造を駆使した骨補填材を幾何学的に変化させることは難しく、ミクロ構造を変化させるなど、さらなる検討を加えたいと思っている。

図 2



Groups	Control	Dense	Granular	Tunnel β -TCP
Total area:TA (mm ²)	63.2 \pm 4.7	88.4 \pm 8.9*	63.2 \pm 4.7	77.0 \pm 8.6
Bone Marrow (%)	31.8 \pm 4.4	29.6 \pm 8.4	26.0 \pm 4.2	32.5 \pm 4.9
BMUs (%)	3.4 \pm 0.2	2.5 \pm 0.2	3.6 \pm 0.2	3.2 \pm 0.2
Residual β -TCP (%)		19.9 \pm 4.2*	0.78 \pm 0.8	1.78 \pm 0.61

(2)細胞増殖因子併用による効果
組織学的に β -TCP/ゼラチン複合体を骨補填材とすることで歯肉退縮に対して歯周組織再生を認め、FGF-2 併用部位では新生セメント質および新生骨形成を認めた。またマイクロ CT による三次元的評価にて、新生骨形成量が FGF-2 併用により増加することを認めた。以上から、 β -TCP/ゼラチン複合体と FGF-2 併用により歯周組織再生を促すことが示唆された。
今後は、他の材料との併用による効果を検討する予定である。

(3)新規担体と成長因子の応用
大型実験動物を使用し、下顎臼歯部にインプラントを埋入し頬側骨が欠損したモデルを作成した。ウシ脱灰異種骨担体、液状エナメルマトリックスデリバティブ併用、メンブレンのみの比較を行った。現在、組織学的評価を行っている。

<引用文献>

- ① Susin C, Wikesjö UM. *Periodontol* 2000. 62(1): 232-42. 2013
- ② Ikawa T, Akizuki T, Izumi Y et al. *J Periodontol*. 87(2): 175-83. 2016.
- ③ Hoshi S, Akizuki T, Ikawa T, et al. *J Periodontal Res*. 51(1): 77-85. 2016
- ④ Pontoriero R, Wennstrom J, Lindhe J. *J Clin Periodontol*, 26(12): 833-840. 1999.
- ⑤ Sculean A, Donos N, Schwarz F et al. *J Clin Periodontol*, 31(7): 545-549. 2004.
- ⑥ Miron RJ, Bosshardt DD, Buser D et al. *J Periodontol*. 86(4): 578-587. 2015.

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 2 件)

- ① Shujaa Addin A, Akizuki T, Matsuura T, Hoshi S, Ikawa T, Maruyama K, Ono W, Fukuba S, Izumi Y. Histological healing after nonsurgical periodontal treatment with enamel matrix derivatives in canine experimental periodontitis. *Odontology*. 査読有、2 巻、2018、1-8
DOI: 10.1007/s10266-018-0347-4
- ② Shujaa Addin A., Akizuki T, Hoshi S, Matsuura T, Ikawa T, Fukuba S, Matsui M, Tabata Y, Izumi Y. Biodegradable gelatin/beta-tricalcium phosphate sponges incorporating recombinant human fibroblast growth factor-2 for treatment of recession-type defects: A split-mouth study in dogs. *Journal of Periodontal Research*. 査読有、52 巻、

2017、863-871

DOI: 10.1111/jre.12456

[学会発表] (計 8 件)

- ① Ikawa T, Akizuki T, Maruyama K, Ono W, Shujaa Addin A, Izumi Y. Evaluation of three-dimensional morphological changes in teeth extraction sites after ridge augmentation using Bio-Oss and Bio-Gide; a six-month clinical study. National Symposium Osteology Japan, 2017
- ② Ikawa T, Akizuki T, Shujaa Addin A, Matsuura T, Hoshi S, Fukuba S, Izumi Y. Ridge augmentation using various structures of β -TCP in dogs. IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition, 2017
- ③ 小川実穂、小柳達郎、竹内康雄、片桐さやか、井川貴博、竹内祥吾、関内孝佑、新井祐貴、風間龍之介、若林則幸、和泉雄一、口蓋粘膜の計測における CBCT の有用性、第 145 回日本歯科保存学会秋季学術大会、2016
- ④ Shujaa Addin A, Hoshi S, Matsuura T, Ikawa T, Maruyama K, Ono W, Fukuba S, Izumi Y. rhFGF-2/gelatin- β TCP in the treatment of gingival recessions in dogs. The 102nd Annual Meeting of the American Academy of Periodontology, 2016
- ⑤ Shujaa Addin A, Akizuki T, Hoshi S, Matsuura T, Ikawa T, Maruyama K, Ono W, Fukuba S, Izumi Y. Effect of rhFGF-2/Gelatin- β -TCP on Root Coverage in Beagle Dogs. 94th General Session & Exhibition of the International association for Dental Research Meeting, 2016
- ⑥ 竹内祥吾、小柳達郎、小川実穂、井川貴博、須田智也、竹内康雄、和泉雄一、歯科用エックス線 CT 装置の根分岐部病変診断への応用、第 144 回日本歯科保存学会春季学術大会、2016
- ⑦ Shujaa Addin A, Akizuki T, Hoshi S, Matsuura T, Ikawa T, Maruyama K, Ono W, Fukuba S, Izumi Y. Effect of rhFGF-2 Combined with Gelatin/ β -TCP Sponge on Root Coverage: a Pilot Study in Beagle Dogs. The 59th Spring Meeting of The Japanese Society of Periodontology. 2016
- ⑧ Ikawa T, Akizuki T, Matsuura T, Hoshi S, Ono W, Maruyama K, Shujaa Addin A, Izumi Y. Histological evaluation of the tunnel β -tricalcium phosphate blocks for ridge preservation after tooth extraction with buccal bone deficiency in beagle dogs. Osteology International Symposium, Principauté

de Monaco, 2016.

〔図書〕(計 3 件)

- ① 和泉雄一、小田茂、菊池重成、秋月達也
他、医歯薬出版株式会社 歯周外科の基
本テクニック 術前検査からメインテナ
ンスまで、2017、202
- ② 和泉雄一、窪木拓男、山崎長郎、クイン
テッセンス出版株式会社 垂直的および
水平的歯槽堤増大術 ソーセージテクニ
ックと新たなコンビネーショングラフト、
2017、352
- ③ 矢野 章, 井川貴博, 和泉雄一、日本歯科
理工学会誌 【インプラント・ガイド
ドサージェリーの現状】 デンツプロイシ
ロナ GALILEOS Implant システムの特徴
と臨床の現状 簡単・迅速・安価を可能に
したシステム、2017、185-188

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井川 貴博 (IAKWA, Takahiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究

科歯周病学分野・非常勤講師

研究者番号：20780290