

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20538

研究課題名(和文)新規 顎関節部治療材 “ナタデココディスク” の開発

研究課題名(英文) Development of "Nata de coco Disc" as a novel treatment material for temporomandibular joint lesions

研究代表者

吉野 綾 (Yoshino, Aya)

福岡大学・医学部・講師

研究者番号：20570914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの研究で、生体材料として必要な条件として吸水膨張性、引っ張り強度、薬剤徐放性、生体安全性について優位な“ナタデココシート”を開発した。本研究では、顎関節強直症の手術にこれを応用することを想定し、“ナタデココシート”から、関節円板を模倣したディスク状の“ナタデココディスク”を調整した。実際の臨床においては顎関節強直症の外科的治療例の蓄積を行ってきた。中間挿入物に頬脂肪体を使用した症例を含む臨床例について国際学会で発表を行った。また、ナタデココシートの歯科デンタルインプラント治療における骨造成治療への応用についても検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ナタデココとして知られるバクテリアルセルロースを、歯科口腔外科分野における治療に活かす研究を行った。ナタデココをもとにしたシートを応用し、顎の関節の手術への適用を検討するとともに、並行して、デンタルインプラント手術で行われる骨を増やす手術である上顎洞底挙上術へ応用することを検討した。

研究成果の概要(英文)：“Nata de coco Sheet” featuring solution absorption, expansion, tensile strength, drug release, and biocompatibility has developed in previous work. The aim of this study is to assess the applicability of it on a bony gap arthroplasty of the mandible for a temporomandibular joint ankylosis. “Nata de coco Disc” that shapes an articular disc of temporomandibular joint is evolved from “Nata de coco Sheet”. In the research, the clinical cases of surgical treatment for temporomandibular joint ankylosis have been accumulated. With our work of “Nata de coco Disc”, a clinical case utilizing a buccal fat pad for filling to a bony gap arthroplasty of the mandible was reported in the international conference. In addition, we assessed whether “Nata de coco Sheet” provides a functional means for clinical pre-dental implant bone augmentation in the maxillary sinus for the dental implant treatments.

研究分野：口腔外科学

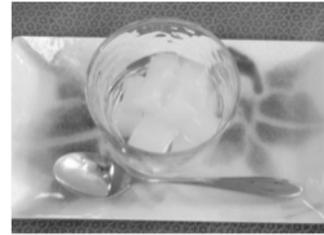
キーワード：再建 生体材料 バクテリアルセルロース

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 1-1) “ナタデココ”とは

アジアのデザートとしてよく知られている“ナタデココ”は、実は酢酸菌が産生するセルロースで“バクテリアルセルロース”の別名を持つ。バクテリアが産生する細いセルロース繊維が、密に絡まり、立体構造を成したものである。そのため、植物から得られるセルロースと同じセルロースでありながら、異なる材料学的特徴を持つ。

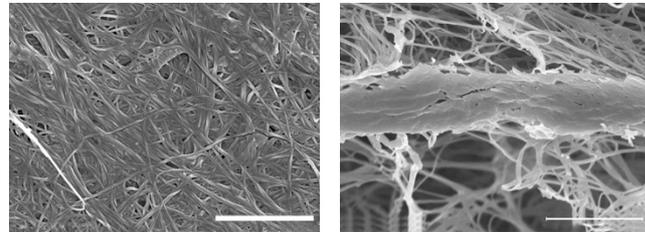


ナタデココ

### 1-2) ナタデココの医療応用

ナタデココはその優れた特性から、これまでに高品質のスピーカー材料、液晶画面など、さまざまな工業応用がなされてきた (Tabuchi M, Baba Y. *Anal Chem* 2005; 77(21): 7090-3.)。

また、人工血管、神経の再生などへの応用も研究されている (Andrade FK, et al. *Acta Biomater* 2010; 6(10): 4034-41.)。



開発したナタデココシートの電子顕微鏡写真 左:表面 右:断面

これまでの研究でナタデココを応用した“ナタデココシート”を作製し、それを加工した新規歯科根管治療材“ナタデココポイント”の開発に成功しており、現行治療材に比し優れた特性を有することを証明した (Aya Yoshino, et al. Applicability of bacterial cellulose as an alternative to paper points in endodontic treatment. *Acta biomaterialia*: 9: 6119-6122.)。

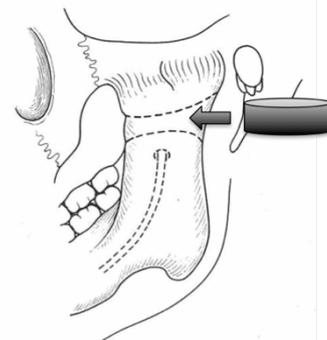
平行して顎関節骨折の治癒メカニズムの解明について研究を進めてきた (Hiroto Tatsumi, et al. Effect of ageing on healing of bilateral mandibular condyle fracture in a rat model. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 43(2):185-193.)。また、ナタデココを骨形成タンパク質のキャリアとし、上顎洞底挙上術における骨造成に応用する研究も進めている。

また世界的には、耳介軟骨の代替材料としての研究もすすんでおり、軟骨の代替材料としての期待も高まっている (Martínez Ávila H1, et al. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98(17):7423-35.)。

われわれの開発したナタデココシートの優れた特性、関連する研究実績と、軟骨の代替材料としての可能性から、新規顎関節部治療材“ナタデココディスク”の開発を着想した。

### 1-3) 顎関節強直症とその治療法について

顎関節強直症は、顎関節部に線維増殖や骨性増殖が生じ、開口運動が障害される病態である。後天的には顎関節部の骨折や炎症をきっかけに生じることが多い。稀であるが先天性のものもあり、その原因は不明である。治療では、癒着した部分を切断し、切除断端を新しい関節として機能させ開口を可能にする、顎関節受動術が行われる。しかし様々な原因により、再発する症例も多い。そして再発症例では、骨や繊維性の増殖能が高く、初発時以上に高度な癒着を来すことが多い。このため、再癒着を防止する目的で、切除部に人工の中間挿入物や皮弁、筋膜などを挿入したり、人工の関節等を作製したりするといった、さまざまな治療方法や治療材の開発が行われてきた。しかし、いまだその治療方法は確立されていないのが現状である。



顎関節受動術と中間挿入物

われわれは頬脂肪体を中間挿入物とする再建法 (Yoko Toshihiro, Aya Yoshino, et al. Applicability of buccal fat pad grafting for oral reconstruction. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*: 42: 604-610, 2013) など、新たな治療法を検討してきた。

## 2. 研究の目的

顎関節強直症治療における中間挿入物として利用できる、新規顎関節治療材“ナタデココディスク”を開発すること

## 3. 研究の方法

### 3-1) ナタデココディスクの開発と動物モデルへの応用

従来のナタデココシートを参考に、ディスク状のナタデココを精製する。  
動物モデルとして、ラット顎関節骨折モデルを作製し、治癒過程を評価する。

### 3-2) 臨床応用の検討

顎関節強直症の手術症例を蓄積、治癒および術後経過を追跡し、骨間隙へ挿入する中間挿入物に求められる性質を検討する。

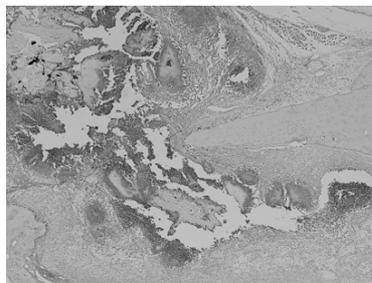
ナタデココシートを骨形成タンパク質のキャリアとし、上顎洞底挙上術における骨造成への応用を検討する。

## 4. 研究成果

### 4-1) ナタデココディスクの開発と動物モデルへの応用

ナタデココシートからディスク状のナタデココディスクを作製した。

ラットの下顎骨関節突起をフィッシャーバーにて切断したラット顎関節突起骨折モデルを作製した。Controlとして片側は骨きりのみを行い、対側は骨間隙にナタデココを挿入した。2週間後屠殺し、パラフィンブロックを作製、薄切してプレパラートを作製し、H-E染色を施した。ナタデココの周囲には炎症性細胞の集積がみられたものの内部までの浸透はなかった。



ナタデココディスクを挿入した  
ラット顎関節骨折モデル  
病理組織画像 (H-E, 4×10)

### 4-2) 臨床応用の検討

顎関節強直症の手術において、骨間隙へ挿入する中間挿入物として頬脂肪体を用いた症例を経験し、治癒および術後経過を追跡した(辰巳博人, 他. 口腔内アプローチによる骨間隙形成と有茎頬脂肪体を用いた顎関節授動術の1例. 日口外科誌: 66(3): 131-135, 2020)。

ナタデココシートの上顎洞底挙上術への適用について検討し、その有用性を示した(Koike T, Yoshino A, et.al. Histological Analyses of Bacterial Cellulose as a Carrier for BMP-2 in Bone Regeneration in Japanese White Rabbits. Journal of Bio-Integration: 8:95-100,2018)(Takashi Koike, et.al. Efficacy of bacterial cellulose as a carrier of BMP-2 for bone regeneration in a rabbit frontal sinus model. Materials (Basel): 12(15), 2019.)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Aya Yoshino	4. 巻 1
2. 論文標題 Applicability of buccal fat pad grafting for oral reconstruction	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 40th World Congress of the International College of Surgeons, 62nd Annual Congress of International College of Surgeons Japan Section, Proceedings	6. 最初と最後の頁 354
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koike T, Yoshino A, et.al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Histological Analyses of Bacterial Cellulose as a Carrier for BMP-2 in Bone Regeneration in Japanese White Rabbits	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bio-Integration	6. 最初と最後の頁 95-100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Koike	4. 巻 12(15)
2. 論文標題 Efficacy of bacterial cellulose as a carrier of BMP-2 for bone regeneration in a rabbit frontal sinus model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Materials (Basel)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ma12152489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 辰巳博人	4. 巻 66(3)
2. 論文標題 口腔内アプローチによる骨間隙形成と有茎類脂肪体を用いた顎関節授動術の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 131-135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5794/jjoms.66.131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aya Yoshino	4. 巻 31
2. 論文標題 Rectal administration of midazolam plus ketamine as conscious sedation for injured paediatric patients requiring Oral surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 241-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.01.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉野 綾	4. 巻 45
2. 論文標題 頬粘膜癌の手術術式に関する検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 489-491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉野 綾	4. 巻 in press
2. 論文標題 口腔外科治療を要した墜落・転落症例の傾向 -自殺企図と偶発的事故の特徴の解析-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本口腔外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) -	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aya Yoshino	4. 巻 in press
2. 論文標題 Hypoxic induction of CCN2 mRNA through p38 MAP kinase activation in the human chondrosarcoma-derived cell line, HCS-2/8	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) -	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Aya Yoshino
2. 発表標題 Applicability of buccal fat pad grafting for oral reconstruction
3. 学会等名 80th Annual Surgical Update for the International College of Surgeons United States Section (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小池尚史
2. 発表標題 Bacterial Cellulose を担体とする上顎洞底挙上術における骨形成の検討
3. 学会等名 バイオインテグレーション学会第8回総会・学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----