

令和元年5月20日現在

機関番号：32650

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20678

研究課題名(和文) 糖尿病状態における安全で効率的な新規歯周組織再生療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of safe and efficient novel periodontal regenerative therapy in diabetic condition

研究代表者

備前島 崇浩 (Bizenjima, Takahiro)

東京歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：40755021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病ラットの歯周組織欠損に、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)と自己組織化ペプチド(RADA16)を併用した歯周組織再生療法を行い、歯周組織再生に及ぼす影響について比較検討を行なった。外科的に作成したラット歯周組織欠損に対し、無作為にRADA単独、bFGFとRADA併用による歯周組織再生療法を行なった。健常群、糖尿病群ともにbFGFとRADAを併用することでより多くの新生骨が形成され、上皮の深行増殖も抑制した。これらのことはbFGF/RADA16の併用療法は、糖尿病状態における歯周組織再生に有効であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では糖尿病状態の実験動物に対して、歯周組織再生療法を行い治癒に関する影響を比較・検討した。歯周炎に罹患した結果、起こりうる歯槽骨吸収を模した状態を、実験動物の歯周組織に人工的に作成し再生療法を行った。再生療法に関しては、成長因子と足場となる基材を併用した歯周組織再生療法を行った。今回の結果では、糖尿病状態の実験動物においても、成長因子と足場材料を組み合わせた歯周組織再生療法を行うことで、歯槽骨再生に改善が認められた。本研究で得られた知見を基とし、さらに効率的な歯周組織再生療法が確立されれば、糖尿病をはじめ、全身状態に問題がある患者への治療戦略の飛躍的な発展につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to evaluate the effect of fibroblast growth factor (FGF)-2 combined with self-assembling peptide (SAP) nanofibre hydrogel on the surgical periodontal defects in type 2 diabetes rats. Periodontal defects were surgically created at maxillary first molars. Then, defects were assigned to two subgroups: treatment with SAP hydrogel (2.5% RADA16) alone and FGF-2 with RADA16 (FGF-2/RADA16), following a split mouth design. In non-diabetes and diabetes groups, FGF-2/RADA16 treatment increased new bone formation and suppressed epithelial down-growth. Within the limitation of the present study, it was concluded that FGF-2/RADA16 treatment effectively promoted healing surgical periodontal defect in type 2 diabetic rats.

研究分野：医歯薬学

キーワード：歯周組織再生療法 FGF-2 自己組織化ペプチド 糖尿病

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

糖尿病は歯周病の重要なリスクファクターである。コントロール不良な糖尿病患者では、感染防御機構の低下や創傷治癒不全を起こしやすいことが知られており、歯周組織の治癒にも問題があることが指摘されている。これまでの研究で申請者らは、streptozotocin (STZ) 誘発糖尿病ラットの第一臼歯近心の歯周組織欠損部に FGF-2 を応用し、歯周組織再生に及ぼす影響を健常群と比較した (Bizenjima et al, J Clin Periodontol, 2015)。その結果、糖尿病ラットに FGF-2 を応用することで欠損部の根面に対し、斜走する歯根膜様のコラーゲン線維束が観察され (図 1)、また対照群と比較し新生骨の形成量が有意に増加した (図 2)。このように申請者らは FGF-2 が糖尿病状態においても歯周組織再生を促進することを初めて見出した。しかし FGF-2 単独の応用では再生は限定的であり、健常群と比較すると新生骨形成量は減少し、セメント質の新生も限局的であったため、今後はより効率的に歯周組織欠損部に成長因子を作用させることのできる歯周組織再生療法が必要であると考えられる。自己組織化ペプチドは、高い生体適合性、安全性を有すると共に、細胞接着性、操作性にも優れていることから、再生治療における三次元的足場材料として注目が高まっている。また自己組織化ペプチドは FGF-2, VEGF, BDNF などの各種増殖因子を徐放する働きがあることも報告されている (Gelain et al., J Control Release 2010)。以上のことから、再生の足場として自己組織化ペプチドハイドロゲルを用いる着想に至った。またこれまでに用いてきた STZ ラットは膵  $\beta$  細胞を選択的に破壊した 1 型糖尿病モデルのラットであることが報告されている。しかし国内の糖尿病患者の多くは 2 型糖尿病を患っている場合がほとんどである。そこで今後はより臨床に即した 2 型糖尿病モデルを用いた研究を行うことが重要であると考えられる。

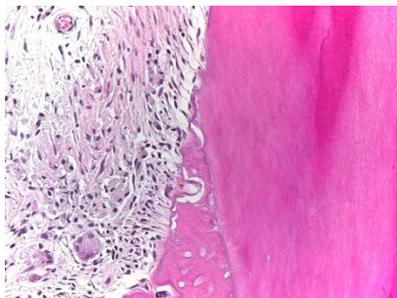


図 1 FGF-応用 術後 4 週

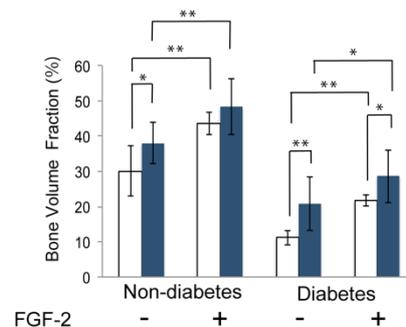


図 2 新生骨形成量の比較

## 2. 研究の目的

近年、糖尿病など全身状態に問題のある歯周炎患者への効果的な再生治療のあり方が課題となっている。細胞増殖因子は、わが国における新規歯周組織再生療法としての臨床応用が期待されているが、糖尿病患者に使用した場合の効果については未だ不明な点が多い。本研究の目的は糖尿病状態の歯周組織欠損部に増殖因子と自己組織化ペプチドを併用した歯周組織再生療法を行なった場合の治癒動態について明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

実験動物には2型糖尿病モデルラットのGK (Goto-Kakizaki)ラット, Wistarラットを使用する。外科的に歯周組織欠損(2×2×1.7)を作成し, 根面をルートプレーニングする。実験側にはFGF-2を併用した自己組織化ペプチド (RADA16)を応用する。対照側は自己組織化ペプチドのみを応用し, 4週で安楽死させ  $\mu$ CT撮影後, 検体を採取し, 歯周組織再生効果について組織学的に評価・検討する。

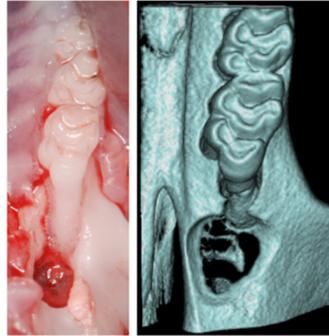


図3 歯周組織欠損

### 4. 研究成果

術後, 全ての手術部位において膿瘍形成, 歯肉壊死等は認められなかった。組織学的観察ではGKラット群で上皮の深行増殖が確認された。RADA16を基材としてFGF-2を応用することで上皮の深行増殖が抑制され, 健常群, 糖尿病群ともに新生骨の形成量が増加した。また FGF-2/RADA16 応用群では, 骨欠損部の根面に対し, 斜走する歯根膜様のコラーゲン線維束が観察された。

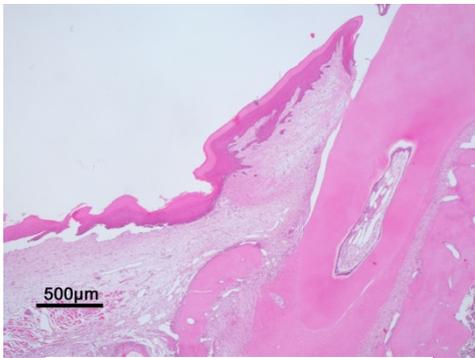


図4 健常群 RADA16 応用



図5 糖尿病群 RADA16 応用

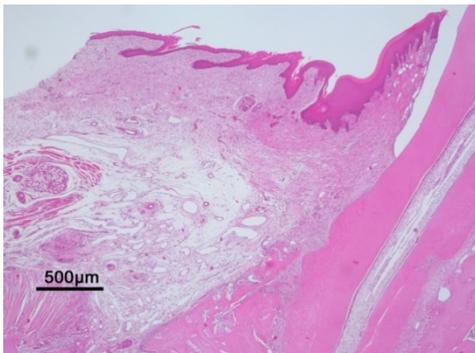


図6 健常群 FGF-2/RADA16 応用

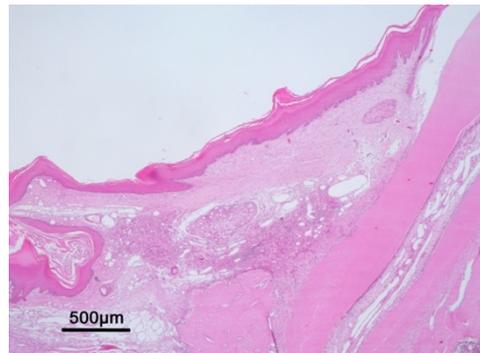


図7 糖尿病群 FGF-2/RADA16 応用

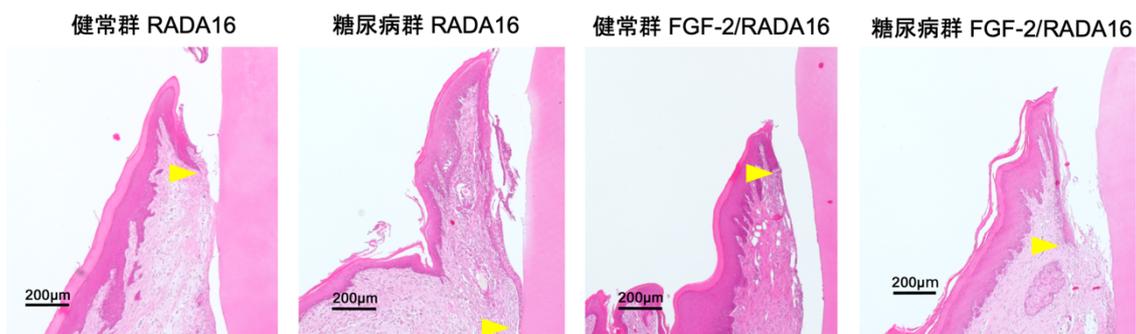


図8 上皮拡大

$\mu$ CTによる新生骨の観察においても GK ラット群と比較して健康群で新生骨の形成量が増加した。さらに FGF-2/RADA16 を応用することで GK ラット群でも新生骨形成量が増加した。しかし両群で著名な新生セメント質の形成は認められなかった。

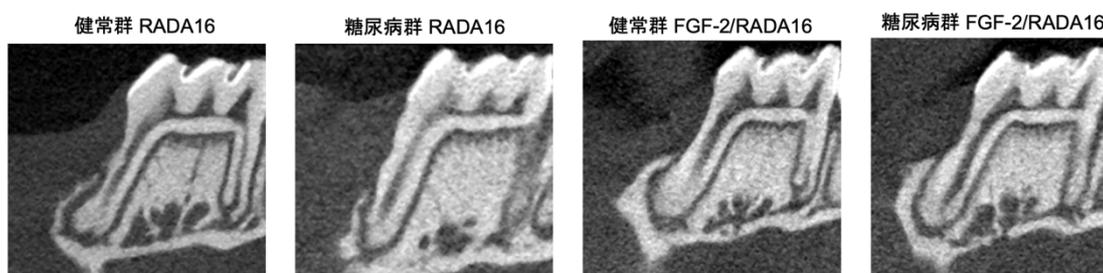


図9  $\mu$ CT 画像

本研究結果より、FGF-2/RADA16 の併用による新規歯周組織再生療法の可能性が見出された。また、今回の結果は糖尿病状態の歯周組織欠損部にも有効であることが示唆された。糖尿病状態の歯周組織に、効率的に奏功する歯周組織再生療法は、生物学的観点からはもちろんのこと、臨床的観点からも非常に意義深いものであると考えられる。

#### <引用文献>

- ① Bizenjima, T., Seshima, F., Ishizuka, Y., Takeuchi, T., Kinumatsu, T. & Saito, A. (2015) Fibroblast growth factor-2 promotes healing of surgically created periodontal defects in rats with early, streptozotocin-induced diabetes via increasing cell proliferation and regulating angiogenesis. *Journal of Clinical Periodontology* 42, 62–71.
- ② Gelain, F., Bottai, D., Vescovi, A. & Zhang, S. (2006) Designer self-assembling peptide nanofiber scaffolds for adult mouse neural stem cell 3-dimensional cultures. *PLoS One* 1, e11

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。