

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11980

研究課題名(和文) 水平性骨吸収の再生を可能とするハイブリッド型歯周組織再生治療の開発

研究課題名(英文) Pilot study of periodontal regeneration for horizontal bone defect using hybrid treatment.

研究代表者

秋月 達也 (Akizuki, Tatsuya)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・講師

研究者番号：50401378

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：過去の研究で得られた、内径300 μ mの -TCPを原料とした骨補填材を3Dプリンタを使用してデザイン、作成することに関しては残念ながら現状として不可能であった。FDM方式の汎用3Dプリンタを用い生分解性高分子であるPLAを用いて、歯科用CTのDICOMデータにて局所的な顎骨、歯牙模型を作成することができた。今後費用を抑えた研究開発ができる可能性が示唆された。ほかに新規の荷電 -TCP骨移植材の開発を行い、骨形成について良好な結果が得られたことを論文発表することができた。また、トンネル -TCPについては顎骨内の長期経過観察においては、良好な骨形成、骨への置換吸収が起こることがわかり、報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病のうち歯周炎は歯を支持している骨が吸収し歯を喪失する疾患であり、治療においては骨形成を行う必要がある。現在様々な歯周組織再生治療が研究開発されているが、よりよい骨形成を起こすことができる治療法の開発が望まれている。本研究では、新しい材料として荷電したバイオセラミックスを使用することでよりよい骨形成がえられることがわかり、今後の骨補填剤の研究において一助となると考えられる。また、3Dプリンターを使用した歯周組織の再生に関して、モデルを作成することができ、今後の研究の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Unfortunately, it was not possible to design and create a bone graft made from -TCP with an internal diameter of 300 μ m which was obtained in the past research, using a 3D printer. Using the FDM 3D printer and PLA, which is a biodegradable polymer, it was able to create a jawbone and tooth model with DICOM data of dental CT. It was suggested that research and development could be carried out at low cost in the future. We also developed a new charged -TCP bone graft material and presented a paper showing that good results were obtained for bone formation. We also reported that tunnel -TCP showed good bone formation and bone resorption during long-term follow-up.

研究分野：歯周治療

キーワード：歯周組織再生 骨補填剤 -TCP

1. 研究開始当初の背景

近年、再生治療を目的として、幹細胞、iPS 細胞などを応用した基礎研究がおこなわれているが、これらの細胞は安全性の確認、費用において臨床応用までの道のりはまだ遠い。また臨床応用されている骨移植材は顆粒状のものがほとんどで、垂直的に骨造成を行うことは難しく、多くの患者が求めている“水平性骨吸収”に対する治療法はまだない。

これまでに申請者は細胞シートでの歯周組織再生(細胞)、rhFGF-2による顎堤増大(成長因子)、骨形成促進-TCPブロック骨移植材での顎堤増大・歯周組織再生(骨内欠損)(スキャフォールド)に関する研究を主に大型動物を用いて行ってきた。我々の開発した新規スキャフォールド(random tube-TCPブロック)は骨形成を促進する内径300 μ m、長さ1mmのtubeをランダムに組み合わせたブロックで、すでに歯槽骨のみでの垂直的な再生は成功し、骨移植材内部にまで良好な骨形成が認められることを報告した。

2. 研究の目的

本研究では、現在市場にない骨伝導能を移植材の内部にまで有するブロック状の骨移植材を使用し、最適な歯周組織再生環境を整えることで、これまで難しいと言われていた水平性骨吸収の再生治療についての検討を行うことを目的として行った。

3. 研究の方法

(1)3Dプリンターを使用した顎骨モデルの作成

3Dプリンターを使用する際の顎骨モデルの作成を行うために、FDM方式の3Dプリンターであるda Vinci 1.0 Pro(xyz printing)を用いて、熱可塑性PLA樹脂を用いてモデルを作製した。ヒト下顎骨のDICOMデータを用いてオープンソースの3DCGソフトであるBlenderを用いて、stlデータを作製し、顎骨モデルの印刷を行った。DICOMデータの調整としてImage Jを用いて各画像のアーティファクトを除去した。

(2)新しい荷電-TCP骨補填剤の作成と骨形成能の組織学的評価

Polarized-TCP骨補填剤の作成のため、顆粒状の骨補填剤をシリンダーに填入し、両端より電流を流し荷電させた。荷電状態の確認をおこない、同新規骨補填剤の骨形成能を評価することを目的としてイヌの顎骨モデルにて評価を行った対照群としては荷電していない骨補填剤を使用した。

(3)random tube-TCPブロックの顎骨内での吸収に関する長期的評価

random tube-TCPブロックの顎骨内への応用での長期経過を評価するため、イヌ抜歯窩顎堤欠損モデルを使用し6か月での骨形成能、移植材の吸収について組織学的評価を行った。

(4)骨補填剤の種類と歯周炎の再発の影響

骨補填剤ごとの再生後の組織への再感染による影響を評価するため、イヌ歯周組織欠損モデルを用いて自家骨、異種骨、人工骨(-TCP)の移植を行い、実験的歯周炎を起こし、それぞれの組織学の際について評価を行った。

4. 研究成果

(1)3Dプリンターを使用した顎骨モデルの作成

過去の研究で得られた、内径300 μ mの-TCPを原料とした骨補填材を3Dプリンタを使用してデザイン、作成することに関しては残念ながら現状としては叶わなかった。調査の結果、同材料を原料として作成する場合、原材料、装置から新規に作製を行わねばならず費用は高額となり、今回の予算では施行が難しかった。

そのため、代替として今回の実験では比較的安価に入手できるFDM方式の汎用3Dプリンタを用いて同形状の再現を行うことを試行した。同方式の材料のうちPLAは生分解性高分子であり、将来的に生体内への応用も可能となる可能性があり使用した。しかしながら内径300 μ mの中空状の形状を維持したまま作成することは難しかった。

パイロットスタディーとして歯科用CTのDICOMデータを用いて局所的な顎骨、歯牙模型を作成することができた。これらは汎用ソフトを使用して作成することができ、今後費用

を抑えた研究開発ができる可能性が示唆された。

(2)新しい荷電 -TCP 骨補填剤の作成と骨形成能の組織学的評価

今回は当初予定していた通りには検討を行うことはできなかったが、試行錯誤を行う途中にて新たな発見も得られた。とくに代替材料の検討を行う中で、新規の荷電 -TCP 骨移植材の開発を行うことができ、骨形成について良好な結果が得られたことを論文発表することができた。これまでに、ハイドロキシアパタイトの顆粒を用いて、荷電させた骨補填剤を作製し、良好な骨形成能を示すことが報告されていたが、TCP を用いて荷電させた報告はなく、TCP を荷電させることができること、極性を持たせることで骨形成能が向上することが示唆され、今後の吸収性骨補填剤の新しい可能性を示すことができた。

(3) random tube -TCP ブロックの顎骨内での吸収に関する長期的評価

トンネル -TCP については顎骨内の挙動についてはこれまで短期間での骨形成、生体内での安定性のみを報告したものであったが、今回、長期経過観察の結果を示すことができた。長期では移植したブロック状の骨補填剤の新生骨への置換吸収が進み、形成された新生骨も幅が良好に維持されていることがわかった。

(4)骨補填剤の種類と歯周炎の再発の影響

また、現在使用されている骨補填剤について歯周炎の再発について比較検討を行い、-TCP の良好な挙動を確認することができたという結果について発表を行った。人工骨補填剤は、自家骨と比較すると細胞成分、成長因子を含まないため、再生に関してはやや劣るということが言われているが、今回の結果でも有意差は認めなかったものの、骨形成量は少ない傾向が示された。実験的歯周炎を惹起した結果の組織破壊については人工骨を用いた群で自家骨群と比較し差は認められなかったため、再生された組織に関してはどちらも比較的安定していることがわかり、-TCP の応用への正当性を支持するものであった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukuba Shunsuke, Akizuki Tatsuya, Hoshi Shu, Matsuura Takanori, Shujaa Addin Ammar, Okada Munehiro, Tabata Yasuhiko, Matsui Makoto, Tabata Makoto J., Sugiura Nakazato Makoto, Izumi Yuichi	4. 巻 54
2. 論文標題 Comparison between different isoelectric points of biodegradable gelatin sponges incorporating tricalcium phosphate and recombinant human fibroblast growth factor 2 for ridge augmentation: A preclinical study of saddle type defects in dogs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 278 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12628	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 Shujaa Addin Ammar, Akizuki Tatsuya, Matsuura Takanori, Hoshi Shu, Ikawa Takahiro, Maruyama Kiichi, Ono Wataru, Fukuba Shunsuke, Izumi Yuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Histological healing after nonsurgical periodontal treatment with enamel matrix derivatives in canine experimental periodontitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Odontology	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) 10.1007/s10266-018-0347-4	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 Shujaa Addin A., Akizuki T., Hoshi S., Matsuura T., Ikawa T., Fukuba S., Matsui M., Tabata Y., Izumi Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 863 ~ 871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12456	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 秋月 達也
2. 発表標題 シンポジウムII歯周炎・インプラント周囲炎予防のためのバイオロジー～マテリアルと医療デバイスの観点から～ 歯周組織再生・骨造成に用いる吸収性骨移植材について
3. 学会等名 第61回秋季日本歯周病学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋月 達也
2. 発表標題 Regeneration of lost alveolar bone. Translational researches of the noble materials.
3. 学会等名 the Annual Scientific Program of the 41st Annual Scientific Meeting of the Association for Dental Sciences of the Republic of China (ADS-ROC)台湾歯科医学会総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋月 達也
2. 発表標題 Novel regenerative materials in periodontology/ Implant dentistry
3. 学会等名 NTU-TMDU Periodontology Joint Symposium
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野原康平, 松浦孝典, 秋月達也, 星嵩, アマル・シュジャ・アディン, 福場駿介, 岡田宗大, 森祥太郎, 佐藤諒, 和泉雄一
2. 発表標題 異なる骨移植材料を用いた再生組織に対する細菌感染の影響
3. 学会等名 第61回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Fukuba, T. Akizuki, T. Matsuura, S. Hoshi, A. Shujaa Addin, M. Okada, Y. Izumi
2. 発表標題 Effects of combined use of recombinant human Fibroblast growth factor-2 and -Tricalcium phosphate on ridge preservation in dehiscence bone defects after tooth extraction: A splitmouth study in dogs.
3. 学会等名 Europerio 9 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福場駿介, 秋月達也, 星嵩, 松浦孝典, シュジャ アディーン アマル, 岡田宗大, 田畑泰彦, 田畑純, 杉浦 - 仲里真琴, 和泉雄一
2. 発表標題 等電点の異なる -TCP 含有ゼラチンスポンジと組換え型ヒト線 維芽細胞増殖因子 (rhFGF-2) を併用した顎堤増大術における効果の比較検討
3. 学会等名 日本歯周病学会60周年記念京都大会
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
研究分担者	松浦 孝典 (Matsuura Takanori) (20755863)	東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医員 (12602)	
研究分担者	井川 貴博 (Ikawa Takahiro) (20780290)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師 (12602)	
研究分担者	星 嵩 (Hoshi Shu) (70757210)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師 (12602)	

6. 研究組織(つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	和泉 雄一 (Izumi Yuichi) (60159803)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・名誉教授 (12602)	