

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K17205

研究課題名（和文）外側性骨造成を目的とした骨形成促進因子含有骨梁構造型骨再生ユニットの確立

研究課題名（英文）The effect of bFGF on Vertical Ridge Augmentation using Porous Composite Hydroxyapatite poly-DL-lactide

研究代表者

秋野 徳雄 (Norio, Akino)

東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：10736002

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：研究開始当初の背景：術者及び患者の負担を軽減するために近年様々な骨補填材が開発され、インプラント治療においても応用されている。これらの材料形態は顆粒状であるため広範囲に及ぶ水平的な骨吸収や高度に萎縮あるいは欠損した顎骨の骨造成には自家骨移植（オンレーグラフト法）が一般的に行われている。先行研究において、垂直的骨造成を目的とした立体形状を有する多孔性の未焼成ハイドロキシアパタイト/ポリ-DL-乳酸（以下、uHA/PDLLA）ブロックの垂直的骨造成における有用性を検討した。その結果、FGFを添加することにより早期の骨形成及び新生血管増生の促進が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

患者の負担を軽減するために近年様々な骨補填材が開発され、インプラント治療においても応用されている。しかし、これらの材料形態は顆粒状であるため広範囲に及ぶ水平的な骨吸収や高度に萎縮あるいは欠損した顎骨の骨造成には自家骨を形態修正し骨接合スクリューにて固定する自家骨移植（オンレーグラフト法）が一般的に行われている。そのため依然として、負担が大きい治療法であり、今回研究中の補填材が臨床応用されることにより、手術の簡略化・侵襲の軽減が可能になり研究の社会的意義は大きいものであると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated that the porous uncalcined hydroxyapatite /poly-DL-lactic acid block(uHA/PDLLA) is biodegradable and osteogenic suggesting that this material is a useful material for vertical bone augmentation. Recently, it has been reported that recombinant human bFGF (basic fibroblast growth factor) developed as a periodontal tissue regeneration drug promotes proliferation of undifferentiated mesenchymal stem cells and the new bone formation. The aim of this study was to evaluate the new bone formation of the uHA/PDLLA block using bFGF for vertical bone augmentation on the parietal bone of the rabbits.

研究分野：骨再生

キーワード：未焼成ハイドロキシアパタイト/ポリ-DL-乳酸 遺伝子組換えヒトbFGF 塩基性線維芽細胞増殖因子 垂直的骨造成 骨補填材 血管新生促進作用 新生血管増生 骨形成

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、研究者個人に帰属します。

多孔性ハイドロキシアパタイト/ポリ-DL-乳酸(uHA/ PDLLA)を用いた垂直的骨造成における bFGF の効果

- The effect of bFGF on Vertical Ridge Augmentation using Porous Composite Hydroxyapatite / poly-DL-lactide-

1. 研究開始当初の背景

術者及び患者の負担を軽減するために近年様々な骨補填材が開発され、インプラント治療においても応用されている。しかし、これらの材料形態は顆粒状であるため広範囲に及ぶ水平的な骨吸収や高度に萎縮あるいは欠損した顎骨の骨造成には自家骨を形態修正し骨接合スクリューにて固定する自家骨移植（オンレーグラフト法）が一般的に行われている。

われわれは先行研究において、垂直的骨造成を目的とした立体形状を有する多孔性の未焼成ハイドロキシアパタイト/ポリ-DL-乳酸（以下、uHA/PDLLA）ブロックの垂直的骨造成における有用性を報告した。1 近年、歯周組織再生医薬品として開発された遺伝子組換えヒト bFGF（塩基性線維芽細胞増殖因子）は未分化間葉系幹細胞の増殖を促し、新生骨の形成を促進することが報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、多孔性 uHA/PDLLA ブロックに bFGF を併用し、骨造成における有用性を評価する。

3. 研究の方法 材料および方法

uHA/PDLLA+bFGF の作製 bFGF 溶解液（0.4ml）に uHA/PDLLA を加え遠心分離を行い bFGF を浸透させた uHA/PDLLA を作製した（uHA/ PDLLA+bFGF）。（0.4ml 中には 1.41mg の bFGF が含有されている）

日本白色種兎 10 羽（雄：3.2-3.6kg）を用い、全身麻酔下において頭蓋骨の両側に直径 8mm のトレフィンバーにてマーキング後、円錐型のダイヤモンドバーにて皮質骨を約 1mm 削合した。対照群として uHA/PDLLA 単体、実験群として bFGF+uHA/PDLLA を移植し、ピンにて固定後、4-0 ナイロン糸にて骨膜及び表皮を縫合した。4 週及び 12 週における移植部の新生骨をマイクロ CT にて放射線学的に計測および組織形態計測にて新生骨再生（面積率）と血管増生の計測を行った。

4. 研究の成果

両群のマイクロ CT 画像所見において明確な差は認められなかった。術後 4 週において両群共に移植ブロック骨と頭蓋骨の境界は明瞭であった。12 週においては両群共に既存骨との境界部に新生骨を認め境界がやや不明瞭であった。◎BMC（骨塩量）、BV（骨体積）BMC 及び BV は、uHA/PDLLA 群、bFGF+uHA/PDLLA 群共に 4 週から 12 週にかけて増加した。また、BMC 及び BV とともに、術後 4 週で実験群は対照群と比較して有意に高い値を示したが、術後 12 週では両群間に有意差は認めなかった。

組織形態計測分析において、新生骨再生 面積率にて、4 週でコントロール群、実験群で統計学的な有意差が認められた。

血管増生：1mm²あたりの個数（個/mm²）にて、4 週でコントロール群、実験群で統計学的な有意差が認められた。

5. 考察

今回の実験において非焼成ハイドロキシアパタイト粒子（U-HA）と非結晶性ポリマーであるポリ-DL-乳酸（PDLLA）からなる多孔性ハイドロキシアパタイト/ポリ-DL-乳酸材料

（uHA/PDLLA）を用いて様々な研究を行い、外側性垂直的骨造成に適応する骨補填材としての特性を明らかにし、母床骨から気孔内に新生骨が形成されている様子を確認した。本研

究でも同様に放射線学的計測において両群に新生骨の増加が確認された。 bFGF は非臨床試験において歯周組織欠損部の未分化間葉系細胞に対して増殖促進作用及び血管新生促進作用を示し、これらの作用により増殖した細胞は骨芽細胞へと分化し、歯槽骨の新生を促進することが明らかにされている。本研究において BMC, BV 共に両群で4週から12週にかけて増加し、4週において実験群で有意に高い値を示した。術後4週において bFGF + uHA/PDLLA 群で高い骨形成量を示したことから、uHA/PDLLA と bFGF の併用は早期の骨造成に有効である可能性が示唆された。

組織形態計測も同様に4週において実験群で有意差がみとめられた。bFGF を添加することにより早期の骨形成及び新生血管増生の促進が認められたが、12週では効果が減衰すると推察された。

今後の課題として、移植材料の吸収速度や移植材料周囲の炎症性細胞の有無などを組織学的に評価を行っていく必要がある。

参考文献

1:AKINO, N., TACHIKAWA, N., MUNAKATA, M., & KASUGAI, S. (2013). The use of porous composite uncalcined hydroxyapatite/poly-DL-lactide for vertical ridge augmentation. *Journal of Oral Tissue Engineering*, 10(3), 1 23-130.

2:Murakami, S., Takayama, S., Kitamura, M., Shimabukuro, Y., Yanagi, K., Ikezawa, K., ... & Okada, H. (2003). Recombinant human basic fibroblast growth factor (bFGF) stimulates periodontal regeneration in class II furcation defects created in beagle dogs. *Journal of periodontal research*, 38(1), 97-103.

3:Ken, Y., Noriko, T., Motohiro, M., Norio, A., & Shohei, K. (2013). Long-term morphological evaluation of porous poly-DL-lactic acid for soft tissue augmentation. *Open Journal of Regenerative Medicine*, 2(04), 106.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Schimmel Martin, Akino Norio, Srinivasan Murali, Wittneben Julia-Gabriela, Yilmaz Burak, Abou-Ayash Samir	4. 巻 25
2. 論文標題 Accuracy of intraoral scanning in completely and partially edentulous maxillary and mandibular jaws: an in vitro analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 1839 ~ 1847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-020-03486-z	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 Akino Norio, Tachikawa Noriko, Miyahara Takayuki, Ikumi Reo, Kasugai Shohei	4. 巻 5
2. 論文標題 Vertical ridge augmentation using a porous composite of uncalcined hydroxyapatite and poly-DL-lactide enriched with types 1 and 3 collagen	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Implant Dentistry	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40729-019-0167-5	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 Norio Akino, Noriko Tachikawa, Takayuki Miyahara, Reo Ikumi, Shohei Kasugai	4. 巻 1
2. 論文標題 Vertical ridge augmentation using a porous composite of uncalcined hydroxyapatite and poly -DL-lactide enriched with type 1and 3 collagen	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International of Implant dentistry	6. 最初と最後の頁 167-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40729-019-0167-5.	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 井汲 玲雄
2. 発表標題 多孔性ハイドロキシアパタイト/ポリ-DL-乳酸を用いた垂直的骨造成におけるbFGFの効果
3. 学会等名 日本口腔インプラント学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ikumi Reo
2. 発表標題 The effector bFGF on Vertical Ridge Augmentation using Porius Composite Hydroxyapatite poly-DL-lactide
3. 学会等名 The European Association for Osseointegration (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井汲 玲生、秋野 徳雄、上妻 渉、飯島 甫、立川 敬子、春日井 昇平
2. 発表標題 多孔性ハイドロキシアパタイト/PDLLAを用いた垂直的骨造成における bFGFの効果
3. 学会等名 日本口腔インプラント学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Norio Akino, Makoto Shiota, Yoshitaka Tanabe, Masaki Fujii, Shohei Kasugai
2. 発表標題 Assessment of the relation between the maxillary sinus mucosa thickening and the success of the maxillary sinus augmentation: Retrospective Comparative Study Using computerized tomography
3. 学会等名 European Association for Osseointegration (国際学会)
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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------