

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：37114
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2023
課題番号：18K09614
研究課題名（和文）Sr含有生体活性ガラスと硫酸カルシウムからなる試作セメントの歯内治療への応用

研究課題名（英文）Evaluation of apical tissue to bioactive glass containing strontium/calcium sulphate composite

研究代表者
泉 利雄（Izumi, Toshio）

福岡歯科大学・口腔歯学部・教授

研究者番号：40248547
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：根尖部破壊症例の治療薬として、水酸化カルシウム製材やMTAセメントの代替となるようなセメントの開発を目指した。硬組織形成を促進するStrontium(以下Sr)含有生体活性ガラス（以下BAG）と保定材として半水石膏を用いた。MTAセメントはラット根管内で硬化体となりその表面に連続した硬組織が形成されたが、試作セメントは一部吸収され硬組織と置換したが、ガラス粒子の僅かな残存と不連続な骨様硬組織形成がみとめられ、根尖部の封鎖性は不十分であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
理想的な根尖部封鎖材は、組織為害性を示さず根尖部に硬組織を誘導し、かつ根尖部に残留せず最終的に硬組織と置換すれば極めて有用なものとなりうる。試作セメントは、半水石膏配合により硬組織への置換が生じたが、不十分であることが明らかになった。より強力に硬組織形成を誘導する方法として、生体活性ガラス（以下BAG）の作製法を変更（従来の溶融法からSol-Gel法へ）することによりBAG粒子の反応性・溶解性が増強することが報告されているので、新たな試作セメントとして作製法を変えたBAGを用いる必要がでてきた。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to investigate apical area responses to novel strontium (Sr)-containing bioactive glass (BAG)/calcium sulphate (CS) composite. After 4 weeks of the operation, rat maxillary sections were dissected and prepared for histologic analysis with a scoring system. The MTA cement became the hardening body in root canal, and a thin layer of newly generated hard tissue was observed at the surface of the cement. Sr-BAG/CS was absorbed and substituted with hard tissue, the small amount of glass particles and the discontinuous osteoid hard tissue formation were observed, and the blockage of the apical area were insufficient.

研究分野：歯内療法学

キーワード：生体活性ガラス ストロンチウム 根尖孔破壊 半水石膏

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体活性ガラス(以下 BAG)(組成; SiO₂ 53% CaO 20% Na₂O 23% P₂O₅ 4% wt%)は、組織液と接触するとその表面にアパタイトが形成され骨と接着し(骨伝導性)、骨芽細胞を活性化して骨の形成を促す(Välimäki V, et al. Scand J Surg. 2006)。臨床的には骨の補填材(整形外科領域の NovaBone: 口腔顔面領域の PerioGlas)として、10年以上前から使用されている。最近、BAGの硬組織形成能に着目して歯内治療への応用が試みられており、BAG粒子を根管充填材の成分の一つとして用いた研究では良好な成績が報告されている(Shanahan et al. Br Dent J 2011)。しかし、その他の歯内治療への応用に関しては報告がほとんどない。

Srには前骨芽細胞から骨芽細胞への分化を促進し、破骨細胞の分化を抑制しその働きを阻害する効果がある(Marie PJ, et al. Calcif Tissue Int. 2001)ため、骨粗鬆症の経口治療薬として注目されている(Reginster JY, et al. Osteoporos Int. 2012)。私達はBAG中のCaをSrに置換してSr含有BAG(以下Sr-BAG)を作製し、これを生体内に応用した際、BAG表層からSrが放出される事でSrの硬組織形成促進効果をBAGに導入できるのではと考え、動物実験を行ってきた。その結果、Sr-BAGはBAGと比較して溶解性が増し、ガラスから溶出したSrイオンがラット頭頂骨骨欠損部の骨形成を促進することが明らかになった(泉利雄ら、日歯保存誌.2014)。

MTAセメントは歯内治療用セメント(覆髄材・根管壁穿孔部封鎖材・根管充填材・根尖部封鎖材・逆根管充填材・外部吸収抑制材)として、歯内治療の様々な場面で使用されている。我々はMTAセメントに代わるセメントとしてSr-BAGの歯内治療への応用を考え、先ず露出した歯髄に適用しdentin bridgeを形成させる覆髄材として使用することを試みた。ガラス粒子のみであれば粒子間の隙間が死腔となり細菌増殖の場になってしまうため、粒子間を埋める結合材を模索し半水石膏を使用した覆髄材をラット歯髄に用いた。覆髄材を使用しない対照例では露髄した髄角部には壊死組織と肉芽組織が認められた。Sr-BAG粒子+半水石膏の覆髄例では、髄角部に急速な硬組織形成を示す骨様象牙質が形成され、セメントは置換され消失していた。髄角部辺縁には通常象牙質の構造を示す象牙質形成が認められた。MTAセメントでは、髄角部はMTAで満たされセメント周囲にのみ通常構造の象牙質形成が認められた。

2. 研究の目的

歯内治療の様々な状況下、特に根尖部破壊症例の治療での使用成績をMTAセメントと比較検討し、試作セメントの歯内治療用セメントとして有用性を検討することである。

3. 研究の方法

(1)Sr-BAGの作製

オリジナルのBAG; SiO₂ 53% CaO 20% Na₂O 23% P₂O₅ 4% wt%

Sr-BAG ; SiO₂ 53% SrO 20% Na₂O 23% P₂O₅ 4% wt%

CaOを全てSrOに置換 溶融法によって合成 40µm以下の粒子に加工

半水石膏と重量比1:1で混和し試作セメント粉末とし、精製水とセメント粉末を混水比0.2で練和した。

(2)根尖部破壊に対する封鎖材としての有効性

Wister系Rat 9週齢 左右上顎第一臼歯を#1/2スチールラウンドバーで露髄させ冠部歯髄を除去後、近心根管を#25Kファイルで抜髄し、#45Kファイルで根尖部を破壊、止血後交互洗浄、根管乾燥し 各々MTA、試作セメントを貼薬してフロアブルタイプコンポジットレジ

ンで仮封した。何も貼薬しないものを陰性対照とした。

作業長を約 4～5mm として #45K ファイルで根尖孔を破壊したが、破壊範囲のばらつきが大きかった。対策として、電氣的根管長測定を行いつつ、NiTi ロータリーファイル ProTaper F1 で意図的破壊を行った。

試作セメントは根管内では十分に硬化せず、溶出して根尖部に空洞が出来ていた。半水石膏の比率をあげ、重量比 1:4 とすると硬化が認められた。

4 %paraformaldehyde/PBS で 24 時間固定し、上顎骨を取り出しマイクロ CT 撮影を行った。脱灰してパラフィン切片標本を作製。ヘマトキシリン・エオジン染色を実施した。光学顕微鏡で観察し、新生硬組織形成量をスコア化して、Kruskal-Wallis 検定と Dunn の多重比較検定を行った。(P<0.05)

4. 研究成果

(1) 根管充填 4 週後のマイクロ CT 画像 (図 1)

根管内に何も填入しない対照群では、根尖部にエックス線不透過像を認めなかった。(図 1a)

MTA 群では、根尖部に均一なエックス線不透過像を認めた。(図 1b)

試作セメント群では、根尖部にやや弱い不均一なエックス線不透過像を認めた。(図 1c)

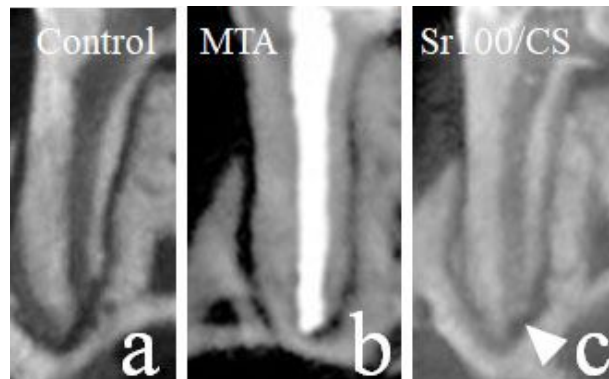


図 1 根充 4 週間後のラット上顎第一臼歯近心根のマイクロ CT 画像

(2) 根管充填 4 週後の HE 染色標本による新生硬組織形成の分析

Grade	Hard tissue formation
1	Complete hard tissue deposition
2	Moderate hard tissue deposition
3	Only a slight layer of hard tissue deposition
4	No hard tissue deposition

表 1

根尖部の新生硬組織の状態を grade 分類したものを表 1 に示す。光学顕微鏡を用い根尖部新生硬組織形成量をスコア化したものを表 2 に示す。

	Hard tissue formation score				Mean
	1	2	3	4	
CONTROL(6)			1	5	3.83 ^a
MTA (6)	5	1			1.17 ^{bc}
Sr100/CS (6)		3	2	1	2.67 ^{ac}

表 2

対照と比べて、MTA の硬組織形成スコアは有意に差 ($P < 0.05$) があつた (a-b) が、MTA と試作セメント間(c-c)および対照と試作セメント間(a-a)には有意差はなかつた。試作セメントは根尖部根管内で硬組織に置換したが硬組織は断続的であり、封鎖性に問題があつた。MTA は根管内で硬化体となり、根尖部を封鎖する形で硬組織を形成した。

これらの結果から、根尖部における試作セメントの硬組織形成能は、MTA に及ばないことが明らかになつた。

理想的な骨補填材は、組織為害性を示さず骨と結合し、かつ新生骨内に残留せず骨と置換するものである。試作セメントには $\text{CaSO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ を配合することにより置換という現象が生じたが断続的で不十分であつた。より強力に骨形成を誘導する方法として、BAG 作製法の変更 (溶融法から Sol-Gel 法) を考えている。溶融法の場合、材料を 1350 ~ 1550 の炉の中で溶解した後、水や型の中で冷却することで様々な形状の表面滑沢なガラスができるのに対し、Sol-Gel 法では、セラミック原料を溶解しコロイド懸濁化 (ゾル化) し、次にゲル化、加熱により溶媒を除去して固形のガラスを得るという工程で、得られたガラスは多孔質 (直径 2nm ~ 50nm) となる。溶融法で作られたガラスに対し、Sol-Gel 法で作られた同粒子径のガラスが生体活性や溶解性が高いのは、表面形状の差・表面積の増大によるものと考えられている。(Sepulveda et al. J Biomed Mater Res. 2001)

ラットを用いた根管実験では、ラバーダム防湿法が行われている (Yoneda ら、2017)。ラット実験実施に際しクランプのサイズ調整が難しく上手いかなかつたため、橋本式ラット開口器を使用した。より術野が広く取れ、より容易な防湿法の開発が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	丸田 道人 (Maruta Michito) (40507802)	福岡歯科大学・口腔歯学部・准教授 (37114)	
研究分担者	畠山 純子 (Hatakeyama Junko) (50374947)	福岡歯科大学・口腔歯学部・講師 (37114)	

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