

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17084

研究課題名(和文)骨再生に関する新規術式の開発；成長因子FGF-2の応用

研究課題名(英文)Development of a novel alveolar bone regeneration procedure applying growth factor FGF-2.

研究代表者

丸山 起一(Maruyama, Kiichi)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：60805745

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、歯周病などで顎の骨が痩せてしまった人に歯科インプラント治療を行えるよう、骨の再生治療の成功率を向上させることです。近年、歯周病の再生治療に使われるようになった FGF-2 という成長因子(体内で産生される物質を人工的に作ったもの)を骨の再生に応用しました。骨移植材に FGF-2 を応用することで、一部の骨再生力が向上することを学会発表いたしました。今後、更なる研究により、安定的に骨再生が可能となるよう検討していく予定です。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会の日本において、歯を失った人の多くが、骨が痩せてしまいインプラント治療を行うことが困難となっています。そのような人にインプラント治療を行うためには、骨の再生治療が必要になるが、学術的にも難しいと言われる症例が多いのが現状である。本研究では、骨再生治療の成功率を向上させることにより、インプラント治療が可能なる人を増やし、国民の健康増進に寄与できると考えている。今後、さらなる研究により、技術の向上を目指していきたい。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to improve the success rate of bone regeneration treatment so that dental implant treatment can be performed for people whose jaw bones have become thin due to periodontal disease. In recent years, we have applied a growth factor called FGF-2 to bone regeneration, which has come to be used for the regeneration treatment of periodontal disease. We presented at an academic conference that the application of FGF-2 to bone graft materials will improve bone regeneration capabilities. In the future, we plan to study further research to enable stable bone regeneration.

研究分野：骨再生

キーワード：自家骨 -TCP ハイドロキシアパタイト

### 1. 研究開始当初の背景

インプラントは歯を失った後の補綴治療として有効な手段となっているが、長期的に安定した予後を得るには、抜歯後の顎骨に十分な骨量が必要である。超高齢社会の日本においては、抜歯後に顎骨が高度に吸収して、インプラントの適応が困難となる症例が多い。高度に吸収した顎骨にインプラントを適用するためには、骨再生が必要である。骨再生の研究は世界的に多く行われており、水平方向への骨再生は良好な予後が得られるが、垂直方向への骨再生は満足いく結果が得られてない。

臨床において、頂部の顎骨幅が薄くなっている症例に対して、水平的な骨再生を行う。水平的な骨再生は動物実験でも、臨床でも比較的良好な骨形成が得られる。一方、顎骨の高さが不足している症例に垂直方向への骨再生を行うが、良好な骨形成を得るのは困難である。その成功率を向上させるために、骨欠損を作製せず顎骨面上に骨再生（オンレーグラフト）を行う動物実験が多く行われているが、こちらも良好な新生骨形成を得るのは極めて困難である（図1）。

申請者らが大型動物モデルを用いて、以前論文発表した骨再生の新規術式である Casing Method はメンブレンの代わりに PET 製のケースを使用することで、過去の報告と比較して良好な骨再生が得られた（図2）。また、再生した新生骨にインプラント埋入が可能であった。しかし、一部の個体において新生骨形成が良好でないものも認められ、骨再生能力の向上が今後の課題となった。

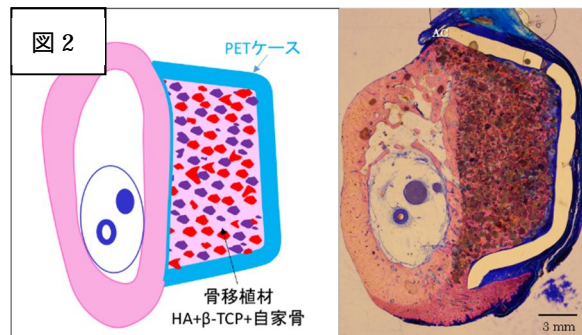
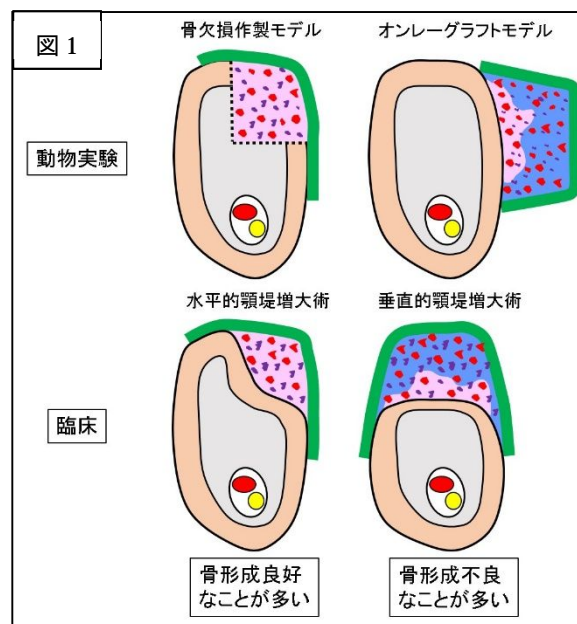
一方、FGF-2 (fibroblast growth factor-2; 線維芽細胞成長因子) は 2016 年 9 月に歯周組織再生医薬品として国内製造販売承認を取得した薬剤である。その再生機序は、線維芽細胞増殖を促進する、血管新生を促進する、BMP-2 や骨系のマーカー (osterix、alkaline phosphatase、osteocalcin) の発現を増加させ、骨芽細胞分化、骨形成が誘導されるといわれている。歯周組織再生における国内の治験の結果も、新生歯槽骨の増加において有効性が示されており、近年 FGF-2 がインプラントと骨の結合に有効な結果を示すことも報告された。医科の分野では骨折に応用する治験も行われ、その有効性が示されており、FGF-2 は歯周組織再生だけでなく、骨再生への応用も検討され始めている。

我々は FGF-2 が持つ骨形成を活性化する能力に注目し、オンレーグラフトに応用することで、骨再生能力の向上が期待され、自家骨の代替物として応用できるのではないかと仮説のもと実験を計画した。

### 2. 研究の目的

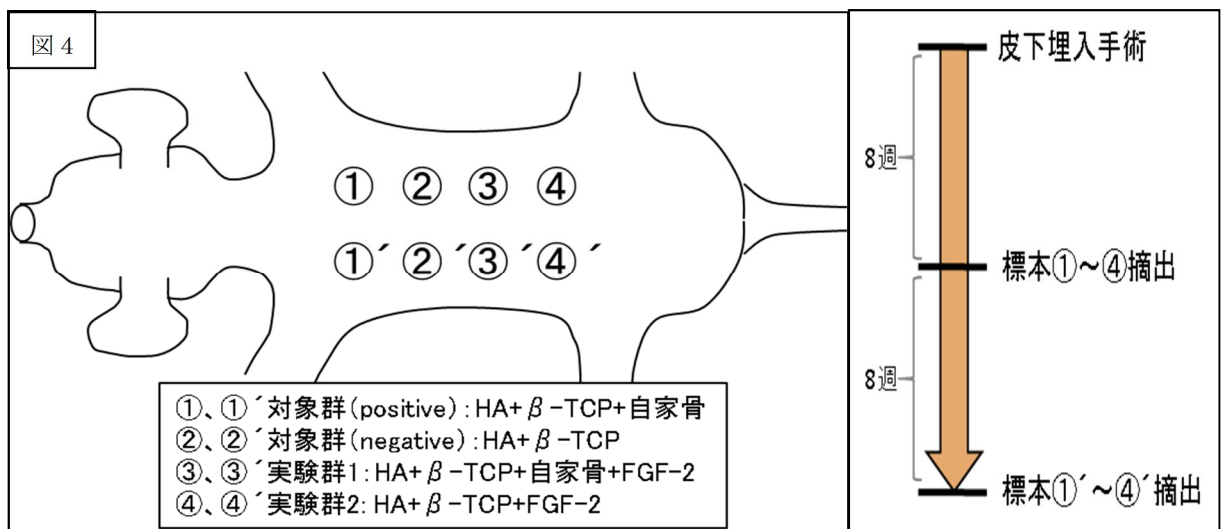
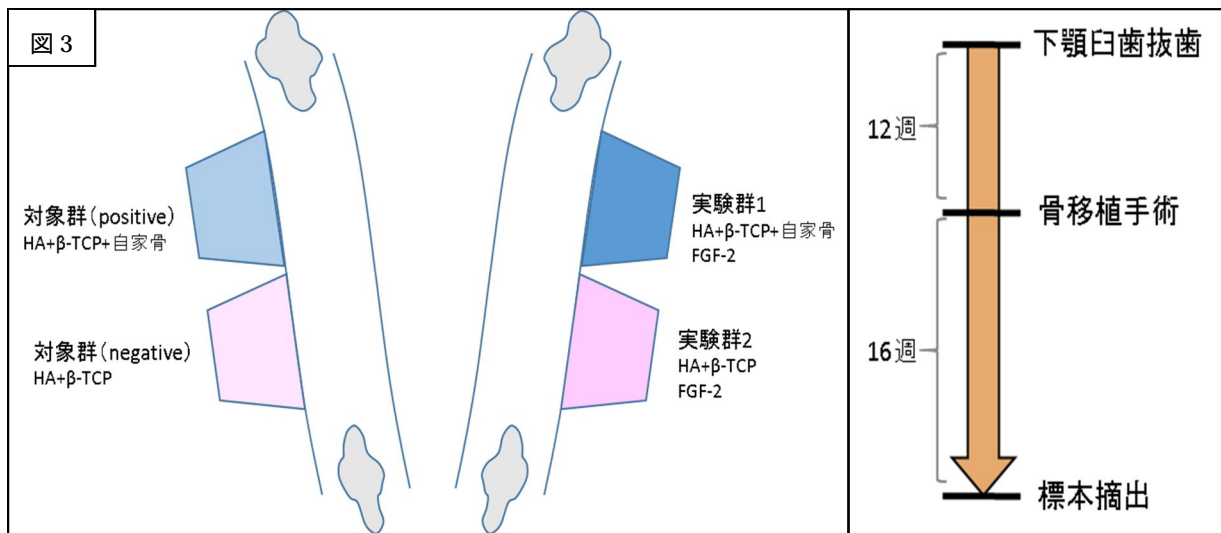
本研究の目的は Casing Method に FGF-2 を応用することで、今まで困難とされてきたオンレーグラフトモデルにおいて、骨形成を向上させることができるかを検討することである。

FGF-2 は歯周組織再生において国内の製造販売承認を得た細胞成長因子であるが、骨再生に特化した成長因子としての報告は不十分である。オンレーグラフトで骨再生を行った研究において骨移植材に FGF-2 を併用した報告は今までなく、未知な部分が多い。本研究により、FGF-2 がオンレーグラフトに有効であることが示されれば、インプラント埋入が不可能であった症例に対してもインプラント適用が可能となり歯学の発展に寄与できると考える。このような症例は超高齢社会の日本において今後も増え続けることが予想され、インプラントによる咀嚼機能の回復は健康寿命の延伸に大いに貢献できるものと思われる。



### 3. 研究の方法

HA・ $\beta$ -TCP 顆粒を作製し、細胞成長因子である FGF-2 を併用して従来の Casing Method と比較して骨再生量に変化が起こるかを評価する。また FGF-2 併用下で自家骨片の有無による新生骨形成の変化を比較する。評価は大型動物にて顎骨面上のオンレーグラフトモデル(図3)及び皮下埋入(図4)によって行う。



#### 4. 研究成果

##### 顎骨

顎骨における予備実験を行い、抜歯後の顎堤吸収を抑える実験の論文報告を行った。上顎の小白歯を抜歯し、規定した骨欠損を作製した部位に  $\beta$ -TCP を移植することで対照群と比較して有意に石灰化組織の形成が認められた。本研究から骨形成における  $\beta$ -TCP の有効性が示唆された。本結果で得られた知見を皮下の実験に応用した。

また、下顎小白歯抜歯後、顎骨に骨欠損を作製し、FGF-2 と骨移植材を移植した群と、骨移植材のみを移植した群の比較をした。術後 12 週で標本を採取し、Micro-CT による解析・組織学的分析を行い、FGF-2 と骨移植材を移植した群の方が有意に多い新生骨形成が得られることを、日本歯周病学会秋季学術大会にて報告した。

##### 皮下

まず FGF-2 が骨再生能力の向上にどのように寄与するのかを調べるために、皮下での埋入実験を行った。ビーグル犬 3 頭の皮下に 3 種類の移植材 ( HA+  $\beta$ -TCP+自家骨、HA+  $\beta$ -TCP+自家骨+FGF-2、HA+  $\beta$ -TCP+FGF-2 ) を Casing Method を用いて埋入し、4、8 週で評価を行った。初年度は移植材が感染することで、安定して標本が得られないことが問題であった。皮下移植後の感染に関しては、PET ケースの蓋の適合を改善し、抗菌薬を応用することで解決することができ、安定して標本が採取できるようになった。

術式を改善させ得られた標本では、 $\beta$ -TCP の群において新生骨形成がケース内のごくわずかに限られ、データのばらつきも多く比較をすることが困難であることがわかった。

上記の顎骨での予備実験の知見から、皮下にハイドロキシアパタイト+  $\beta$ -TCP+自家骨を移植する実験において、自家骨・ $\beta$ -TCP の配合量を増やすことで、良好な骨形成が得られるようになった。安定して良好な骨形成が得られるようになったため、FGF-2 が骨形成に与える影響を検討する本実験を計画したが、新型コロナウイルス感染症の影響により緊急事態宣言が発出され、数ヶ月実験を中断しなければならなかった。そのため、自家骨の採取・粉碎など、最初からやり直しになってしまい、実験データの解析が本年度中に間に合わず、学会発表・論文投稿をする事ができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Ikawa Takahiro, Akizuki Tatsuya, Ono Wataru, Maruyama Kiichi, Okada Munehiro, Stavropoulos Andreas, Izumi Yuichi, Iwata Takanori	4. 巻
2. 論文標題 Ridge reconstruction in damaged extraction sockets using tunnel tricalcium phosphate blocks: A 6 month histological study in beagle dogs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	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） 10.1111/jre.12735	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福場 駿介, 秋月 達也, 松浦 孝典, 小野 彌, 岡田 宗大, 野原 康平, 森 祥太郎, 佐藤 諒, 星 嵩, アマル・シュジャ・アディン, 丸山 起一, 和泉 雄一
2. 発表標題 歯周組織再生治療におけるヒトリコンピナント線維芽細胞増殖因子 (rhFGF-2) と骨移植材の併用効果について
3. 学会等名 日本歯周病学会
4. 発表年 2018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
---------	---------