

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19592378
 研究課題名（和文） 骨形成因子複合化吸収性インプラントの開発と矯正歯科治療への応用
 研究課題名（英文） Development and clinical application of new orthodontic miniscrew implant system using bioabsorbable material combined with bone morphogenetic protein.
 研究代表者 宮澤 健
 (MIYAZAWA KEN)
 愛知学院大学・歯学部・教授
 研究者番号：60301636

研究成果の概要（和文）： 骨形成因子複合化吸収性インプラントの開発と矯正歯科治療への応用を研究目的として、インプラント材の選定と複合化のみならず、移植部位の骨形成を試み、さらに人におけるインプラント植立システムを構築した。これらの成果によって、生体為害性の少ない矯正用インプラントシステムの構築の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： The aim of this study is to development new orthodontic miniscrew implant system using bioabsorbable material combined with bone morphogenetic protein. For the implanted site, demineralized tooth matrix was used. Then, the ability of new bone formation was accelerated by demineralized tooth matrix. Furthermore, an implant placement system was established using stent fabrication. These results suggested that architectural likelihood of an implant system for orthodontic treatment with a bioabsorbable and biocompatible implant.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 歯学・矯正・小児系歯学

キーワード： 歯学、矯正歯科、複合材料・物性、インプラント、インプラント

1. 研究開始当初の背景

(1) 歯科矯正治療を短期間に効率よく遂行するためには固定源の確保がきわめて重要と考えられる。

申請者らは 1995 年よりスケルタルアンカレッジの矯正治療への応用について研究しており、骨表面に設置する骨膜下オンプラントが矯正治療の固定源として有用であることを報告した。しかし、矯正治療の後には除去手術が必要であり、外科的侵襲をいかに軽減させるかが課題であった。

(2) 骨膜下オンプラントの矯正治療への応用については2002年に米国より 1 例報告があり、申請者らの研究結果と同様に矯正治療の可能性が示唆されていた。しかし、インプラントはチタン製であり、吸収性の材料での報告は認められていない。

(3) 吸収製ポリ乳酸とBMPとの複合化について、申請者らはウシ骨より抽出した部分精製BMPを用いた新生骨形成に関する研究を2005年には 2 報報告し、さらに吸収性ポリ乳酸の骨内での経時的吸収と応力付与による変化についても2005年に報告した。これらの研究成果よりBMPと吸収性高分子との複合化は十分な実用可能と考えられる。

(4) 吸収性ポリ乳酸をBMPと複合化し、さらにオンプラントとしての固定源に応用した報告は現在までのところ認められないことより、本研究は矯正歯科領域のみならず整形外科、口腔外科領域においても応用可能な発想であると考えられる。

2. 研究の目的

(1) BMP (骨形成因子) を生体吸収性移植材料からなるオンプラント、インプラントの植立体表面に複合化することにより、骨表面の自

由な部位に短期間で強固な骨性結合が得られる。また、植立後直ちに矯正歯科治療の固定源として応用可能であり、矯正歯科治療後は生体内で吸収されるため撤去手術の必要がなく、患者への侵襲が軽度となる歯科矯正治療専用の新しいオンプラント、インプラントの開発を目的とする。

(2) 矯正歯科臨床において、植立技術のみならず、矯正歯科治療のフォースシステムを含めた矯正治療への応用方法を確立することも本研究の目的とした。

(3) オンプラントを骨表面に設置するためには、その前提として十分な骨の存在、修復がされている必要がある。そこで矯正治療の際抜歯される歯を脱灰した脱灰歯牙基質 (DDM) に注目し、骨補填材として有用か検討することも本研究の目的とした。

3. 研究の方法

(1) インプラント材料の検索

研究計画として、骨内で吸収される材料の検索を行う。現在までのところポリ乳酸を筆頭とする各種生体内吸収性高分子を第一として検討する。

(2) BMP の抽出

また、粗精製 BMP (nativeBMP) の精製も行う。この BMP は牛由来のものを抽出して用いる予定である。その後、生体内吸収性インプラント材料と BMP の複合化実験を行いその骨形成能をネズミの大腿骨に移植し、1 か月の術後期間をもって評価する。

(3) 本年度の研究成果としてオンプラント材料と骨との早期結合力を得るためにオンプラント材料の表面にハイドロキシアパタイト、アルファ TCP のコーティン

グを行い、ウサギ大腿骨上に設置し、その経時的骨結合強さと表面性状の変化の検討を進めた。

(4) インプラント植立部位の骨確保のための骨補填材の検討

生体安全性にすぐれ、新たな感染の危険性の少ない自家抜歯マテリアルを骨補填材として利用可能か検討した。実験として、牛歯を Urist らの方法を用い、脱灰、粉碎して脱灰歯基質を作成した。脱灰歯基質をウサギ頸骨骨欠損部に移植して、骨欠損部の修復状態をマイクロ CT、HE 染色、トルイジンブルー染色にて観察、評価した。

(5) 臨床応用を前提とした固定源としての応用技術、すなわち植立のための植立部位の検索をコーンビーム CT を用いて行い、オンプラント、インプラント植立のための最良部位についての評価を行う。また、植立手技の確立のためにステントを用い、スクリューインプラントの埋入の正確さと成功率を比較検討した。

(6) オンプラントマテリアルと骨との早期結合力を得るためにオンプラントマテリアルの表面にハイドロキシアパタイト、アルファ TCP のコーティングを行い、ウサギ大腿骨上に設置し、その経時的骨結合強さと表面性状の変化の検討を進めた。

4. 研究成果

(1) 骨内で吸収されるマテリアルの検索を行った。現在までのところ生体内吸収性高分子のうち、分子量 200,000 のポリ乳酸が経時的生体内強度の点から最も有効であることがわかった。また、オンプラントの形状を研究するために、ボタン型チタンオンプラントを用い、ウサギ大腿骨骨膜下へ埋入し、その骨

との結合力を測定した。その結果、ボタン型チタンオンプラントは埋入後 1 ヶ月で矯正力に耐えうる十分な機械的強度を獲得していた。

(2) BMP については狂牛病の影響から牛骨の入手が困難を極めたため、現在は豚骨から抽出を開始しており、粗精製の活性試験を行っている。この豚骨からの骨形成因子の抽出は国内外でも行われていない。

(3) 骨内で吸収されるマテリアルの検索を行ってきたところ、より早期にオンプラントマテリアルと骨との癒合、接触が必要であるということが示唆された。そこで早期骨形成のための表面処理（ハイドロキシアパタイト、アルファ TCP 等のコーティング）についての検索を行った。現在までのところアルファ TCP をコーティングしたオンプラントが最も短時間で旺盛な骨伝導能を示しており、吸収性オンプラントの表面コーティング材として最も有効であることが示唆された。この結果は、2009 年度の Dental Materials Journal 誌に掲載された。

(4) オンプラントを骨表面に設置するためには、その前提として十分な骨の存在、修復がされている必要がある。そこで我々は骨修復材の検討を行った。矯正治療の際抜歯される歯を脱灰した脱灰歯牙基質 (DDM) に注目し、骨補填材として有用か検討した。ウサギ膝関節頭部に形成した欠損に埋入し、その骨、軟骨修復能を測定した。その結果、DDM はきわめて十分な骨軟骨再生能力を有しており、オンプラント前処置の骨生成、骨修復に有用であることが示唆された。本研究は国内外でも初めての成果であり、2009 年度 Calcif Tissue Int 誌に掲載された。さらに、抜歯窩

の骨吸収を抑制することも植立部位確保のため必要であり、抜歯窩におけるビスフォスフォネート投与の骨吸収に及ぼす影響も検討した。その結果、ビスフォスフォネートは、抜歯窩の骨修復の初期は抑制することが明らかとなった。この結果は、2009年度 J Bone Miner Metab 誌に掲載された。

(5) さらに臨床応用を前提とした固定源としての応用技術である人への応用のための植立部位の検索をコーンビーム CT を用いて行った。また、植立手技の確立のためにステントを用い、スクリーインプラントの埋入の正確さと成功率を比較したところ、ステントを用いた方法が、最も正確に植立できることが示唆され、この成果は 2010 年度 European Journal of Orthodontics 誌に掲載された。

これら一連の研究を今後さらに押し進めることによって生体為害作用の少ない矯正用スクリーインプラントシステムの実用化と、それに伴う安全、確実でスピーディーな矯正治療方法の構築が可能になるものと予想される

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Yagihashi K, Miyazawa K, Togari K, Goto S., Demineralized dentin matrix acts as a scaffold for repair of articular cartilage defects. Calcified Tissue International、査読有、2009, Mar;84(3):210-20.
- ② Niwa K, Ogawa K, Miyazawa K, Aoki T, Kawai T, Goto S. Application of alpha-tricalcium phosphate coatings

on titanium subperiosteal orthodontic implants reduces the time for absolute anchorage: a study using rabbit femora. Dent Mater J. 査読有、2009, Jul;28(4):477-86.

- ③ Hikita H, Miyazawa K, Tabuchi M, Kimura M, Goto S. Bisphosphonate administration prior to tooth extraction delays initial healing of the extraction socket in rats. J Bone Miner Metab. 査読有、2009, 27(6):663-72.
- ④ Miyazawa K, Kawaguchi M, Tabuchi M, Goto S. Accurate pre-surgical determination for self-drilling miniscrew implant placement using surgical guides and cone-beam computed tomography. Eur J Orthod. 査読有、2010 Apr 22. [Epub ahead of print].

[学会発表] (計 1 件)

Ken Miyazawa. Accurate pre-surgical determination for self drilling miniscrew implant placement using surgical guides and cone-beam computed tomography., The 42th Annual Scientific Congress Korean Association of Orthodontists., 2009.11.5-7, Seoul, Korea.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮澤 健 (MIYAZAWA KEN)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号：60301636

(2) 研究分担者

田淵 雅子 (TABUCHI MASAKO)

愛知学院大学・歯学部・講師

研究者番号：30418925

(3) 連携研究者

後藤 滋巳 (GOTO SHIGEMI)

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号：60142577