

平成21年5月6日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19791439
 研究課題名 (和文)
 骨置換能を有する親水性光重合型樹脂による新しい骨再生
 研究課題名 (英文)
 Bone regeneration by hydrophilic light-cured resin with ability of bone replacement.
 研究代表者
 兒玉 千恵 (KODAMA CHIE)
 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
 研究者番号：50444667

研究成果の概要：

コンポジットレジンの機械的性質が骨を凌ぐことに着目し、単体では強度不足により骨増生が十分に行えないコラーゲンをレジンで補強した複合材料を創製し、その骨再生能を評価した。レジンには親水性を有するウレタンジメタクリレート/メタクリル酸系レジンをを用い、光硬化型とした。その結果、既存骨との境界に新生骨の形成が認められ、in vivo においても生体親和性を有する事がわかり、骨再生における新しい材料として用いる事が可能であると示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	0	1,600,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	300,000	2,900,000

研究分野：歯科補綴学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：骨再生・親水性樹脂

1. 研究開始当初の背景

(1) 歯科補綴領域における背景

歯周病や外傷などにより、歯牙の喪失のみならず著しい歯槽骨の欠損を生じた場合、補綴治療の前処置として骨欠損部の改善および再生が必要となる。そのような症例においては、現在自家骨移植やGTR、エムドゲインが主として行われており、軽度骨欠損症例においては有用な効果が得られている。しかしなが

ら、それらの手法においては、術者の高度な技術が必要であることや、自家骨移植では供給骨が制限されるなどの様々な問題がある。特に、経年的に生じた歯槽骨の水平性骨吸収や、広範囲な骨欠損、高度に顎堤が吸収した場合は骨増生が非常に困難である。そこで、より簡便で確実に骨増生できる代替方法の開発が重要な課題となっている。

(2) 従来の研究で明らかにしてきたこと
Recombinant human bone morphogenetic protein-2(BMP)は骨誘導能を有する蛋白質であり、現状を打破できる可能性を秘めた物質として注目され、臨床応用に向け様々な研究が行われている。抜歯窩など、粘膜からの力がかからない骨欠損に対するBMPの研究は多々見受けられ良好な成果が得られているが、粘膜からの力が強くかかる水平性の歯槽骨吸収に対しては安定した有効性が得られていない。そこで申請者は、ラットの上顎臼歯を抜歯し、水平性に骨吸収した顎堤モデルを作製した。担体として、poly (lactic-co-glycolic acid) copolymer/gelatin sponge (PGS)を用い、BMPを含浸したPGSを凍結乾燥後圧縮して、耐圧性を高めた移植材を作製した。顎堤粘膜の前方に小切開を加え、移植材を挿入するだけという、極めて侵襲の少ない簡便な手法により、水平性の骨吸収に対するBMPの骨増生の効果を、組織学的・組織形態学的に検討してきた。その結果、BMPには強力な骨誘導能があり、水平性に骨吸収を生じたラットの歯槽骨に対して新生骨の形成が認められ、顎堤の挙上に対してもBMPは有用であることが示唆された。

(3) 従来の研究過程を踏まえての問題点
臨床応用を考えた際には、骨欠損の状態は様々であり、また骨増生させたい形態も様々である。PGSはゼラチンスポンジをポリマーで補強したものであるが、圧縮しなければ強度には乏しく、任意の形態に成形することは難しい。よって、骨欠損部や骨増生したい形態に容易に賦形でき、なおかつ構造材としての力学的強度を併せ持つ人工材料の開発が必要となる。

2. 研究の目的

歯科領域では、歯牙硬組織代替材料として無機ガラスであるシリカフィラーとレジンマトリックスから構成される複合材料である

コンポジットレジンが広く用いられている。従来、マトリックスレジンは歯科領域においてコンポジットレジンのマトリックスレジンとして広く用いられているビスフェノールAグリシジルメタクリレート (Bis-GMA) / トリエチレングリコールジメタクリレート (TEGDMA) 系レジンと医科領域において骨セメントとして広く用いられているポリメタクリル酸メチル (PMMA) /メタクリル酸 (MMA) 系レジンの二種類あるが、いずれも疎水性であることが生体内においては問題となる。今回の研究においては、(UDMA/MAA)をマトリックスレジンとして用い、親水性を有するレジンを作製する(田仲持郎(岡山大学生体材料学分野) ; 特願 2000-280403 : 「歯科用重合組成物および歯科用重合化合物」)。このレジンは、生体親和性にとって好ましい親水性でありながら十分な機械的強度を有する。よって、今回の研究の目的は、光重合により任意の形態に賦形でき、親水性を有する上に十分な機械的強度を持ち、生体内において骨置換能(生分解性)を有するコンポジットレジンを創製し、骨再生能を評価することである。さらに、BMPを添加し、生体内における骨誘導能も評価する。

3. 研究の方法

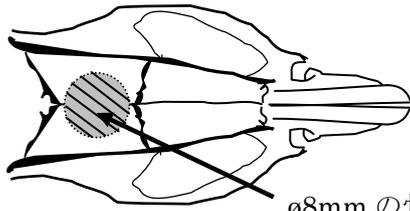
(1) ポリメタクリル酸エチル (PEMA) /セバシン酸ジビニル (DVS) 樹脂について

①埋入体の作製

PEMA 1.2g に対しDVS1mlの割合で混和し、直径8mmで高さが2mmの円柱形の樹脂を作製した。

②in vivoにおける評価

8週齢のウィスター系雄性ラットの頭蓋骨に、トレフィンバーを用いて直径8mmの欠損を形成した。樹脂を埋入した後、2週および4週間後にと殺しHE染色を行った後、組織学的観察を行った(図1)。



<図1>ラット頭蓋骨(頭頂面観)

2. コラーゲン+光重合型ウレタンジメタクリレート (UDMA) /メタクリル酸 (MAA) 系、
 コラーゲン+ビスフェノールAグリシジルメ
 タクリレート (Bis-GMA) /トリエチレングリ
 コールジメタクリレート (TEGDMA) 系および、
 コラーゲン+UDMA/TEGDMA系複合材料につい
 て

①気孔率

走査型電子顕微鏡を用いて、レジン含浸コ
 ラーゲン複合材料の断面観察を行い、含浸
 レジン量が気孔率に与える影響を調べた。

②埋入体の作製

直径8mm、高さ2mmのコラーゲンにレジンを
 含浸させ、埋入体を作製した。

③in vivo における評価

8週齢のウィスター系雄性ラットの頭蓋骨
 に、トレフィンバーを用いて直径8mmの欠損を
 形成した。樹脂を埋入した後、2週および4週
 後にと殺しHE染色を行った後、組織学的観
 察を行った。

4. 研究成果

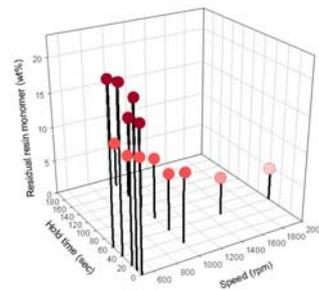
(1) ポリメタクリル酸エチル (PEMA) /セ
 バシン酸ジビニル (DVS) 樹脂について
 埋入した樹脂は組織と一体化せず、排除され
 ており骨欠損はそのままの形を呈していた。
 その原因は樹脂に孔構造が乏しく、細胞や血
 管の侵入を妨げたからであると考え、孔構造
 を有するコラーゲンを基に、レジンで補強し
 た複合材料を作製することとした。

(2) コラーゲン+

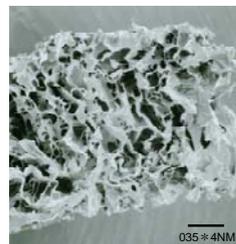
- 光重合型ウレタンジメタクリレート (UDMA) /メタクリル酸 (MAA) 系、
- ビスフェノールAグリシジルメタクリレ
 ート (Bis-GMA) /トリエチレングリコールジ
 メタクリレート (TEGDMA) 系
- UDMA/TEGDMA系複合材料について

①気孔率

コラーゲンの気孔率を確保しつつレジンで
 補強できる条件は回転数 2000rpm、保持時間
 60sであった (図2、図3)。その条件下で直
 径8mm、高さ2mmのコラーゲンに各レジ
 ン (a ~c) を含浸させた。



<図2>遠心分離機
 の回転数、保持時
 間がコラーゲンス
 ポンジ中レジンス
 モノマーの残存量に
 及ぼす影響



<図3>
 走査型顕微鏡像
 2000rpm, 60s

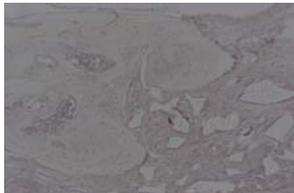
②組織学的観察

- ・ 2週
 - コラーゲン+UDMA/MAA系レジ
 ンにおいて、既存骨と複合材料を埋入した部
 位との境界には新生骨の形成が認められた。
 しかし、複合材料のレジンと思われる像の
 周囲には炎症性の細胞浸潤が認められた。
 - コラーゲン+Bis-GMA/TEGDMA系
 レジン及びc. コラーゲン+UDMA/TEGDMA
 系レジンにおいても同様の所見が得られた。
- ・ 4週

a. コラーゲン+UDMA/MAA 系レジジンにおいて、境界部の新生骨の形成はさらに進み複合材料のレジジンの一部を取り込むように骨形成が認められた。ただし、新生骨の形成は境界部にのみ認められ、埋入体の中央部においては新生骨の形成は認められなかった (図4)。

b. コラーゲン+Bis-GMA/TEGDMA 系レジジン及び c. コラーゲン+UDMA/TEGDMA 系レジジンにおいても同様の所見が得られた。

コントロールとしてコラーゲンを用いたが、2週および4週共に既存骨との境界部において新生骨の形成が認められ、特に4週においてその範囲は上記複合材料を用いた場合よりもより広範囲に及んでいた。



<図4>
コラーゲン +
UDMA/MAA 系レジジン埋
入4週後のHE染色
像 (×25倍)

(3) 今後の展望

以上のことより、今回用いた親水性光重合型樹脂は *in vivo* において生体親和性が認められ、骨再生における新しい材料として用いることが可能であると示唆された。また、BMPを添加することによりさらに骨再生に有利な材料となれば今後増加傾向をたどると考えられる中高齢の水平性骨吸収や現状では困難な広範囲の骨欠損患者に対しても、确实かつ簡便に骨増生が可能となり、インプラントの適応症例の増加や有床義歯の維持・安定の向上を通して、QOLの向上に役立つ可能性が示唆される。

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)

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

兒玉 千恵 (KODAMA CHIE)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：50444667

(2) 分担研究者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし