

平成21年 6月22日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号： 19791495  
 研究課題名（和文） 骨形成促進作用を示す新規骨増生法の開発

研究課題名（英文）

研究代表者

鬼原 英道 (KIHARA HIDEMITI)  
 東京医科歯科大学・歯学部附属病院・医員  
 研究者番号：20431926

研究成果の概要：

アンテドラッグステロイドを局所応用した場合、炎症反応は確認されなかったが骨増生に積極的な反応は確認されなかった。テストステロンを適応した場合は標的器官が局所ではないせいか、術後一か月程度の期間では有意差が認められなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	0	1,800,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	420,000	3,620,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：骨 TCP スタチン ステロイド

### 1. 研究開始当初の背景

歯牙欠損によって失われた口腔機能を回復する治療法として、インプラント治療は確実な治療法となっている。しかし、インプラント埋入予定部位に骨が不足する場合、インプラント治療は困難となる。現在骨造成のゴールドスタンダードである自家骨移植は、骨採取部位への侵襲が大きいことと、採取骨量に限度があることが問題である。自家骨の代わりに人工の骨補填材が使用されている。しかし、現在用いられている骨補填材は骨形成の足場として有用であるが、骨形成を積極的に促進する作用は示さない。

### 2. 研究の目的

骨形成促進作用を示すスタチンと局所炎症を抑えるアンテドラッグ性ステロイドさらにキャリアーとしての $\alpha$ -TCPを組み合わせることで、骨形成を積極的に促進する骨補填材を開発することである。

### 3. 研究の方法

$\alpha$ -TCPにスタチンの浸透を行う。 $\alpha$ -TCP深部にまでスタチンが適切に浸透するように種々の液体にスタチンを溶解させて $\alpha$ -TCPに適応する。そして $\alpha$ -TCPの組成変化などが起こらない事を確認する。この実験により、適切なスタチンの浸透方法を決定する。スタチンを浸透させた $\alpha$ -TCPを使用してウサギを用いて実験をおこなう。12匹のウサ

ギの頭蓋骨に骨欠損を2つ作成し、右側は $\alpha$ -TCP単体の対照として、左側にはスタチンを浸透させた $\alpha$ -TCPを移植する。さらに実験群骨膜内面にアンテドラッグ性ステロイドの塗布を行う。手術後4週後、8週後および16週後に屠殺し、マイクロCT撮影を行い抜歯部の骨量を骨密度測定装置により測定する。

また手術時および屠殺時に採血し、血球検査と生化学的検査を行う。

骨欠損部の脱灰標本をパラフィンで作成し、ヘマトキシリンエオジン染色を行い抜歯窩の骨の新生および抜歯部周囲骨部の骨形態計測をおこなう。また種々の免疫染色を行い骨芽細胞と破骨細胞の反応およびスタチンおよびステロイドを適応したことによる骨膜の反応などを確認する。

#### 4. 研究成果

今回我々は、スタチンと $\alpha$ 型リン酸三カルシウムを骨増生用補填剤として適応し、さらに骨移植時に起こる初期の局所炎症の制御や疼痛緩和の目的で低濃度のアンテドラッグ性ステロイド製剤の応用を試みたので報告する。平成19年度我々は、 $\alpha$ -TCPにスタチンを適切に浸透させる方法とその適切な濃度、さらにアンテドラッグステロイドとスタチンの適正な混合比などを確立するための実験を行った。ウイスターラットを用いて $\alpha$ -TCPに様々な濃度のスタチンを適応させた。14mgの $\alpha$ -TCPにスタチンをそれぞれ0mg、0.01mg、0.1mg、0.25mg、0.5mgエタノールを用いて浸透させ、ラット頭蓋骨に形成された骨欠損にそれぞれ充填を行った。4週後と8週後にラットは屠殺されパラフィン切片による組織像とマイクロCT象の観察を行った。その所見では高濃度の場合は炎症所見が確認され低濃度ではスタチンの効果が確認されなかった。この研究では0.1mgのスタチンを用いたものが一番良い結果であった。その結果を背景に、ステロイド製剤を用いた実験が行われた。予備実験としては適正濃度のスタチン含有 $\alpha$ -TCPに様々な濃度のアンテドラッグステロイドを適応したもの、さらに他のステロイド剤としてテストステロンを適応したものも行われた。アンテドラッグステロイドを局所応用した場合、炎症反応は確認されなかったが骨増生に積極的な反応は確認されなかった。テストステロンを適応した場合は標的器官が局所ではないせいか、術後一か月程度の期間では有意差が認められなかった。アンテドラッグステロイドの局所応用は、その場にステロイドが停滞しないで体液、組織液などで流失してしまい期待通りの反応を起こさなかったと考慮している。

#### 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)

Myat Nyan, Daisuke Sato, Hidemichi Kihara, Tetsu Machida, Keiichi Ohya, Shohei Kasugai. Effects of the combination with  $\alpha$ -tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. Vol20, 3, P280-287. 2009 査読あり

[雑誌論文] (計1件)

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

鬼原 英道 (KIHARA HIDEMICHI)

研究者番号: 20431926

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

