

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K19163

研究課題名（和文）自己硬化型 β -TCP顆粒セメントによる垂直的骨造成への挑戦と骨再生医療への応用

研究課題名（英文）Challenge to vertical bone augmentation and bone regeneration medicine using beta-tricalcium phosphate granular cement

研究代表者

福田 直志（FUKUDA, Naoyuki）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学域）・助教

研究者番号：10804156

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、自己硬化型 β -TCP顆粒セメント（ β -TCPGC）を用いてウサギ頭蓋骨に対し垂直的骨造成実験を実施した。治癒期間は2週、4週、16週とし、 μ -CTによる形態学的評価および非脱灰切片（ピラヌエバ・ゴールドナー染色）による組織学的観察を行った。すべての観察期間において β -TCPGCは崩壊・飛散することなく積層された形態を維持しており、 β -TCPGC群は対照群と同様に良好な組織親和性を認めた。術後2週から4週にかけて β -TCPGC内部へ細胞成分はほとんど侵入せず、母床骨からの骨伝導をわずかに認めるのみであったが、術後16週では材料内部に対照群と匹敵する旺盛な骨新生を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から、 β -TCPGCはその自己硬化性からメンブレンやチタンメッシュなどによる被覆を必要とせずにそれ自体が形状を維持しながら充填部に保持されることで、将来的に本材単独での垂直的骨造成を可能とする新たな骨再建および骨再生用のデバイスになる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Vertical bone augmentation using self-setting beta-tricalcium phosphate granular cement (β -TCPGC) was examined in rabbit calvarial bone. Morphological and histological analyses were conducted at 2, 4, and 16 weeks after surgery. In all periods, β -TCPGC maintained its created form without migration or flowing out. In histological results, β -TCPGC group showed good tissue response as well as control group. From 2 to 4 weeks after surgery, few amount of cells and blood vessels penetrated into the β -TCP GC, and limited osteoconductivity surrounding the β -TCP GC was observed. However, the amount of new bone in the β -TCP GC was comparable to the control group at 16 weeks after surgery.

研究分野：外科系歯学

キーワード：型リン酸三カルシウム 自己硬化性 顆粒セメント 垂直的骨造成 骨再生 骨再建

1. 研究開始当初の背景

歯科インプラント治療において、歯周病による歯槽骨吸収や腫瘍・嚢胞の外科的治療の結果、インプラント埋入予定部位の骨が不足している場合が多く、その場合には骨造成術が適用される。骨造成術に用いる移植材としてこれまで自家骨がゴールドスタンダードとされてきたが、近年、人工骨補填材(骨補填材)の研究開発が目覚しく進み、骨補填材は日常の臨床現場で広く使用されている。歯科領域においては顎骨欠損形態の多様性を考慮し顆粒状骨補填材が多用されているが、外側性の骨造成、特に垂直的骨造成を行う場合には充填部を人工膜(メンブレン)などで覆う必要がある。

この操作により術式が複雑になることはもちろん、メンブレン自体も形態付与性に優れているとはいえず、さらに、メンブレンの露出によって感染を助長することも懸念される。そこで、顆粒状骨補填材がその場でセメントのように硬化すれば、メンブレンに頼らずに垂直方向への積層が可能となる優れた新規材料が開発できるのではないかと考え、これまで骨補填材のひとつであるβ型リン酸三カルシウム[β-TCP: Ca₃(PO₄)₂]を用いて自己硬化型β-TCP顆粒セメント(以下、β-TCP顆粒セメント)の開発に着手してきた。

各種リン酸カルシウムは周囲のpHに依存し溶解性に差があることが知られており、β-TCP顆粒自体には硬化性がないが、pHが6以下ではβ-TCPではなく、リン酸水素カルシウム[DCPD:CaHPO₄·2H₂O]が安定相となることがわかっている。この原理を利用し、β-TCP顆粒を酸性リン酸カルシウム水溶液で練和することによって、β-TCP顆粒表面のpHを6以下となるように設定し、β-TCP顆粒と酸性リン酸カルシウム水溶液との反応でリン酸水素カルシウム結晶が表層に析出、顆粒間をリン酸水素カルシウム結晶が橋架けすることで自己硬化性を示し、多孔体を形成することを見出した(図1)。この硬化システムを付与したβ-TCP顆粒セメントは、その硬化性により充填操作が極めて容易になっただけでなく、β-TCP顆粒単独と比較して骨形成能が優れることがラット頭蓋骨骨欠損モデルを用いた動物実験で確認されている。

さらに、これまでの研究成果からβ-TCP顆粒セメントの硬化時間制御をも可能とし、硬化体の物性を低下させることなく良好な組織親和性を示す練和液の構成条件も見出している。以上より、本材料は新たな骨補填材になり得る可能性があるが、当初の目標である垂直的骨造成を想定した検討は行っておらず、その有用性を確認できていないのが現状である。さらに、β-TCP顆粒セメントは硬化すると連通気孔を有する多孔体になるため、硬化体を顎骨再生用スキャフォールド(足場)としても活用することが可能になると考えている。

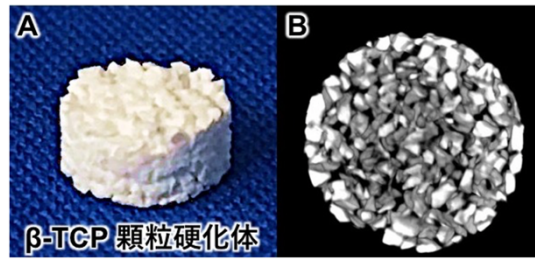


図1. 硬化後のβ-TCP顆粒セメントとそのμ-CT像

2. 研究の目的

本研究においては、β-TCP顆粒セメントを用いた垂直的骨造成実験を実施し、その有用性を検証することを第一の目的とし、その結果から骨再生用スキャフォールドとしてのβ-TCP顆粒セメントの有効性を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

β-TCP顆粒セメントの組成は、これまでの研究成果をもとに粒径300~600 μmのβ-TCP顆粒および、練和液として20 mmol/Lに調製したリン酸にリン酸水素カルシウムを飽和させた酸性リン酸カルシウム水溶液とした。

実験動物は日本白色家兎(3.0~3.5 kg)を用いた。ケタミンとキシラジンによる混合麻酔を行い、頭頂部を切開、頭蓋骨を露出させトレフィンバーを用いて頭蓋骨の正中を挟んだ2箇所にてφ7 mm×深さ1 mmの骨欠損を形成した。一方の骨欠損にはβ-TCP顆粒セメントを頭蓋骨のラインから4 mmの高さになるよう垂直方向に積層し硬化させた(骨欠損を含んだ充填部の高さ:5mm)。もう一方の骨欠損には、対照群としてβ-TCP顆粒単独を充填し、チタン製のキャップで覆った(図2)。治癒期間は2週、4週、16週とし、試料を周囲組織と一塊で摘出、μCT撮影後に非脱灰切片を作製しピラヌエバ・ゴールドナー染色による組織学的観察を行った。

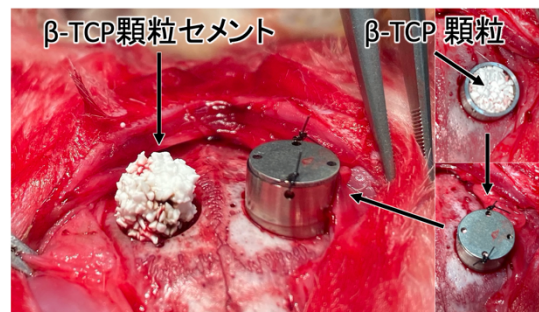


図2. 術中写真(左:β-TCP顆粒セメント、右:β-TCP顆粒+チタン製キャップ)

4. 研究成果

β -TCP 顆粒セメントは崩壊することなく積層が可能であり、さらにそれ自身が硬化性を示すためにメンブレンなどによる補強の必要はなく閉創可能であった。術直後および術後2、4、16週のいずれの段階においても臨床的な炎症所見、感染所見は認めず、垂直的骨造成に本材を使用した場合においても生体親和性はこれまで検証されているものと同等であると判断された。さらに、試料は崩壊、飛散することなく埋入部位に固定されており、 μ -CT 画像から、術後16週までは β -TCP 顆粒セメントは崩壊・飛散することなく積層された形態を維持できることを確認した(図3)。また、術後2週から4週の段階でわずかであるが母床骨から β -TCP 顆粒セメントへ向けての骨伝導も確認した。

組織学的には、 β -TCP 顆粒セメント群、対照群ともに良好な組織親和性を認めた。対照群は術後2週から4週にかけて母床骨から上方へ向かって骨が伝導してきたが、それ以上の骨の伸長、骨量の増大は16週では認めなかった。一方で、 β -TCP 顆粒セメント群は術後2週から4週にかけて材料内部へ細胞成分はほとんど侵入せず、母床骨からの骨伝導をわずかに認めるのみであった。しかしながら、術後16週の段階になると β -TCP 顆粒セメント内部に対照群と匹敵する旺盛な骨新生を認めた(図4)。

以上のことから、 β -TCP 顆粒セメントはメンブレンやチタンメッシュなどに頼らずに形状を維持しながら単独で垂直的骨造成を可能とする新たな骨再生用のデバイスになる可能性が示唆された。しかしながら、硬化初期の β -TCP 顆粒セメントは、材料内に付与される気孔径が小さく、細胞や血管の早期侵入が困難であることがわかった。そのため、骨再生用スキファールドとしての β -TCP 顆粒セメントの汎用性を拡大することを目標として材料内部の気孔を制御することが今後の課題である。

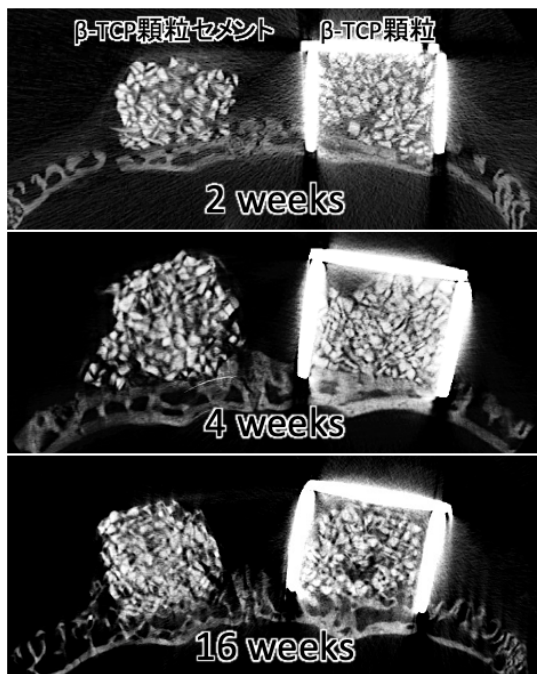


図3. μ -CT 像 (左: β -TCP 顆粒セメント、右: β -TCP 顆粒+チタン製キャップ)

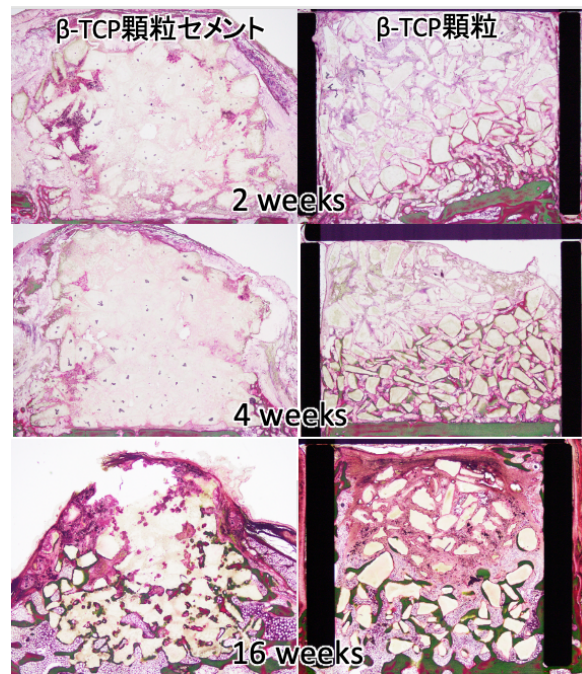


図4. 組織像 (ピラヌエバ・ゴールドナー染色) (左: β -TCP 顆粒セメント、右: β -TCP 顆粒+チタン製キャップ)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 秋田 和也 , 福田 直志 , 鎌田 久美子 , 工藤 隆治 , 眞野 隆充 , 宮本 洋二
2. 発表標題 マイクロファイバーを用いた多孔質炭酸アパタイトの創製と骨再建
3. 学会等名 第73回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋田 和也 , 福田 直志 , 鎌田 久美子 , 山村 佳子 , 工藤 景子 , 工藤 隆治 , 栗尾 奈愛 , 大江 剛 , 眞野 隆充 , 宮本 洋二
2. 発表標題 ナイロンファイバーをポロゲンとして用いた炭酸アパタイト多孔体の開発と骨再建
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤 景子 , 福田 直志 , 秋田 和也 , 工藤 隆治 , 大江 剛 , 栗尾 奈愛 , 山村 佳子 , 鎌田 久美子 , 眞野 隆充 , 宮本 洋二
2. 発表標題 ハニカム構造を有する炭酸アパタイト多孔体の開発と下顎骨再建への応用
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田 直志 , 工藤 景子 , 秋田 和也 , 工藤 隆治 , 大江 剛 , 眞野 隆充 , 宮本 洋二
2. 発表標題 一方向連通気孔を有する炭酸アパタイトハニカムブロックの創製と新規GBR法の開発
3. 学会等名 第23回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 工藤 景子 , 秋田 和也 , 工藤 隆治 , 福田 直志 , 眞野 隆充 , 大江 剛 , 林 幸彦朗 , 石川 邦夫 , 宮本 洋二
2. 発表標題 炭酸アパタイト顆粒と魚うるこコラーゲンの複合化による新規骨補填材の創製
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田 直志 , 工藤 景子 , 秋田 和也 , 工藤 隆治 , 大江 剛 , 眞野 隆充 , 林 幸彦朗 , 石川 邦夫 , 宮本 洋二
2. 発表標題 一方向連通気孔を有する炭酸アパタイトハニカムブロックの創製と下顎骨再建への応用
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田 直志 , 眞野 隆充 , 秋田 和也 , 鎌田 久美子 , 中島 世市郎 , 工藤 景子 , 工藤 隆治 , 大江 剛 , 宮本 洋二
2. 発表標題 炭酸アパタイト顆粒を用いた上顎洞底挙上術症例の検討
3. 学会等名 日本口腔インプラント学会第39回中国・四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秋田 和也 , 福田 直志 , 工藤 景子 , 眞野 隆充 , 宮本 洋二
2. 発表標題 マイクロファイバーをポロジェンとして用いた炭酸アパタイト多孔体の開発と骨再生医療への応用
3. 学会等名 徳島県歯科医学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤 景子 , 秋田 和也 , 福田 直志 , 工藤 隆治 , 栗尾 奈愛 , 大江 剛 , 眞野 隆充 , 宮本 洋二
2. 発表標題 新規骨補填材としての炭酸アパタイトの開発と骨再生医療への応用
3. 学会等名 徳島県歯科医学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田 直志 , 秋田 和也 , 棕本 修平 , 高丸 菜都美 , 工藤 景子 , 宮本 洋二
2. 発表標題 新規骨補填材としての 型リン酸三カルシウム顆粒セメントの開発と垂直的骨造成への応用
3. 学会等名 第50回公益社団法人日本口腔インプラント学会記念学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田直志 , 工藤景子 , 秋田和也 , 工藤隆治 , 高丸菜都美 , 大江剛 , 栗尾奈愛 , 宮本洋二
2. 発表標題 一方向連通気孔を有する炭酸アパタイトハニカムブロックの開発と顎骨再建への応用
3. 学会等名 第65回 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 棕本 修平 , 秋田 和也 , 福田 直志 , 高丸 菜都美 , 工藤 景子 , 宮本 洋二
2. 発表標題 炭酸アパタイト顆粒(サイトランsgラニュール)の嚢胞摘出術への応用
3. 学会等名 第49回(公社)日本口腔外科学会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021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
---------	---------