

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592568

研究課題名（和文）リン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体埋入後の再生骨内における未萌出歯の動態

研究課題名（英文）Movement of unerupted permanent teeth into bone regenerated by octacalcium phosphate collagen composites

研究代表者

松井 桂子 (MATSUI KEIKO)

東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：00302159

研究成果の概要（和文）：骨再生材料としてリン酸オクタカルシウムとコラーゲンの複合体（OCP/Col）を、未萌出永久歯のある顎裂部自家骨移植の代替に適用可能か検討した。生後2か月齢ビーグル幼犬（♂）の下顎左側第2、第3乳臼歯の連続抜歯窩に、OCP/Colまたは既存 β -TCPを埋入した結果、OCP/Col埋入部では後続第3、第4前臼歯（P3、P4）の萌出障害はなかったが、 β -TCP埋入部の一部にP3、P4の完全埋伏が見られた。以上より自家骨移植の代替にOCP/Col臨床応用の可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate whether Octacalcium phosphate (OCP) collagen composites (OCP/Col) could be applied to alveolar clefts with unerupted permanent teeth as an alternative to autogenous particulate cancellous bone grafts. In two-month-old beagle dogs, the lower deciduous second/third molar teeth were extracted and the tooth extraction sockets were filled with either OCP/Col or β -tricalcium phosphate (β -TCP). The permanent third/fourth premolars (P3/P4) erupted through all the OCP/Col-implanted sites, whereas P3 and P4 were completely impacted in some of the β -TCP-implanted regions.

These results suggest that OCP/Col may be clinically applicable as an alternative to autogenous bone graft.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：リン酸カルシウム系生体材料，骨再生，ビーグル幼犬，未萌出永久歯，
リン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体(OCP/Col)，顎裂部自家骨移植

1. 研究開始当初の背景

独立行政法人日本学術振興会科学研究費補助金（2004-2007 年度：基盤研究(C), 課題番号 16591979）の援助により、骨再生材料として開発中のリン酸オクタカルシウム (OCP) とブタ皮膚由来のアテロコラーゲンの複合体 (OCP/Col) を、ビーグル犬の頭蓋冠臨界骨欠損部、顎骨欠損モデルとして口腔内上顎第 3 切歯の拡大抜歯窩および人工的顎裂部に応用し、OCP/Col の骨再生能を明らかにした。現在、口腔外科の臨床上、口唇裂・口蓋裂患者の顎裂部への新鮮自家腸骨海綿骨細片移植は、骨採取のため腸骨部への外科的侵襲を伴い、採取骨量にも制限がある。これらの問題点を回避するため、代替治療として OCP/Col を顎裂部に応用した場合、再生骨内に歯が移動可能であること、最適な骨移植時期である顎裂隣在永久犬歯未萌出時に適用して形成された骨架橋内に後続永久歯が自然萌出しなければならない。よって今後、臨床応用を目指すには再生骨の性状を分析すべきであると思われた。

2. 研究の目的

本研究は後続永久歯の萌出交換時期まで約 3 か月の期間を有する乳歯列期のビーグル幼犬で、早期に抜歯した下顎乳臼歯部の抜歯窩に骨再生材料を埋入し、再生された骨内に後続永久歯が萌出するか否かを確認することにより、顎裂を有する口唇裂・口蓋裂患者の咬合形成の治療上、未萌出顎裂隣在永久歯萌出誘導のための場をつくる自家骨移植の代替治療法として臨床応用可能であるか検討することを目的とする。

3. 研究の方法

【埋入材料】 (図 1)

(1) OCP/Collagen 複合体 (OCP/Col) :

9mm 径×1mm 厚のディスク。(OCP:粒子径 300-500 μ m, 10.5mg 含有)

(2) 市販 β -リン酸三カルシウム

(β -TCP : オスフェリオン®)

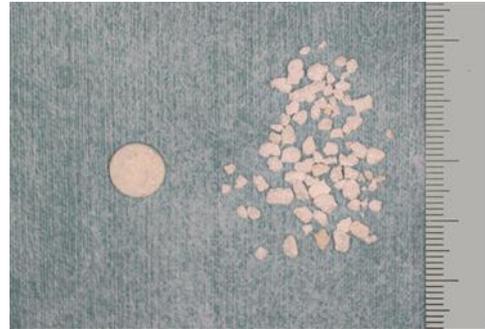


図1 第2・第3乳臼歯抜歯窩への埋入試料

【使用動物】

ビーグル幼犬

(♂, 11 頭, 平均 66.3 日齢, 平均体重 4.3kg)

【実験方法】

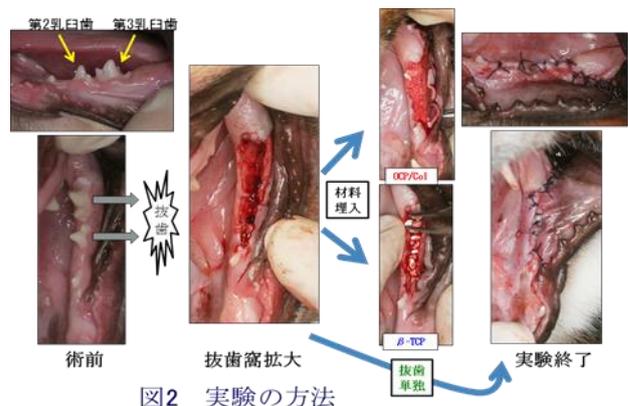


図2 実験の方法

2 か月齢ビーグル幼犬 (♂) に対し塩酸ケタミン (ケタラール®, 三共株式会社) 20mg/kg, 硫酸アトロピン (田辺製薬社製) 0.25mg 筋注した後, ペントバルビタール (ソムノペンチル®) の静脈内投与 (25mg/kg) による全身麻酔下に, 口腔内施術部位に 2%キシロカイン® (エピレナミン 1 : 80,000 含有) 局所麻酔施行し, 下顎左側第 2・第 3 乳臼歯を抜歯, 抜歯窩に残存する歯槽中隔の骨を可及的に除去して連続した抜歯窩骨欠損を作製した。同部に対し各々材料埋入により OCP/Col 埋入

群（4頭、平均3.4枚埋入）と β -TCP埋入群（4頭、平均0.11g埋入），および抜歯処置のみの抜歯単独群（3頭）の3群を作製し、それぞれ周囲粘膜炎を減張して完全閉鎖創として実験終了した（図2）。

なお、下顎右側乳臼歯部は未処置で後続永久歯萌出時期のコントロールとした。

埋入実験後術後10週目までは2週間毎、11週から16週までは1週毎に口腔内診査と口腔内X線写真（管電圧60kVp、管電流10mA、露出時間0.1秒）を撮影し17週の経過観察期間終了とした（図3）。

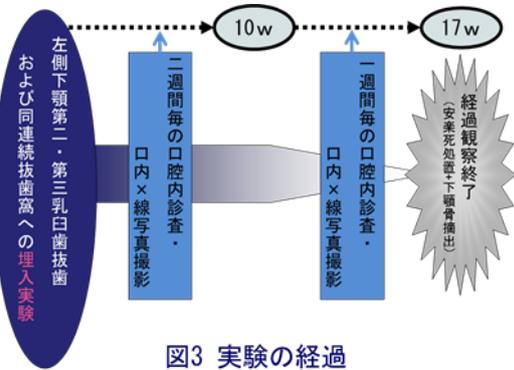


図3 実験の経過

【後続永久歯萌出の評価】

後続の下顎第3および第4前臼歯（P3, P4）の口腔内萌出を確認した時点を萌出時期とし、各群間の萌出時期の差、さらに各群の実験側（左側）と未処置（右側）の萌出時期の差について比較検討した。

4. 研究成果

萌出確認時期について表1および図4、各群の抜歯・埋入実験時の口内X線所見および摘出標本の軟X線写真所見と口内写真を図5に示した。

表1 後続永久歯の萌出確認時期

実験日齢	左側下顎第3前臼歯 日齢 (S.D)	左側下顎第4前臼歯 日齢 (S.D)
OCP/CoI 埋入群 ^{N=4}	65.8	158.5 (7.1)
β -TCP 埋入群 ^{N=4}	67.5	157.7 (3.2) <small>注) N=3</small>
抜歯 単独群 ^{N=3}	65.3	154.0 (6.2) <small>注) N=3</small>
	右側下顎第3前臼歯 日齢 (S.D)	右側下顎第4前臼歯 日齢 (S.D)
未処置側 ^{N=11}	65.3	161.1 (6.7)
		158.0 (6.8) <small>注) N=9</small>

※各群間および未処置（右）側との有意差無し
※ β -TCP群の埋伏歯は除外した

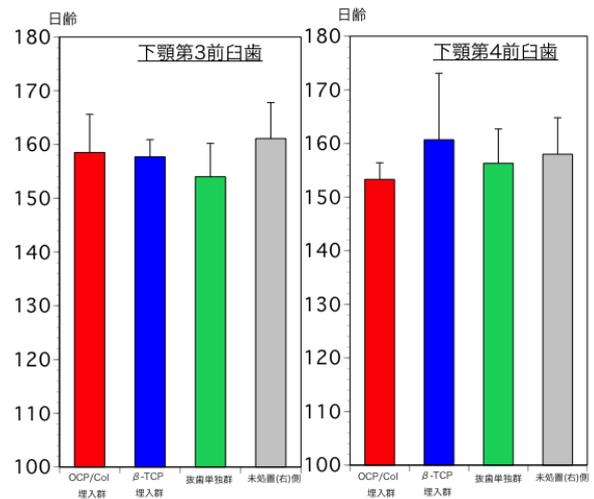


図4 後続永久歯の萌出確認時期

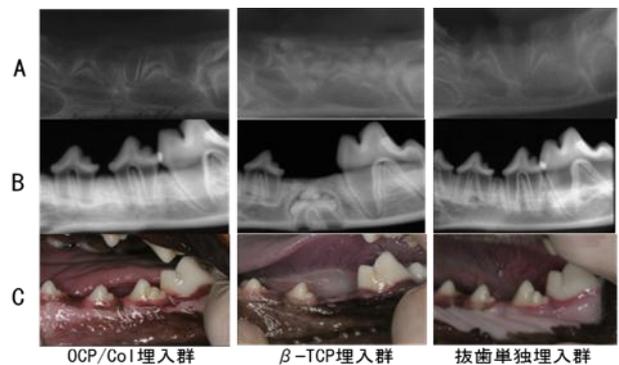


図5

A: 抜歯および埋入実験時口内X線写真（管電圧60kVp、管電流10mA、露出時間0.1秒）
B: 経過観察終了時摘出標本軟X線写真（管電圧60kVp、管電流10mA、露出時間9秒）
C: 経過観察終了時口腔内所見

- (1) OCP/CoI埋入群には萌出障害がみられなかった。
- (2) β -TCP埋入群（N=4）においてP4埋伏個体1頭、P3埋伏個体1頭がみられた（埋伏した部位は統計処理上除外した）。
- (3) 各群間に萌出確認時期の有意差はみられなかった

以上の結果から、OCP/Col は未萌出永久歯のある顎裂部への自家骨移植の代替治療法として臨床応用可能であることが示唆された。

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6件)

1. Yuji Tanuma, Keiko Matsui, Tadashi Kawai, Aritsune Matsui, Osamu Suzuki, Shinji Kamakura, Seishi Echigo: Comparison of bone regeneration between octacalcium phosphate (OCP)/collagen composite and β -tricalcium phosphate (β -TCP) in canine calvarial defect. 査読有, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology 2012, in press.
2. Tadashi Kawai, Keiko Matsui, Shinya Iibuchi, Shinji Kamakura, Kazuo Sasaki, Osamu Suzuki, Seishi Echigo: Reconstruction of critical-sized bone defect in dog skull by Octacalcium phosphate combined with collagen. 査読有, Clinical Implant Dentistry and Related Research 13(2), 2011, 112-123.
3. Keiko Matsui, Aritsune Matsui, Takuto Handa, Tadashi Kawai, Osamu Suzuki, Shinji Kamakura, Seishi Echigo: Bone regeneration by Octacalcium phosphate (OCP)collagen composites in a dog alveolar cleft model. 査読有, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 39, 2010, 1218-1225.
4. Shinya Iibuchi, Keiko Matsui, Tadashi Kawai, Kazuo Sasaki, Osamu Suzuki, Shinji Kamakura, Seishi Echigo: Octacalcium phosphate (OCP) in a dog tooth extraction socket model. 査読有, International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 39, 2010, 161-168.
5. 川井 忠, 穴田貴久, 本田義知, 鎌倉慎治, 松井有恒, 松井桂子, 越後成志, 鈴木 治: 市販 β -TCP焼結体と比較した合成リン酸オクタカルシウム(OCP)の骨芽細胞の分化可能. 査読有, 日本口腔外科学会雑誌56(1), 2010, 2-8.
6. Tadashi Kawai, Takahisa Anada, Yoshitomo Honda, Shinji Kamakura,

Keiko Matsui, Aritsune Matsui, Kazuo Sasaki, Shinji Morimoto, Seishi Echigo, Osamu Suzuki: Synthetic octacalcium phosphate augments bone regeneration correlated with its content in collagen scaffold. 査読有, Tissue Eng Part A 15(1), 2009, 23-32.

[学会発表] (計15件)

1. 三浦桂一郎, 松井桂子, 松井有恒, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: イヌ人工的下顎骨辺縁切除モデルにおけるOCP/Colの骨再生とメカニカルストレスの影響の検討. 第33回東北骨代謝研究会, 2012年2月4日, 仙台.
2. 松井桂子, 神田直典, 三浦桂一郎, 枝松洋, 小林司史, 加藤雄大, 半田拓人, 田沼裕志, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: 未萌出永久歯のある顎裂閉鎖に応用可能な骨再生材料としてのOCP/Colの検討. 第56回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会, 2011年10月21-23日, 大阪.
3. 松井有恒, 松井桂子, 田沼裕志, 半田拓人, 加藤雄大, 三浦桂一郎, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: 骨再生材料OCP/Colによる再生骨の解析報告(犬人工的顎裂モデルへの応用). 第56回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会, 2011年10月21-23日, 大阪.
4. 三浦桂一郎, 松井桂子, 松井有恒, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: イヌ下顎骨辺縁切除モデルでのOCP/Colの骨造成能とメカニカルストレスの影響の検討. 第56回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会, 2011年10月21-23日, 大阪.
5. 加藤雄大, 松井桂子, 川井 忠, 田沼裕志, 松井有恒, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: OCP/Col複合体のOCP顆粒径の違いによる骨再生能の比較および骨質評価. 第56回(社)日本口腔外科学会総会・学術大会, 2011年10月21-23日, 大阪.
6. 松井桂子, 松井有恒, 半田拓人, 川井 忠, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: リン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体(OCP/Col)を応用したイヌ人工的顎裂モデルの骨再生. 第32回東北骨代謝研究会, 2011年2月5日, 仙台.
7. Shinji Kamakura, Keiko Matsui, Shinya Iibuchi, Aritsune Matsui, Takuto Handa, Tadashi Kawai, Osamu Suzuki, Seishi Echigo: APPLICATION OF

- OCTACALCIUM (OCP) COLLAGEN COMPOSITES IN CANINE BONE DEFECT MODEL. 9th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery 2010, 2010年11月25-28日, Kuala Lumpur, Malaysia.
8. 加藤雄大, 松井桂子, 川井 忠, 田沼裕志, 三浦桂一郎, 半田拓人, 松井有恒, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: リン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体のOCP顆粒径の違いによる骨形成能の比較. 第55回日本口腔外科学会総会, 2010年10月16-18日, 千葉.
 9. Shinji Kamakura, Keiko Matsui, Aritsune Matsui, Takuto Handa, Tadashi Kawai, Osamu Suzuki, Seishi Echigo : BONE REGENERATION BY OCTACALCIUM PHOSPHATE (OCP) COLLAGEN COMPOSITES IN CANINE ALVEOLAR CLEFT MODEL . Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society-Asia Pacific 2010 Annual Conference, 2010年9月15-17日, Sydney, Australia Sydney, Australia.
 10. 松井有恒, 松井桂子, 君塚 哲, 田沼裕志, 半田拓人, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: イヌ人工的顎裂部における骨補填材OCP/Co1の骨再生能と再生骨の骨質評価. 第64回日本口腔科学会学術集会, 2010年6月24-25日, 札幌.
 11. 松井有恒, 松井桂子, 半田拓人, 田沼裕志, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: イヌ人工的顎裂部におけるリン酸オクタカルシウムコラーゲン複合体(OCP/Co1)の骨再生能. 第9回日本再生医療学会総会, 2010年3月 18-19日, 広島.
 12. 川井 忠, 松井桂子, 鎌倉慎治, 飯淵信也, 松井有恒, 穴田貴久, 鈴木 治, 越後成志: リン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体 (OCP/Co1) による骨再生能の検討. (社)日本口腔インプラント学会 第29回東北・北海道支部総会・学術大会, 2009年11月14-15日, 盛岡.
 13. Shinji Kamakura, Keiko Matsui, Aritsune Matsui, Takuto Handa, Tadashi Kawai, Osamu Suzuki, Seishi Echigo : Octacalcium phosphate (OCP) collagen composites enhances bone regeneration in a dog alveolar cleft model. bone-tec 2009 international Bone Tissue Engineering Congress, 2009年10月8-11日, Hannover, Germany.
 14. Shinya Iibuchi, Keiko Matsui, Tadashi Kawai, Kazuo Sasaki, Osamu Suzuki, Shinji Kamakura, Seishi Echigo : Octacalcium phosphate (OCP) collagen composites enhance bone healing in a dog tooth extraction socket model. The 19th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery, 2009年5月24-27日, Shanghai, China.
 15. 田沼裕志, 松井桂子, 川井 忠, 松井有恒, 飯淵信也, 佐々木和夫, 鈴木 治, 鎌倉慎治, 越後成志: 成犬頭蓋骨欠損モデルにおけるOCPコラーゲン複合体と β -TCPの骨形成能. 第63回日本口腔科学会学術集会, 2009年4月16-17日, 浜松.
- ## 6. 研究組織
- (1) 研究代表者
松井 桂子 (MATSUI KEIKO)
東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号 : 00302159
 - (2) 研究分担者
鎌倉 慎治 (KAMAKURA SINJI)
東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号 : 80224640
 - (3) 研究分担者
越後 成志 (ECHIGO SEISHI)
東北大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号 : 70005114
 - (4) 研究協力者
神田 直典 (KANDA NAOHUMI)
東北大学・大学院歯学研究科・院生

枝松 洋 (EDAMATSU HIROSHI)
東北大学・大学院歯学研究科・院生

小林 司史 (KOBAYASHI KAZUHITO)
東北大学・大学院歯学研究科・院生

加藤 雄大 (KATO YUTA)

東北大学・大学院歯学研究科・院生

三浦 桂一郎(MIURA KEIICHIRO)

東北大学・大学院歯学研究科・院生