

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 20 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23592946

研究課題名(和文) ハイドロキシアパタイト骨補填材の骨親和性に対するCOX-2の役割

研究課題名(英文) The role of cyclooxygenase -2 on bone response after the placement of porous hydroxyapatite syntetic bone.

研究代表者

長谷川 温 (HASEGAWA, ON)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：50424619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ハイドロキシアパタイト骨補填材の骨親和性を、シクロオキシゲナーゼ2(cyclooxygenase-2; COX-2)との関連に注目して解析し、補填材周囲の骨反応におけるCOX-2の役割を検討した。ワイルドマウスおよびCOX-2ノックアウトマウスにハイドロキシアパタイト骨補填材を填入して、放射線学的、病理組織学的な検討を行ったところ、放射線学的には有意な差が認められなかった。病理組織学的においては、いずれでも埋入物を足場とした骨新生が認められたが、COX-2ノックアウトマウスにおいては類骨がほとんど観察されなかった。以上より補填材周囲の骨反応にcox-2が関与する可能性が大いに示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to examine the role of cyclooxygenase(cox)-2 on bone response after the placement of porous hydroxyapatite syntetic bone, Radiological & Histopathological. Both radiological & histopathological study showed no significant difference between wildmice and knockout mice. Although new bone formation on porous hydroxyapatite was visible, there is no woven bone formation was observed in cox-2 knockout mice. Possibility that cox-2 involved in bone reaction around the porous hydroxyapatite syntetic bone has been highly suggested.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ハイドロキシアパタイト骨補填材 COX-2ノックアウトマウス

1. 研究開始当初の背景

歯を喪失した患者の口腔機能や審美性を回復するための歯科インプラント治療は、各種インスツルメントの開発やコンピューターによる術前シュミレーションなどによって適応症例を飛躍的に増大させている。しかしながら、腫瘍や外傷によって顎骨を欠損した患者ではその治療は困難を極め、顎骨の再建という大きな課題が残る。また加齢や歯周炎に伴う顎骨の委縮や吸収の場合にも、インプラント治療の際には自家骨や代用骨を用いた骨造成術が必須であり、これらを安全かつ確実に低コストで完遂することは、高齢化が急速に進む現代において QOL 向上の観点からも重要な解決課題として認識されているが、骨造成術は複数の因子によりその成績が左右されるのも事実である。近年では、患者から採取した骨髄間葉系細胞を骨補填材とともに *in vitro* で培養することにより製造される培養骨の使用が行われているが、培養には時間と莫大な費用を要することや、培養操作による安全性の確保の問題などがある。これらより、現在のゴールドスタンダードである自家骨移植の代替治療として、バイオマテリアルを用いたティッシュエンジニアリングの手法による生体組織再生が極めて重要となってくる。ハイドロキシアパタイトは、骨盤(腸骨)などからの自家骨移植に伴う術後の疼痛や骨折などを回避する目的で、整形外科領域や歯科口腔外科領域で広く用いられる骨伝導性に優れた安全性の高い多孔質人工骨である。骨代謝においては、プロスタグランジン(prostaglandin; PG)は重要な mediator であり、膜性骨由来である顎顔面の骨折治癒や歯科インプラント埋入後のオッセオインテグレーションといった骨形成において、PG の合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ 2(cyclooxygenase-2; COX-2)が必須であることが報告されているが(Chikazu D et al. Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 36,

2007.) 代用骨を用いて骨造成を行った際の COX-2 の関与は解明されていない。そこで本研究では歯科インプラント治療に汎用されるハイドロキシアパタイト骨補填材の骨親和性を、特に COX-2 との関連に注目して解析することで、より確実性と科学的根拠の高い骨造成を確立させ、現在の歯科医療、特に歯科インプラント治療で大きく貢献する可能性について検討する。

2. 研究の目的

顎口腔領域の骨欠損治療にともなう骨造成においては、複数の因子によってその成績が左右されるため、ときによりそうとする骨質や骨量を獲得できない場合がある。骨誘導能・骨伝導能・骨形成能を期待できることから、自家骨移植による骨造成術が理想ではあるが、自家骨採取のために過大な侵襲を課さなければならぬことがあるのも事実である。そこで本研究では、とりわけ歯科インプラント治療における骨造成に広く用いられるハイドロキシアパタイト骨補填材の骨親和性を、特にシクロオキシゲナーゼ 2(cyclooxygenase-2; COX-2)との関連に注目して解析し、補填材周囲の骨反応における COX-2 の役割を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

ワイルドマウスおよび COX-2 ノックアウトマウスの大腿骨にハイドロキシアパタイト骨補填材(ネオボーン®: 株式会社エム・エム・ティー)の球形タイプ顆粒品を填入した上で、12 週後に屠殺し以下の項目について検討した。

(1) エックス線学的解析

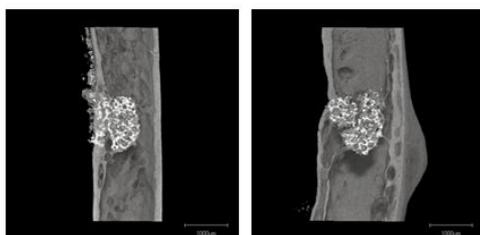
マイクロフォーカス X 線 CT スキャナー断層画像撮影(装置: ラトックシステムエンジニアリング社)を行ったのち、TRI/3D-BON を用いて 3 次元画像を構築した。

(2) 病理組織学的解析

GMA 樹脂ブロックを作製後、ミクロトーム (LEICA RM2255) にて厚さ 3 μm に薄切、HE 染色標本、TRAP 染色標本、von kossa 染色標本および V. Goldner 染色標本を作製した

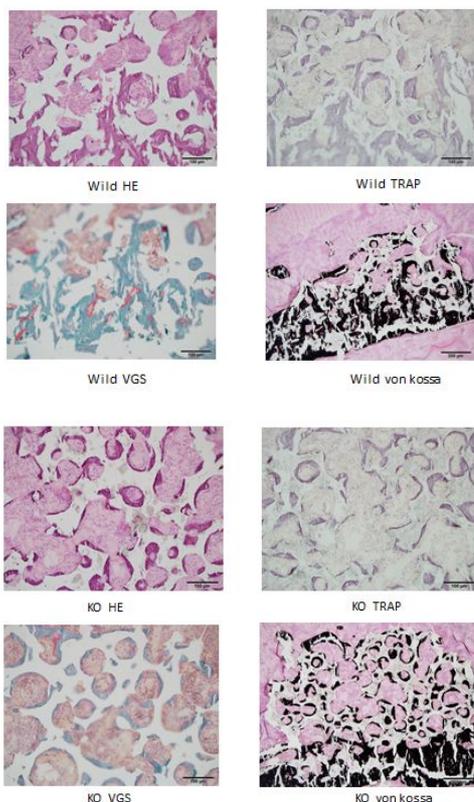
4. 研究成果

(1) エックス線学的解析においては、両者に有意差は認めなかった。



Cox-2ノックアウトマウス ワイルドマウス
ハイドロキシアパタイト骨補填材埋入後の3DCI画像

(2) 病理組織学的解析では、ワイルドマウス、COX-2 ノックアウトマウスのいずれでも埋入したハイドロキシアパタイト骨補填材の気孔部分には骨髄細胞と思われる細胞が



侵入しており、埋入物を足場とした骨新生が認められた。新生骨の大部分が石灰化していたが COX-2 ノックアウトマウスにおいては、類骨がほとんどみられなかった。以上より、補填材周囲の骨反応に COX-2 が関与する可能性が多いに示唆された。

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4件)

1. Satomi T, Hasegawa O, Abukawa H, Kohno M, Enomoto A, Chikazu D, Matsubayashi J, Nagao T. Exceptionally large solitary fibrous tumor arising from the cheek: an immunohistochemical and ultrastructural study with a review of the literature. *Med Mol Morphol* 47 (2): 108-116, 2014. (査読あり)
2. Kohno M, Watanabe M, Abukawa H, Hasegawa O, Satomi T, Chikazu D. Cyclo-oxygenase-2 expression is associated with vascular endothelial growth factor C expression and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 71(10): 1694-1702, 2013. (査読あり)
3. Fujikawa K, Abukawa H, Hasegawa O, Satomi T, Odan N, Matsuo A, Chikazu D. Clinical application of polyglycolic acid sheet after resection of tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 25(3): 221-225, 2013. (査読あり)
4. Satomi T, Kaneko T, Abkawa H, Hasegawa O, Watanabe M, Matsubayashi J, Nagao T, Chiba H, Chikazu D. Chondrosarcoma of the maxiila extending to the pterygomandibular space: A case report and review of the literature. *J*

Maxillofac Oral Surg 2012
DOI:10.1007/s12663-012-0367-5 (査読あり)

[学会発表](計1件)

1. 河野通秀、渡辺正人、長谷川 温、虻川 東嗣、里見貴史、近津大地 : 口腔扁平上皮癌における Cyclooxygenase2 (COX2) 発現とリンパ節転移について . 2012 年 6 月 7-8 日、島根県民会館、松江市

[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 :

出願年月日 :

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

長谷川 温 (HASEGAWA, ON)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 50424619

(2)研究分担者

近津 大地 (CHIKAZU, DAICHI)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 30343122

虻川 東嗣 (ABUKAWA, HARUTSUGI)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 50453717

松尾 朗 (MATSUO, AKIRA)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 70229417

仲井 孝之 (NAKAI, TAKAYUKI)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 70349471

里見 貴史 (SATOMI, TAKAFUMI)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 70276921

(3)連携研究者