

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24792093

研究課題名(和文) 注射投与可能な生体内分解性骨置換材の開発

研究課題名(英文) Development of injectable artificial bone materials

研究代表者

益崎 与泰 (Masuzaki, Tomohiro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：80588103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：インプラント治療における骨欠損を補填する操作を行う前に、補填する材料が有効に骨に置換するかどうかを確認するために水熱処理によるスタチン含有もしくは非含有の炭酸アパタイトを作製し、材料学的特性を測定したのちに、ラット脛骨に顆粒状にしたものを填入して骨への置換を検討したところ、多くの顆粒が骨に置換していることが示された。今後はこの結果を踏まえ投与方法等さらなる検討を行っていく必要性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Before we performed operation to make up for a bone defect in the implant experiment, we made carbonic acid apatite including statin by the water heat-treatment. After we made carbonic acid apatite, we measured physical and chemical characteristics and we found that this materials resembles to hydroxyapatite. To confirm whether the materials replace it with bone effectively, we made bone defects in rat tibial metaphysis. In vivo study indicated that new bone formation was seen around the materials. From this result, it will be thought that the further examinations including dosage methods need in future.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学

キーワード：骨補填材

## 1. 研究開始当初の背景

歯科インプラント治療が欠損補綴治療の主要な選択肢になるにつれ、骨質不足、骨量不足など、適応症の拡大へのニーズが増加している。

骨質不良患者に対しては治療期間の延長や、アダプテーションテクニックなどの方法を用いた対応を行っている。

骨量不足患者に対しては骨補填材やメンブレンを併用した骨造成術、スプリットクレフト、サイナスリフトテクニックなどを用い骨量の改善を図っている。

また即時埋入、即時負荷などのテクニックを用いることで上部構造が短期間で装着されるように、治療期間の短縮も患者ドクターの双方向から求められている。

そのような骨量改善、治癒期間短縮のための治療を行う場合、様々な移植材料が用いられている。

ゴールドスタンダードである自家骨は骨置換が十分であるがその供給量に限界があり、供給側に侵襲が生じるため患者の不快感も多い。他家骨・異種骨は供給が十分であるが、未知の感染を完全否定することができない。人工骨は供給が十分であるが、骨置換が難しく、材料自体の長期残存など、それぞれに利点・欠点がある。

それらの利点を利用し欠点を克服するためには 操作が簡便で、十分量の供給が行え、生体内で早期に骨置換する、安全な人工材料の開発が必要であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、投与方法等を検討する前にまず骨置換しやすい材料を選択する必要があると考えられたため、候補として当教室でも研究されている炭酸アパタイトが有用であると考え採用した。

まず石膏を適切な混水比で硬化後、水熱処理することにより炭酸アパタイトを作製しその物理的特性を確認する事、さらに骨形成促進可能性のあるスタチンを混合して炭酸アパタイトを作製し、動物モデルに硬化体を埋入し骨置換が促進されるかを組織学的に評価する。

## 3. 研究の方法

石膏 1g を混水比 1 : 0.23 で練和し硬化体を作製後 24 時間室温にて放置した。その後リン酸ナトリウム水溶液を用いて 100℃、24 時間で水熱処理し、硬化体を作製した。また石膏 1g に対し 1mg のスタチンを混合したものを同様に作製した。作製した硬化体に対して以下のような測定を行った。

走査型電子顕微鏡像(SEM)

フーリエ変換赤外分光光度計(FT-IR)

## X線回折(XRD)

以上の測定より、作製した硬化体がハイドロキシアパタイトと類似した性質を示しているか評価した。

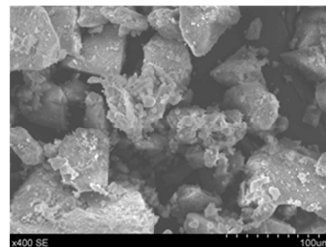
その後動物実験を行い、SD ラット 10 週齢の脛骨に 5×1.5mm の欠損を作製し、欠損部に顆粒状にした補填材を埋入、縫合後 4 週後の組織学的評価、CT 評価を行った。

## 4. 研究成果

### SEM

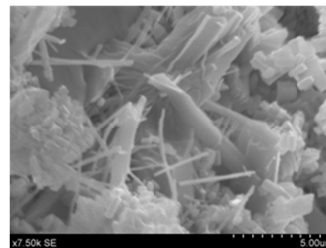
SEM で作製した硬化体の観察を行ったところ、炭酸アパタイト(CA)、スタチン入り炭酸アパタイト(SC)ともに針状構造を呈していた。ハイドロキシアパタイト(HAP)や石膏硬化体(GYP)とは多少構造的に異なっていることが示された。HAP は針状構造を示すという報告もあるが、今回は HAP はもともと顆粒構造であったため針状構造ではなかったものと思われる。

### HAP の SEM 像



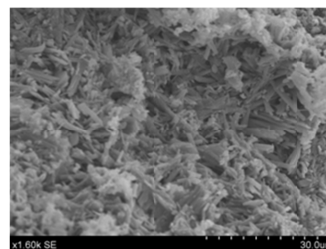
全体的にブロック状の構造物がみられ、針状構造物はみられない

### CA の SEM 像



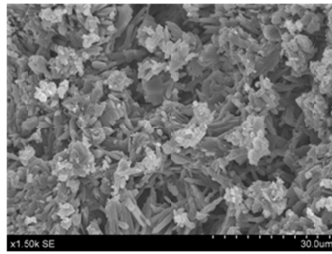
針状の構造物がみられるが、その構造物自体はところどころに散在しており細い

### GYP の SEM 像



棒状の構造物がところどころにみられるが、構造物自体は小さい

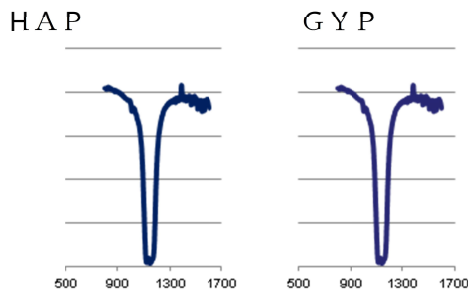
## SCのSEM像



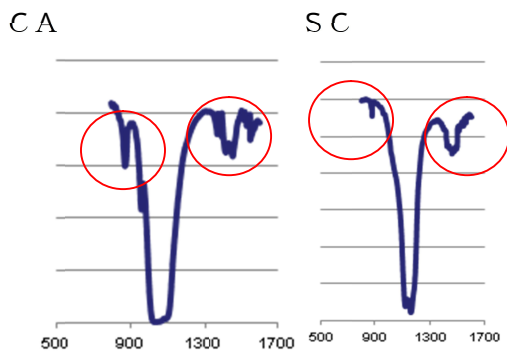
部分的に針状構造がみられる

## FT-IR

FT-IRでは炭酸基が含まれているかを評価する。通常HAPと異なり、構造的に水酸基が炭酸基に変化していることで骨置換性が高まると考えられている。



HAP、GYPそれぞれのピークの両端に2つのピークはみられない。

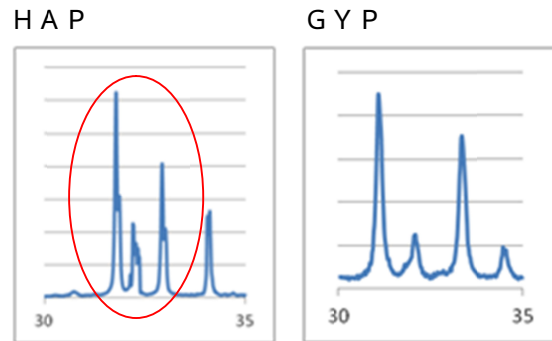


CA、SCではピークの両端に2つの小さなピークがみられ、このピークは炭酸基を含んでいる事を示唆している。

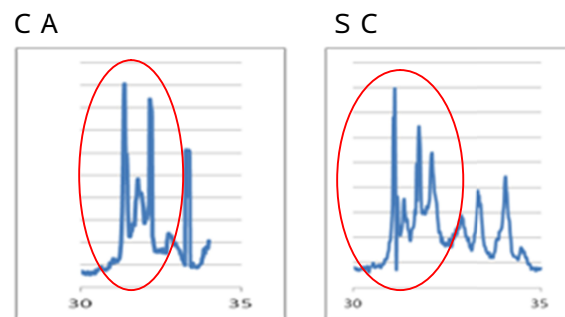
HAPおよびGYPではほぼ同じ曲線が得られ、ピークの両端に2つの小さなピークがみられないが、CA、SCでは両端に小さなピークがみられ、このピークがみられることで炭酸アパタイトが含まれていると考えられる。炭酸アパタイトを含むことは骨への置換能が従来のハイドロキシアパタイトよりも高くなっている可能性を示している。

## XRD

X線回析ではHAPに特徴的である3本のピーク線と作製した炭酸アパタイトのピーク線が類似しているか確認し、作製した硬化体が、アパタイト結晶構造を示すものか調べるために行うものである。



HAPでは特徴的な3つのピークが出ているのに対し、GYPではその傾向がみられない

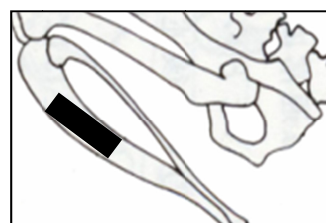


CAおよびSCではHAPと似た3つのピークが出ており、このことからCA、SCはHAPと構造上類似していると考えられる。

CA、SCでは3つのピークがHAP同様に現れており、このピークはHAPに特徴的なものであるため、この研究結果より、CA、SCは水熱処理によりHAPの構造体に変化していることが示唆される。

## 動物実験

本研究ではSDラット 10週齢の脛骨に5×1.5mmの欠損を作製し、顆粒状にした硬化体を欠損部に填入、縫合し、硬化体の骨への置換が行われるか評価したものである。

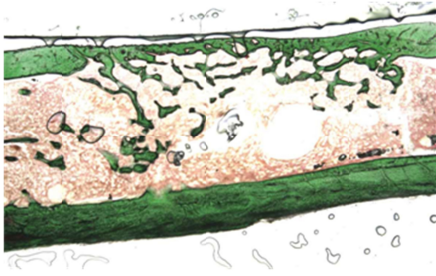


SDラット  
10週齢  
各群5匹  
CO、GYP  
CA、SC

欠損を作製後、補填材を欠損部に埋入

## 組織学的評価

C O



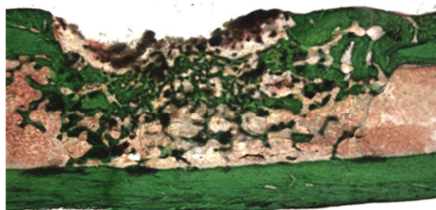
皮質骨の修復がみられるが、骨髄腔内に新生骨はほとんど見られない。

G Y P



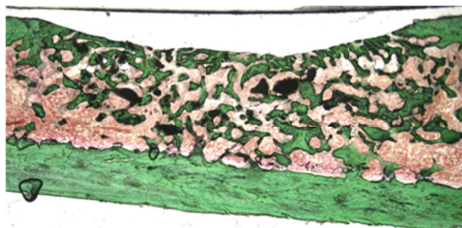
皮質骨の改善はみられ、コントロールに比べ骨の再生はみられるが、新生骨は少ない

C A



皮質骨の再生は少しまばらだが、骨髄腔内の新生骨量は比較的多くみられる。皮質骨上と骨髄腔内にやや硬化体が残存している

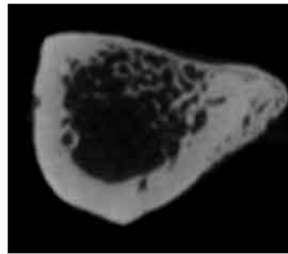
S C



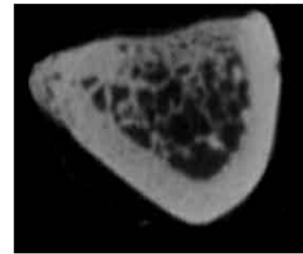
皮質骨の再生は少しまばらであるが、骨髄腔内に新生骨が多くみられ、硬化体自体もかなり減少しているように思われる

## C T 評価

C O

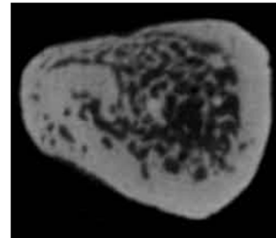


G Y P

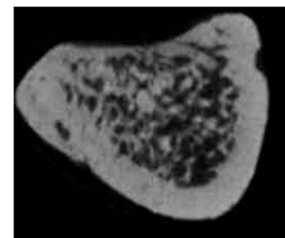


C O、G Y Pは皮質骨の改善はみられるが欠損中央部に向けて新生骨量は減少しているように思われる。

C A



S C



C A、S Cでは新生骨が骨髄腔内に比較的多く形成されているように思われる。

組織学的評価、C T 評価よりC Oは欠損の回復はするものの、新生骨の形成には至らず、G Y Pは他の研究でも言われているように骨形成を起こすが、骨への置換が起こる前にG Y P自体の吸収が早いと考えられる。C A、S Cでは骨への置換が十分に行われており、骨新生が骨髄腔内でおこっているため、硬化体自体が吸収される量が少なく、骨に置換できているものと思われる。

このことより本材料を用いた欠損部骨補填を行うことで、他の材料のように残存することなく、また吸収することも少なく、より多くの骨置換が起こり、その結果新生骨が形成されるものと考えられる。

今回は投与方法等の詳細な検討までには至らなかったが、今後はこの補填材を利用して投与方法等の検討やより詳細な検討を行う必要性があると考えられる。

## 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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Newly fabricated osteoconductive carbonate apatite bone graft material. An in vivo study. Tomohiro Masuzaki, Yasunori Ayukawa, Ikiru Atsuta, Yohei Jinno, Takashi Kono, Kiyoshi Koyano.

European association for osseointegration, Dublin Ireland, 2013/10/17-23

〔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 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

益崎 与泰(Masuzaki, Tomohiro)

研究者番号：

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：