

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462883

研究課題名(和文) 低出力超音波パルスとBMPを用いた硬組織形成に加齢が及ぼす影響の解明

研究課題名(英文) Effects of aging on hard tissue formation using Low-intensity pulsed ultrasound and BMP

研究代表者

山路 公造 (YAMAJI, KOZO)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：30374531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、低出力超音波パルス(LIPUS)およびBMPを硬組織形成に用いた場合の加齢が及ぼす影響について、若齢期、中高齢期ラットを使用し評価した。ラット臼歯の直接覆髄にBMP配合覆髄材を用いLIPUSを施した場合、修復象牙質形成が促進された。その形成量は若齢期と中高齢期間に有意差は認められなかった。またラット口蓋部骨膜下にBMP配合移植材を移植しLIPUSを施した場合骨形成が促進されたが、加齢に伴い骨形成量は減少した。以上の結果、硬組織形成に対する加齢の影響については、適用する部位により異なる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study evaluated the effects of aging on hard tissue formation induced by BMP using Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in young and aged rats. Tertiary dentin formation was promoted by using pulp capping material contained BMP when LIPUS treatment was performed. There was no significant difference between the young and the aged rat in the volume of tertiary dentin. Newly formed bone was promoted by implantation of material contained BMP at palatal subperiosteal site when LIPUS treatment was performed, although the volume of bone decreased with aging. These results suggest that the effects of aging on hard tissue formation might vary with the experimental sites.

研究分野：歯科保存学

キーワード：低出力超音波パルス BMP 硬組織形成 加齢

1. 研究開始当初の背景

Bone Morphogenetic Protein (BMP)は、骨や象牙質のマトリックスに存在し、硬組織形成に関与するサイトカインとして知られている。また低出力超音波パルス (Low-intensity Pulsed Ultrasound; LIPUS) は、骨形成を促し治癒を促進させることが知られており、その効果が期待される。

これまで、LIPUS と BMP を用いた硬組織形成に関する研究では、両者を組み合わせることにより硬組織形成が促進されることが報告されている。また、高齢化社会の背景を考慮すると、中高齢期での効果も検討する必要がある。しかし、LIPUS と BMP を用いた硬組織形成に関する研究は、ほとんどが若齢成体期の動物を用いた評価である。

そこで本研究は、低出力パルス超音波と BMP を用いた硬組織形成において、加齢が及ぼす影響について検討することを目的として立案した。

2. 研究の目的

本研究は、低出力超音波パルス (LIPUS) と硬組織誘導能を有する BMP (Bone Morphogenetic Protein)に着目し、両者を硬組織 (象牙質および骨) 形成に用いた場合の効果を検討する。さらに、その効果について加齢が及ぼす影響について評価することを目的とする。

3. 研究の方法

実験動物は若齢期、中高齢期のウィスター系ラットを使用し、以下に行った。

象牙質の検討

全身麻酔下にてラット臼歯に実験的露髄部を作成した。ネオクリーナー・オキシドール交互洗浄後、BMP 配合覆髄材 (BMP 群) および BMP 無配合覆髄材 (Cont 群) で

直接覆髄を施し、コンポジットレジン充填を行った。さらに BMP 群のうち観察期間中に LIPUS 照射を施した群 (BMP+LI 群) とした。観察期間は3週間とした。

骨組織の検討

全身麻酔下にてラットの臼歯に歯肉溝切開を加えて歯肉弁を全層剥離した。その後移植材を既存骨面上に移植し、歯肉弁を復位し縫合した。移植材は BMP 配合移植材を移植した場合 (BMP 群)、BMP 配合移植材を移植した後観察期間中 LIPUS を施した場合 (BMP+LI 群)、BMP 無配合移植材の場合 (Cont 群) に分けた。観察期間は3週間とした。

4. 研究成果

象牙質

若齢期と中高齢期ラットのいずれの場合も、BMP+LI 群、BMP 群は Cont 群よりも修復象牙質が有意に多く形成された ($P<0.05$)。BMP+LI 群では、窩洞内に満たされるように修復象牙質が形成された。また、若齢期と中高齢期の形成量には有意差は認められなかった ($P>0.05$)。

骨組織

若齢期と中高齢期ラットのいずれも、BMP+LI 群、BMP 群は Cont 群よりも新生骨形成が有意に多く形成された ($P<0.05$)。さらに BMP+LI 群は、骨組織が緻密で既存骨とほとんど一体化して形成されていた。また、若齢期の新生骨形成は中高齢期と比べて有意に多かった ($P<0.05$)。

これは、加齢により新生骨形成が減少するが、中高齢期においても LIPUS と BMP を用いることで骨形成が促進される可能性が考えられた。

一方、象牙質形成について加齢の影響が認められなかったのは、直接覆髄を施す際に窩洞形成、露髄形成を行う必要があり、その影響をより受けやすい環境にあるた

めではないかと考えられた。

以上の結果、低出力超音波パルスと BMP を用いることにより硬組織形成が促進される可能性が示唆された。また部位や条件により、加齢が及ぼす影響の程度に違いが生じる可能性があり、今後さらに検討を加える必要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4件)

Yamaji K, Yokoyama A, Matsuzaki K, Ohara N, Nishiyama E, Sugaya T, Yoshiyama M. Effects of Aging on Bone Formation Induced by BMP-2 using Low-intensity Pulsed Ultrasound. Journal of Oral Tissue Engineering, 査読有, 14(1), 2016, 65-69
ISSN 1348-9623

Sato T, Sugaya T, Kudo M, Nakatani M, Maeda N, Kawanami M, Tominaga T. Effects of high-frequency electromagnetic wave stimulation on bone repair in rat calvaria defects. Journal of Oral Tissue Engineering, 査読有, 14(1), 2016, 59-64
ISSN 1348-9623

Izawa S, Yamaji K, Yokoyama A, Matsuzaki K, Ohara N, Yoshiyama M: Study of pluripotency and activation of totipotency in human adipose-derived stem cells: Journal of Oral Tissue Engineering, 査読有, 13(3), 2016, 131-135
ISSN 1348-9623

Izawa S, Yamaji K, Hoshika T, Nishitani

Y, Yoshiyama M: Induction of ES cells from Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: Epigenetic Control and Initialization of the Cells, Journal of Oral Tissue Engineering, 査読有, 11(3), 2014, 220-226
ISSN 1348-9623

[学会発表](計5件)

山路公造, 横山章人, 大原直子, 松崎久美子, 神農泰生, 吉山昌宏
スキャホールドが低出力超音波パルスと BMP を用いた骨形成に及ぼす影響
第 14 回日本再生歯科医学会学術大会, 2017/2/25, 札幌

佐藤賢人, 菅谷 勉, 工藤 愛, 前田良子, 富永敏彦. 高周波電流刺激による骨再生. 第 23 回日本歯科医学会総会, 2016/10/21-23, 福岡

佐藤賢人, 菅谷 勉, 中谷充宣, 前田良子, 川浪雅光, 富永敏彦: 高周波電流刺激の電流値と通電期間が骨再生に及ぼす影響. 第 144 回春季日本歯科保存学会, 2016/6/9, 宇都宮

横山章人, 山路公造, 伊澤俊次, 田中久美子, 大原直子, 吉山昌宏
加齢が増殖因子を用いた硬組織形成に及ぼす影響
第 13 回日本再生歯科医学会学術大会, 2015/8/29, 新潟

伊澤俊次, 山路公造, 星加知宏, 西谷佳浩, 吉山昌宏
ヒト脂肪由来幹細胞を用いた ES 細胞の誘導に関する研究 エピジェネティク制御と細胞の初期化
第 12 回日本再生歯科医学会学術大会,

2014/8/26, 徳島

〔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

山路 公造 (YAMAJI, Kozo)
岡山大学・大学病院・講師
研究者番号：30374531

(2) 研究分担者

吉山 昌宏 (YOSHIYAMA, Masahiro)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
教授
研究者番号：10201071

菅谷 勉 (SUGAYA, Tsutomu)
北海道大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号：10211301

川浪 雅光 (KAWANAMI, Masamitsu)
北海道大学・大学院歯学研究科・特任教
授
研究者番号：10133761

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()