

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861646

研究課題名(和文) 三次元連通気孔構造を有する新規置換型骨補填材の開発

研究課題名(英文) Development of artificial bone material possessing 3 dimensional porous structure

研究代表者

益崎 与泰 (Masuzaki, Tomohiro)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：80588103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：炭酸アパタイトは骨置換しやすい材料として研究されているが、ブロック体のままでは骨置換しにくく多孔質の連通気孔を有する方がより置換されやすいと考えられる。今回三次元連通気孔を有する炭酸アパタイトとそれにスタチンを入れたものを作製し、ラット頭蓋骨上においたところ一部に骨置換があることが示された。今後はこの結果を踏まえ、形態付与や強度等の検討を行っていく必要があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Carbonate apatite (CA) is an attractive artificial bone substitute and it is easier to replace into the bone compare to the other artificial materials like hydroxyapatite. In this study, we fabricated CA with or without statin and this form shows porous structure. In animal study, We mount CA on rat calvaria and 4 weeks after we made section. Histological evaluation showed that new bone formation was seen around the materials. From this result, we need further examination including easy to create figure and enough strength.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：骨補填材 インプラント

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在インプラント治療は高い成功率を示す一方、適応範囲の拡大につれ、埋入部位の骨が不足している患者に対し十分な骨を再生できるかが重要な鍵となる。骨造成を行うにあたっては様々な骨補填材が用いられているが、それぞれに長所、短所があり自家骨はゴールドスタンダードであるがその供給量に限界があり、供給側にも侵襲が生じること、他家骨・異種骨は供給量が豊富であるが未知の感染を完全に否定できないこと、人工骨は供給量が豊富であるが、骨置換が不十分であることがあげられる。それらより求められる材料の条件として(1)骨形成のための細胞の足場となる三次元構造を有し、(2)その材料自体が早期に骨置換し、(3)咬合圧に耐える程度の強度を有し、(4)為害性がないことがあげられ、これらの条件を有する骨の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、骨置換されやすいと報告され、骨の組成に近い炭酸アパタイト(CA)を人工骨の候補として採用した。

まず石膏硬化体を製作後、水熱処理を行ない、三次元構造を有する炭酸アパタイトを作製後、物理的特性を確認するとともに、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(SC)、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した。

3. 研究の方法

石膏 1g を混水比 1:0.5 でラフに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、三次元連通気孔を有するブロック体を作製した。

作製では炭酸アパタイト単体とスタチンをそれぞれ 1mg(SC1)加えたもの、5mg(SC5)加えたものを作製した。

測定には以下のことを行った。

- (1) 作製したブロック体の肉眼観察
- (2) 作製したブロック体の SEM による観察。

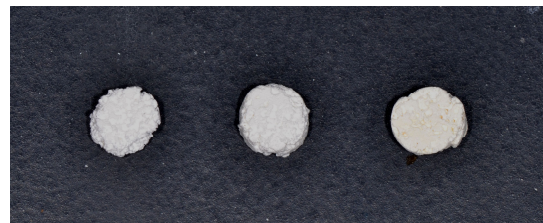
(3) 動物実験

動物実験を行い、SD ラット 10 週齢の頭蓋部を剥離しブロック体の補填材を埋入し縫合後 4 週後の CT 評価、組織学的評価。

4. 研究成果

(1) ブロック体の肉眼像

ブロック体は小孔を多数有している、スタチン入りのものはやや黄色となっているが、色以外のものに関しては特に差は見られない



左から CA、SC1、SC5



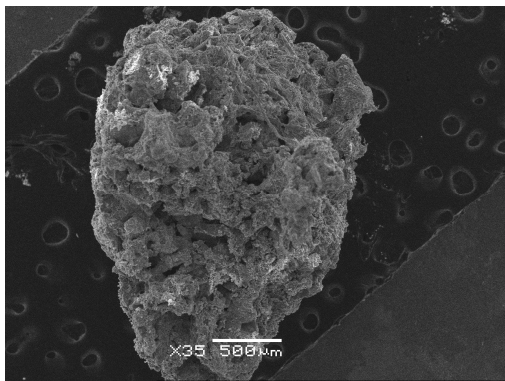
拡大してみるとブロック体表面に小孔や凹凸が多数みられる。このことより血管や細胞が比較的侵入しやすい構造を有しているのではないかと考えられる。

(2) SEM 画像

SEM で観察したブロック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

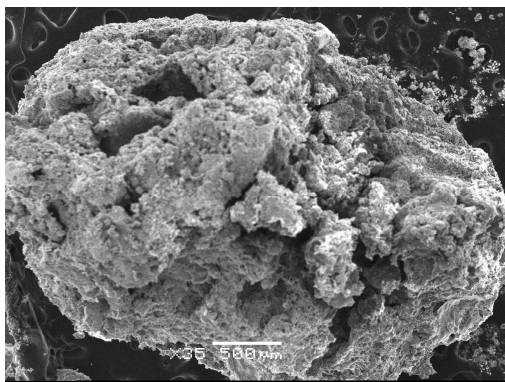
酸アパタイト(SC1,SC5)ともに三次元構造を有する像を観察した。どのブロックにおいても共通して凹凸が見られるとともに、小孔がブロック中に存在していることが見られ、ある程度の3次元構造を有すると考えられる。

CAのSEM像



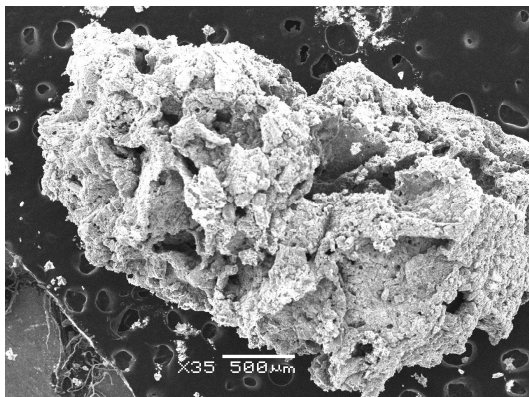
ブロックは凹凸が多く、その中に小孔が多数見られる

SC1のSEM像



ブロックの凹凸はややあり、小孔もやや見られる

SC5のSEM像



ブロック体に凹凸がみられ、小孔も多数見ら

れる。

小孔は材料により均一が見られず、ブロック体間に差が生じているものと思われる。

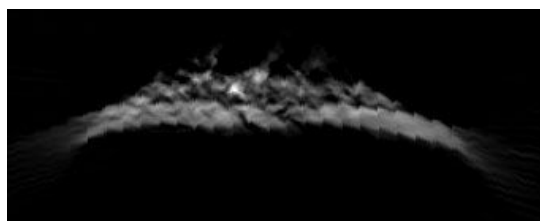
(3) 動物実験

・CT像

ラット頭蓋に挿入したブロック骨の4週間後のCT像を示す。

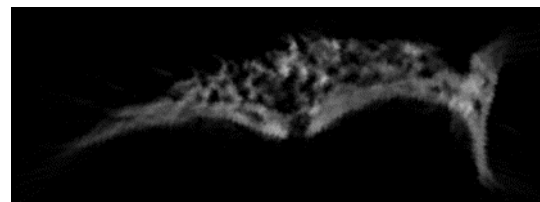
ブロック体は挿入時に比べて、収縮しており、骨との一部結合しているように思われる。

CAのCT像



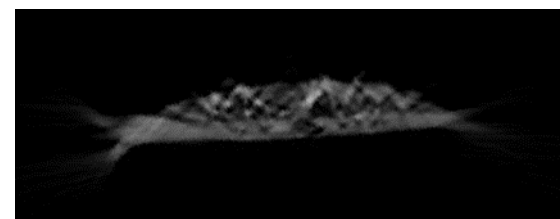
ブロック体の強度が弱いため、軟組織による圧縮により、ブロック体の収縮が見られる。骨の端のところは部分的に生体本来の骨と結合しているように見られる。

SC1のCT像



骨との結合が見られ、CAと比べて骨の圧縮も少ないように見られるが、やはり軟組織による圧縮が生じている。

SC5のCT像



部分的に骨との結合が見られる。材料の体積は軟組織の圧縮により収縮が生じている

このことより、強度が弱いため軟組織による圧縮が強く、材料が圧迫されているため、連通気孔も消失している可能性が考えられる。

・組織学的評価

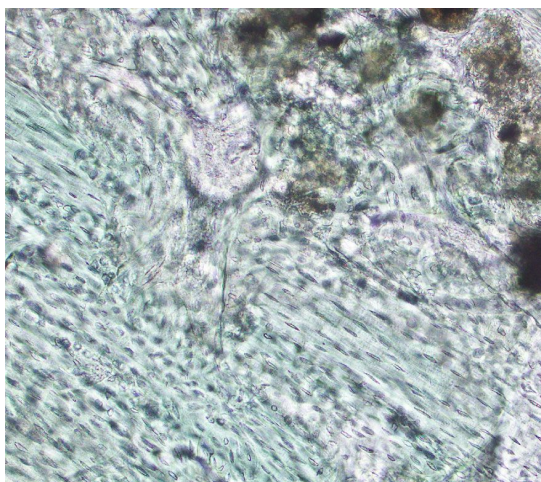
どの群においても完全な骨結合と材料中心部における骨の置換は見られなかったが、部分的な骨置換は見られた。

CA の組織像



材料と骨の結合が材料の周辺に近づくにつれ起こっている。材料自体は軟組織の圧迫により密な構造に変化していることがわかる。

SC1 の組織像



材料周囲に新生骨が形成されていることがわかる。また頭蓋骨上にも新生骨が形成されていた。しかしこれは材料の中心部に向かうにつれ見られなくなった。

SC5 の組織像



硬化体を取り囲むように骨が形成されている部位が見られる。他と同じように中心部に向かうにつれて骨との結合は見られない。

この結果より、CAのみおよびスタチン配合のものではややスタチンの方が新生骨の形成が多いように見られるが、それでも置換している部分はほんのわずかであり、頭蓋骨上という厳しい条件下で骨置換を起こすためには細胞播種等、より骨形成を起こすような条件の確立を行っていかねばならないと考えられる。また軟組織の圧迫により材料自体の連通気孔が消失していると考えられるため、今後気孔率、強度の改善も必要と考えられる。

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)

炭酸アパタイト スタチン複合体の骨欠損部填入による骨形成促進の評価 益崎与泰、鮎川保則、西村正宏、古谷野潔
KIRG30 周年記念講演会 2016.3.27 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔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)
鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部附属
病院・助教
研究者番号：80588103