

令和元年6月11日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11598

研究課題名(和文) 歯科インプラント治療の確実性を高める多機能メンブレンの開発

研究課題名(英文) Development of functional membrane for dental implant treatment

研究代表者

内藤 禎人 (NAITO, Yoshihito)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・徳島大学専門研究員

研究者番号：20509773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)： 歯科インプラント治療において、骨量の不足した部位に対する骨増生手術の確実性を高めることが求められている。骨増生部位に直接作用するメンブレンに、骨形成能を促進する効果を有する薬剤を徐放する材料設計を施し、確実に骨増生を行えるための機能性メンブレンの開発を行った。骨形成能を有するシンバスタチンをメンブレンに設置し、薬剤の徐放プロファイルを測定したところ、約30日かけて、徐々に放出されることが分かった。このメンブレンを用いて動物実験を行ったところ、シンバスタチンを含浸したメンブレンを用いた群において、有意に骨が形成されているのを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯を失った患者に対する歯科補綴処置として、今日では歯科インプラント治療が広く認知されてきている。しかしながら、重度歯周病の影響で骨量が不足してしまった部位に対してのインプラント治療は困難であり、インプラント体を支持するに十分な骨補填材を補填する必要がある。確実な骨増生手術を行うためにはメンブレンの併用が有効であり、いろいろな材質、特徴を持つメンブレンの開発が活発に行われているが、いまだ確実性の高いものはなく、その成否は術者の技量に左右されている。局所的に薬剤により効果を与えることができるメンブレンが開発されれば、より多くの症例に対して、治療の確実性を高めることができるのではと考えている。

研究成果の概要(英文)： Among dental prosthodontic treatment for patients who have lost teeth, dental implant treatment is a very effective way, but it is necessary to fill bone graft materials in the bone loss site in order to lead successful treatment. The purpose of this study is to develop the functional membranes that are effective in enhancing bone growth even in the special environment of the oral cavity.

First, we evaluated material design and physical property of a PLGA membrane in which a drug having osteogenic activity. When the dissolution test was performed on the prepared membrane, sustained drug release was confirmed over 28 days. Next, we evaluated the osteogenic activity of functional PLGA membranes prepared by above method using rats. As an experimental material, PLGA membrane (control group), and a simvastatin-loaded PLGA membrane (test group) were used. When the bone formation ability was confirmed using microCT, significantly more bone formation was found in the test group.

研究分野： 歯科補綴学

キーワード： 歯科インプラント 生体材料 メンブレン 骨増生 歯科補綴 PLGA ハイドロキシアパタイト

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯を失った患者に対する歯科補綴治療の中で、歯科インプラント治療は非常に有効な手段である。しかしながら、重度の歯周病により歯を失った部位においては、著しく骨量が不足していることが多い。そういった部位には、インプラント体を支持するに十分な骨量を確保するために、人工骨や骨補填材を補填する必要がある。確実に骨増生手術を行うためには、メンブレンを使用することが有効であり、いろいろな材質、特徴を持つメンブレンの開発が活発に行われている。

2. 研究の目的

メンブレンには、吸収性のものと非吸収性のものがあるが、双方とも一旦感染すると、メンブレンとともに補填した部分も感染を来し、手術は失敗に終わることがある。我々は、常に感染に曝されている口腔内という特殊な環境下においても、骨増生を確実に行うために有効な機能性メンブレンの開発を行うことを目的として実験を行った。

3. 研究の方法

(1) 多機能メンブレンの調製

メンブレンに骨形成能を持たせるため、シンバスタチンを採用した。シリコン板にポリビニルアルコール(PVA)をコーティングし、その上にスプレーガンを用いて、PLGA/アセトン溶液を吹き付け、70 条件下で1分間乾燥した後、PLGA層の上からPVAをキャストし、PVA-PLGA-PVAの層となったサンドイッチ状のメンブレンを得た。このサンドイッチ状メンブレンをシリコン板から剥離し、純粋に浸漬することで、PVA層のみが徐々に純水中に溶解し、PLGAのメンブレンが水中に浮遊した状態で回収し、機能性メンブレンを得た。

(2) 多機能メンブレンの徐放特性検討

調製した多機能メンブレンの徐放プロファイル、放出量の経時的変化を計測した。溶出試験溶液として、50 mLの0.1 w/v%ポリソルベートPBS溶液を用意し、これに透析膜内に1 mgのマイクロ粒子、もしくはナノ粒子と溶出試験溶液1 mLを入れ、サンプル瓶内で250 rpmで攪拌する。1,2,3,4,5,6,7,14,21,28日後に透析膜外側の溶液1 mLを取り出し、これを0.46 μm のフィルターにかけ、高速液体クロマトグラフィーで測定波長293 nmで放出薬剤の定量を行い、検量線を作成し、徐放プロファイルの評価を行った。

(3) 多機能メンブレンの骨形成能評価

多機能メンブレンの骨形成能を動物実験で評価した。まず、基礎的な評価を行う。実験動物にはラットを用い、鎮静麻酔、局所麻酔下で頭頂部を切開し、径4 mmの骨欠損を作製した。ラット1匹に対して2つの欠損を設置し、歯科用ネオボーンを填塞後、多機能メンブレンで骨欠損部を被覆し、軟組織を閉鎖、縫合した。コントロールには、薬剤の入っていないPLGA製のメンブレンを用いた。2,4,8週間後に周囲組織と一塊で取り出し、固定しマイクロCTによる観察、骨形成量の計測を行った。

4. 研究成果

作製したメンブレンについて溶出試験を行ったところ、28日間かけてゆるやかな薬剤徐放が確認された(図1)。つまり、約1ヶ月間をかけて、患部に対して薬剤を効果的に作用させることが可能となった。

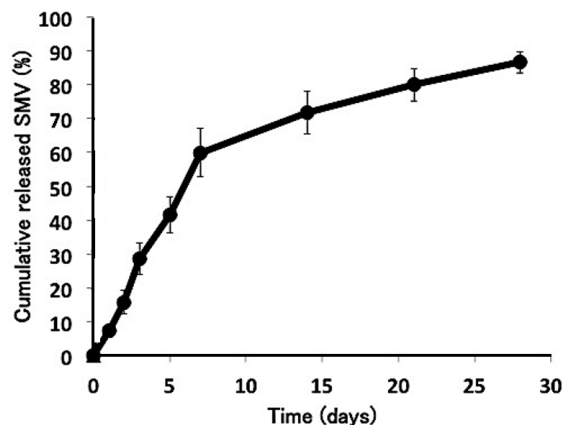


図1 メンブレンからのシンバスタチン徐放率

また、動物実験から、4週以降において、テスト群に有意に多くの骨形成量がみられた(図2)。

本法により調整されたメンブレンは、動物実験においても良好な結果が得られ、またその際のハンドリングや血液とのなじみも問題のないものであったため、機能性メンブレンとして有用であると考えられた。

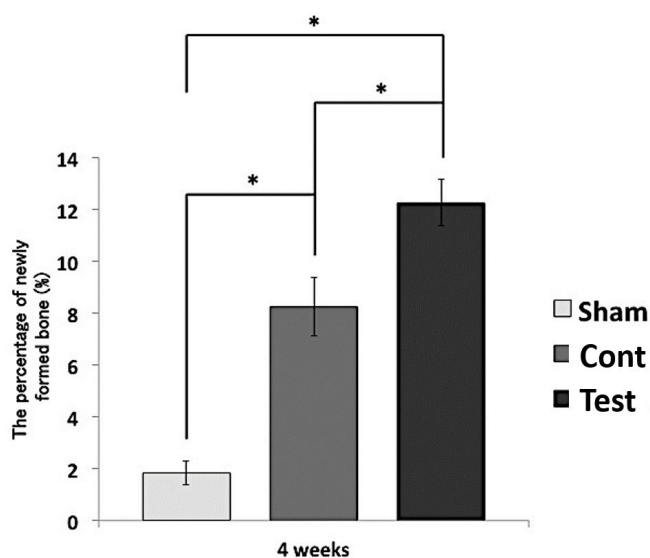


図2 ラット頭蓋骨における骨形成量の比較

5. 主な発表論文等
なし

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：田上 辰秋
ローマ字氏名：(TAGAMI, Tatsuaki)
所属研究機関名：名古屋市立大学
部局名：大学院薬学研究科
職名：講師
研究者番号(8桁)：10609887

研究分担者氏名：尾関 哲也
ローマ字氏名：(OZEKI, Tetsuya)
所属研究機関名：名古屋市立大学
部局名：大学院薬学研究科
職名：教授
研究者番号(8桁)：60277259

研究分担者氏名：友竹 偉則
ローマ字氏名：(TOMOTAKE, Yoritoki)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：病院
職名：准教授
研究者番号(8桁)：70263853

研究分担者氏名：市川 哲雄
ローマ字氏名：(ICHIKAWA, Tetsuo)
所属研究機関名：徳島大学
部局名：大学院医歯薬学研究部(歯学域)
職名：教授
研究者番号(8桁)：90193432

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。