

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592797

研究課題名(和文) 増殖因子と超音波療法を用いた象牙質再生への展開

研究課題名(英文) Development of dentin regeneration using growth factor and low-intensity pulsed ultrasound

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、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、増殖因子(BMP; Bone Morphogenetic Protein)および低出力パルス超音波(超音波療法)を、直接覆髄法に応用した場合の象牙質再生(形成)の効果を検討した。直接覆髄材として増殖因子(BMP)配合覆髄材を用いた場合、非BMP配合覆髄材の場合と比べて修復象牙質形成の促進が認められた。さらに低出力パルス超音波(超音波療法)を用いることで象牙質形成が亢進していた。以上より、直接覆髄法に増殖因子(BMP)と低出力パルス超音波(超音波療法)の両者を用いることにより、象牙質形成が促進されることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the effects of dentin regeneration(formation) using growth factor (BMP; Bone Morphogenetic Protein) and low-intensity pulsed ultrasound(LIPUS) on direct pulp capping. Tertiary dentin formation was promoted by using pulp capping material contained BMP in comparison with non-BMP. Furthermore, it was enhanced by the application of LIPUS. These results suggest that the combination of growth factor (BMP) and LIPUS has the ability to enhance dentin formation in the case of direct pulp capping.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・保存治療系歯学

キーワード：増殖因子 超音波療法 象牙質形成

## 1. 研究開始当初の背景

増殖因子である Bone Morphogenetic Protein (BMP) は、骨形成を誘導するサイトカインとして知られている。BMP は骨マトリックスだけではなく、象牙質マトリックスにも存在することが知られている。

これまでに、ラット臼歯の露髄面に BMP 配合覆髄材で直接覆髄したところ、BMP 配合により象牙質形成が促進され、象牙質欠損部に新しい象牙質で修復されたことが報告されている。

また、臨床的に低出力パルス超音波を用いることで骨形成を促し治癒を促進させることが知られており、骨膜下に BMP を移植し低出力パルス超音波照射した場合、新生骨の成熟度が高まり骨形成を促す効果が認められた。これにより、低出力パルス超音波は、BMP 移植による新生骨形成も促す効果があると考えられ、同様に硬組織である象牙質形成に応用した場合にも効果がある可能性が考えられる。

しかし、増殖因子移植と低出力パルス超音波を組み合わせた場合の象牙質形成（再生）に関する研究は、まだ報告されていない。

そこで、硬組織誘導能を持つ増殖因子と、超音波療法を組み合わせることにより、象牙質再生にどのような影響が生じるか検討する着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究は、硬組織誘導能を有する増殖因子と骨形成を促進し治癒を促すことが知られている低出力パルス超音波(超音波療法)に着目し、両者を象牙質再生に用いた場合の効果を検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

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 配合覆髄材で直接覆髄を施したグループ (BMP 群)、BMP 無配合覆髄材で直接覆髄を施したグループ (コントロール群) に分けた。直接覆髄後はコンポジットレジン充填を行った (BMP 群)。さらに BMP 群のうち観察期間中に低出力パルス超音波を照射したグループ (BMP + LIPUS 群) とした。観察期間は 1 週間および 3 週間とした。

## 4. 研究成果

1 週間後、BMP + LIPUS 群には修復象牙質形成が認められたが、BMP 群、コントロール群ではほとんど認められなかった。

3 週間後、BMP 群、BMP + LIPUS 群はいずれも修復象牙質形成が認められ、コントロール群と比べて有意に修復象牙質が多く形成されていた。また、BMP + LIPUS 群は他の 2 群と比べて修復象牙質形成が亢進していた。

以上より、直接覆髄法に増殖因子 (BMP) と低出力パルス超音波 (LIPUS) の両者を用いることにより、象牙質形成が促進されることが示唆された。

また、これまでに骨形成における有効性が報告されていることから、増殖因子 (BMP) と低出力パルス超音波 (LIPUS) は、骨形成および象牙質形成のいずれも有効である可能性が考えられ、さらに研究を進めることで、今後の展開が期待される。

## 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 3 件)

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

山路公造, 塩出信太郎, 小田島朝臣, 西谷佳浩, 伊澤俊次, 田中久美子, 大原直子, 西村麻衣子, 横山章人, 菅谷 勉, 川浪雅光, 吉山昌宏: リコンビナントヒト BMP-2 を成体ラットに移植した場合の骨形成に対する低出力超音波パルスの影響. 日歯保存誌, 査読有, 56 , 2013, 318-324, ISSN 0387-2343

Izawa S, Yamaji K, Hoshika T, Nishitani Y, Yoshiyama M: Study of puripotency and activation of totipotency in human bone marrow mesenchymal stem cells, Journal of Oral Tissue Engineering, 査読有, 10(2),2012,95-103,  
ISSN 1348-9623

〔学会発表〕(計 7 件)

横山章人, 山路公造, 塩出信太郎, 伊澤俊次, 西谷佳浩, 吉山昌宏: 低出力超音波パルスと増殖因子を用いた低侵襲性骨再生療法の開発. 第 11 回日本再生歯科医学会学術大会, 2013/8/31, 東京都

伊澤俊次, 山路公造, 塩出信太郎, 星加知宏, 西谷佳浩, 吉山昌宏: ヒト骨髄間葉系幹細胞を用いた ES 細胞の誘導に関する研究 エピジェネティック制御と細胞の初期化 . 第 11 回日本再生歯科医学会学術大会, 2013/8/31, 東京都

山路公造, 塩出信太郎, 西谷佳浩, 伊澤俊次, 西村麻衣子, 星加知宏, 吉山昌宏: 超音波療法が BMP による骨形成に及ぼす影響, 第 10 回日本再生歯科医学

会,2012/9/1, 神戸市

塩出信太郎, 山路公造, 西谷佳浩, 伊澤俊次, 吉山昌宏: コラーゲン固定化エチレン-ビニルアルコール共重合体(EVA + C)添加石灰化誘導促進性接着材の骨に対する親和性. 第 10 回日本再生歯科医学会, 2012/9/1-2, 神戸市

伊澤俊次, 山路公造, 塩出信太郎, 星加知宏, 西谷佳浩, 吉山昌宏: 骨髄間葉系幹細胞を用いた ES 細胞の誘導に関する研究 免疫賦活因子および初期化因子の探索 . 第 10 回日本再生歯科医学会, 2012/9/1-2, 神戸市

山路公造, 田中 亨, 西谷佳浩, 塩出信太郎, 伊澤俊次, 神農泰生, 佐野英彦, 吉山昌宏: 直接覆髄にコラーゲン固定化エチレンビニルアルコール共重合体添加石灰化誘導促進性接着剤を用いた象牙質再生療法. 第 9 回日本再生歯科医学会, 2011/9/10, 大阪市

伊澤俊次, 山路公造, 星加知宏, 西谷佳浩, 吉山昌宏: ヒト骨髄間葉系幹細胞を用いた象牙質・エナメル質複合体の再生に関する研究 全能性賦活因子の探索 . 第 9 回日本再生歯科医学会, 2011/9/10, 大阪市

〔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〕  
特になし

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

(3) 連携研究者

西谷 佳浩 (NISHITANI YOSHIHIRO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・

准教授

研究者番号：60325123

(4) 連携研究者

伊澤 俊次 (IZAWA SHUNJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・

助教

研究者番号：20273998