

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463086

研究課題名(和文)薬物徐放制御能を有するハイブリッド生体材料の開発

研究課題名(英文)Development of hybrid biomaterial having drug controlled release control ability

研究代表者

二宮 嘉昭(NINOMIYA, YOSHIAKI)

広島大学・大学病院・助教

研究者番号：60335685

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)：顎骨骨髓炎の治療期間を短縮するための臨床応用に即した基礎的研究を行う必要がある。家兔顎骨骨髓炎モデルを作製し、各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体の抗菌効果および骨伝導能・骨形成能などの組織学的評価を行う。具体的には、顎骨骨髓炎動物モデルを作製した後、炎症の組織学的評価、各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体の組織親和性と骨伝導性の検討、各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体の骨置換性の検討を行う。

研究成果の概要(英文)：There is the basic need studying in line with clinical application to shorten a treatment period of the osteomyelitis of jaw. I make a rabbit osteomyelitis of jaw model and perform an antibacterial effect of high functional drug controlled release carrier which incorporated various antimicrobial and histologic evaluations such as bone conduction ability, the osteoplasty ability. Specifically, I examine bone substitution characteristics of high functional drug controlled release carrier which incorporated a histologic evaluation of inflammation, histocompatibility of high functional drug controlled release carrier which incorporated various antimicrobial and bone conduction-related examination, various antimicrobial after having made an osteomyelitis of jaw animal model.

研究分野：口腔外科

キーワード：顎骨骨髓炎 高機能性薬物徐放担体 組織学的評価

1. 研究開始当初の背景

顎骨骨髓炎は、現在においても口腔外科領域における難治性疾患の1つであり、臨床経過が長く変形や機能障害を残し QOL の低下が問題となっている。近年、各種抗菌薬の発達、医療の進歩、口腔衛生状態の向上等等により発生自体が減少しているが、難治性疾患としての認識は過去より変化なく、特にびまん性に骨硬化を呈するものにおいては抗菌薬の移行が不良であるために、極めて難治性とされている。また、抗菌薬の多用や濫用により耐性菌が増加し、また医療技術の向上により易感染性患者が社会に復帰する機会が多くなる反面、実地臨床家が本疾患についての経験不足から患者の取り扱いや処置が困難になっている。このため、現代社会においても依然として難治性疾患の1つにあげられる。骨髓炎の治療にあたっては、外科的療法をはじめ、化学療法や高圧酸素療法などさまざまな方法が考案、検討されている。特に外科的療法、化学療法が一般的に適応されており、壊死組織や病的肉芽組織を切除、搔爬に加え、病巣部への抗菌薬の局所濃度を上昇させ、ある一定期間持続的に抗菌薬の効果が発揮されることが重要であるが、静脈内投与された抗菌薬の骨組織への移行性が悪く、健康人でも骨組織への移行は血中濃度の 10 ~ 30%といわれている。また細菌感染した組織は血流が乏しく、外科的デブリードマン後には組織内の抗菌薬濃度が十分に上昇しないことが問題とされている。局所に特異的に抗菌薬濃度を高めるため点滴注入法、閉鎖式持続洗浄法などが考案されているが、抗菌薬の高い局所濃度を維持し、局所制御を得るための投与方法について未だ一定の見解は得られていない。また顎骨骨髓炎は口腔連鎖球菌だけでなく、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) がその原因菌であることが多く、現在の MRSA は多剤耐

性菌であり、バンコマシン、テイコプラニンなど限られた抗菌薬でしか除菌できないことがさらに問題としてあげられる。近年、無機材料であるハイドロキシアパタイトやリン酸カルシウムセメントなどを担体とした抗菌薬の drug delivery system(DDS)における顎骨骨髓炎への基礎的実験の報告が散見されるようになってきた。しかしながら、無機材料であるリン酸カルシウムセメントは強度を有しているものの、形態付与が困難で溶解・吸収性の面で問題点がある。生体骨とその組成が類似しており、生体内で安定とせれるハイドロキシアパタイトでさえ、形成・加工が難しく、生体内では吸収されないことが知られている。また生体材料として臨床応用されている有機材料は形態付与が容易で加水分解して生体内に吸収されるが、その分解過程で炎症を惹起することがあり、細胞接着力が低く強固な力を必要とする部位などには使用しない。申請者らは以前よりリン酸カルシウムを主体としたアパタイトセメント(AC)(リン酸二カルシウムとリン酸四カルシウムを混和させ、蒸留水などで練和させると石膏のように硬化しハイドロキシアパタイトを形成する)に着目し、その生体材料としての有効性について組織学的検索ならびに臨床応用への模索を行ってきた。これまでの研究は単一の材料を主体にした研究が行われており、広く他の生体材料に目を向けず、その適応範囲や特徴を理解出来なかったため、それぞれの欠点を補い、かつ利点を生かした複合材料(ハイブリッド材料)の開発・研究に注目しなかった。そこでわれわれはこのハイブリッド材料に着目し、これまでの研究をさらに進め、互いに補完し合い、かつ生体内で適応するハイブリッド材料の特徴を最大限生かした自己生体内適合材料(インテリジェントマテリアル)の開発・研究を行い、それに各種抗菌薬を含有させた高

機能性薬物徐放担体の開発・研究を行うことが、顎骨骨髓炎の治療に有用であると考えた。材料として有機材料は poly(L-lactic acid)(PLLA) と poly(DL-lactic-co-glycolic acid)(PLGA)の共重合体を使用し、無機材料はリン酸カルシウム (α -TCP あるいは β -TCP) を複合させた材料である。溶解性に優れた本材料はインテリジェントマテリアルとして期待している。本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけとしては、欧州および北米で、無機材料であるアパタイトセメントの臨床応用が数年前から行われており、本邦においても平成 12 年にアパタイトセメントの臨床応用が許可されたため、アパタイトセメントに関する研究は国内外で活発に研究されている。本研究は、これまでの研究をさらに発展させ有機材料と無機材料の長所を生かし、生体内の環境に順応したインテリジェントマテリアルを作成し、それに各種抗菌薬を含有させ高機能性薬物徐放担体を開発することを目的としていることから国内・国外の生体材料研究における先駆的研究であると考えられる。

2. 研究の目的

これまでの顎骨骨髓炎の研究は単一(無機)材料を主体にした研究が行われていた。無機材料は、形態付与が困難で溶解・吸収性の面で問題点があり、有機材料は形態付与が容易で加水分解して生体内に吸収されるが、その分解過程で炎症を惹起することがある。そこで今回は、有機・無機材料の欠点を補い、かつ利点を生かした複合材料(ハイブリッド材料)の開発を行い、その後各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体の開発を行うことが、顎骨骨髓炎への基礎的研究に有効であると考えた。各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体が開発されれば、国内・国外の生体材料研究における先駆的研究になるとともに、顎骨骨髓炎の治療期間を短縮できるため臨床応用に即した画期的な研究になると考えられる。

3. 研究の方法

顎骨骨髓炎の治療期間を短縮するための臨床応用に即した基礎的研究を行う必要がある。研究計画として、各種抗菌薬を含有させた

高機能性薬物徐放担体の調整・作製をまず行い、家兎顎骨骨髓炎モデルを作製し、各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体の抗菌効果および骨伝導性・骨形成能などの組織学的評価を行う。具体的には、顎骨骨髓炎動物モデルを作製した後、炎症の組織学的評価、各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体の組織親和性と骨伝導性の検討、各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体の骨置換性の検討を行う。

4. 研究成果

顎骨骨髓炎を発症した顎骨を搔爬し、死腔のまま閉創したcontrol群、抗菌薬を含まない高機能性薬物徐放担体、各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体をそれぞれ埋入する。埋入手術後、一定期間ごとに、ラベリング剤(カルセイン、テトラサイクリン)を投与する。3ヶ月、6ヶ月後に屠殺し、顎骨を摘出して、脱灰、非脱灰組織切片を作製後、炎症の組織学的評価を行ったところ6か月には十分炎症が波及していた。また、各種抗菌薬を含有させた高機能性薬物徐放担体の骨および軟組織に対する組織親和性および骨伝導性についても組織学的に検討したところ、炎症所見はなく、骨形成も十分認められた。

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0件)

〔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

二宮嘉昭 (NINOMIYA Yoshiaki)

広島大学 大学病院 助教

研究者番号：

60335685

(2) 研究分担者

武知 正晃 (TAKECHI Masaaki)

広島大学 医歯薬保健学研究院

准教授

研究者番号：

00304535

中川貴之 (NAKAGAWA Takayuki)

広島大学 大学病院 病院助教

研究者番号：

30456230

(3) 連携研究者

()

研究者番号：