

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11579

研究課題名(和文) 高機能化カーボンナノホーンを応用した新たなGBR法の開発

研究課題名(英文) Development of new GBR method applying highly functionalized carbon nanohorns

研究代表者

小松原 浩実 (KOMATSUBARA, HIROMI)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：50221247

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：人工歯根を用いた欠損補綴(デンタルインプラント)は歯科の一分野としてその位置を確立している。しかし、デンタルインプラント治療後数年を経過した後に、インプラント周囲炎を引き起こし、それに伴うインプラント周囲骨の吸収により人工歯根の除去を余儀なくされる症例も少なくない。我々は動物実験により、CNHsにhBMPおよびFGF-2を担持させた高機能化カーボンナノホーンを応用したGBR法の有用性を示し、インプラント周囲炎に対する有効かつ新たな治療法の実現への基礎を確立した。今後、デンタルインプラント周囲の骨欠損に対する本GBR法の有効性が確認できれば、インプラント周囲炎に対する効果的な治療法が確立できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、デンタルインプラントは広く臨床応用されるようになり、歯科の一分野としてその位置を確立している。しかし、デンタルインプラント治療後数年を経過した後に、口腔内細菌によるインプラント周囲炎を引き起こし、それに伴ってインプラント周囲骨の吸収が引き起こされる症例も少なくない。そのような症例においては、骨吸収に伴うオッセオインテグレーションの破壊により人工歯根の動揺が引き起こされ、結果的に人工歯根の除去を余儀なくされる。今回の研究により、高機能化カーボンナノホーンを応用したGBR法の有用性が示されたことで、インプラント周囲炎により失われた骨組織のより確実な再生術の確立に近づいたと考えている。

研究成果の概要(英文)：Dental implant prosthesis using the artificial tooth root establishes the position as one field of dentistry. However, after having passed after the dental implant treatment in several years, Peri-implantitis is caused, and there are a lot of cases to be forced by the removal of the artificial tooth root by the absorption of the implant neighborhood bone with it. We showed the usefulness of the GBR method where I applied highly functionalized carbon nanohornes that let carbon nanohornes carry hBMP and FGF-2 by animal experiment to and established the basics to the realization of the effective and new cure for Peri-implantitis. We can establish an effective cure for Peri-implantitis in future if we can confirm the effectiveness of this GBR method for the bone defect around the dental implant.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：カーボンナノホーン GBR法 骨誘導因子 インプラント周囲炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、デンタルインプラントは広く臨床応用されるようになり、歯科の一分野としてその位置を確立している。しかし、デンタルインプラント治療後数年を経過した後に、口腔内細菌によるインプラント周囲炎を引き起こし、それに伴ってインプラント周囲骨の吸収が引き起こされる症例も少なくない。そのような症例においては、骨吸収に伴うオッセオインテグレーションの破壊により人工歯根の動揺が引き起こされ、結果的に人工歯根の除去を余儀なくされる。インプラント周囲炎による骨吸収によって形成された人工歯根周囲の骨欠損に対する治療法として、guided bone regeneration (GBR) による骨再生術が挙げられるが、すべての症例で十分な成果が得られてはいないのが現状である。

骨再生に関しては、bone morphogenetic proteins (BMP) や線維芽細胞成長因子 (rhFGF-2) といった分化成長因子の骨誘導能が注目され、その有効性が示されてきた。BMP は 1980 年に、Urist らが骨基質から抽出することに成功して以来、骨形成の期待される部位に対し担体とともに応用する試みがなされてきた。特に、recombinant human BMP (rhBMP) が開発されて以来、様々な担体との組み合わせで動物実験がなされてきた。rhFGF-2 については、1974 年に線維芽細胞の増殖を促進する増殖因子として報告され (Gospodarowicz ら) その後、骨芽細胞の増殖と分化を制御していることも報告されてきた。近年では、rhFGF-2 の投与量が過剰であると骨形成が抑制されるものの、適量であれば骨形成を促進させるとの報告 (細川ら) がある。さらに、滝田らは rhFGF-2 を添加することにより rhBMP の異所性での骨形成能を増加させることを報告し、50ml の容積に対し rhBMP1 μg 0.02 $\mu\text{g/ml}$ で骨形成がなされたとしている。

一方、カーボンナノホーン (CNHs) は、直径 2-5 nm、長さ 40-50 nm の炭素のみからなる新素材であり、薬物の輸送用担体として期待されており、バイオメディカル分野で注目を集めている。我々は PTFE 膜に固着させた CNHs にシンバスタチンを担持させ、骨欠損部に対する GBR に応用し、骨形成に対する有効性を報告した。

今回、BMP および FGF-2 を担持させた高機能化 CNHs を固着させることにより骨誘導能を有する PTFE 膜を開発し、この膜を GBR 法に応用することでインプラント周囲炎により失われた骨組織のより確実な再生術を確立すべく当研究計画を立案した。

2. 研究の目的

インプラント周囲炎に対する治療法の一つである guided bone regeneration (GBR 法) に骨誘導因子 (rhBMP) や線維芽細胞成長因子 (rhFGF-2) を担持した高機能化カーボンナノホーン (CNHs) を応用することにより、インプラント周囲炎で失われた骨組織のより確実な再生術を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 高機能化 CNHs 固着 PTFE 膜の作製

CNHs 分散液に吸引濾過により PTFE 膜に CNHs を固着させた。

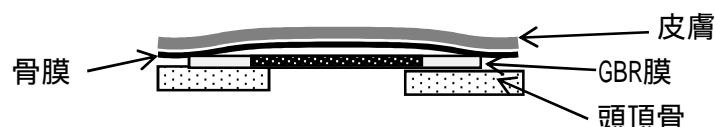


下記の割合で rhBMP および rhFGF-2 をリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に溶解させ、GBR 膜の CNHs 固着部に滴下した。

	rhBMP	rhFGF-2	PBS
BMP 群 (B 群)	10 μg	0 μg	20 μl
BMP+FGF 群 (B+F 群)	10 μg	1 μg	20 μl
control 群 (C 群)	0 μg	0 μg	20 μl

(2) 動物実験：ラットを用いて以下の実験を行った。

イソフルランによる全身麻酔下で 10 週齢の雄 Wistar ラット頭頂骨に直径 7 mm の円形の骨欠損部を形成した後、高機能化 CNHs 固着 PTFE 膜を用いた GBR 法を行った。



術後3週、6週でイソフルランによる全身麻酔下で2.5%グルタルアルデヒドを用いた灌流固定によりラットを安楽死させ、骨欠損部含む組織を摘出した。

(3) 病理組織学的検索

術後3週のB群 (Fig1) とB+F群 (Fig2) を比較すると、B群では軟骨形成は認められるもののB+F群の新生骨に比べると成熟度が低い。

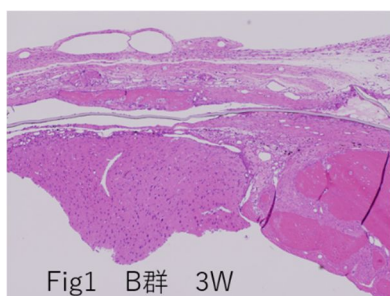


Fig1 B群 3W

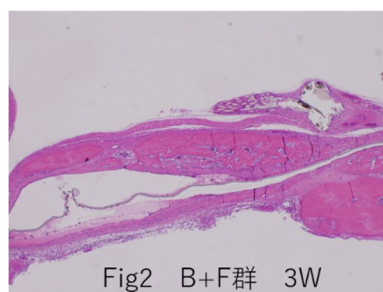


Fig2 B+F群 3W

術後6週のB群 (Fig3) とC群 (Fig4) を比較すると、B群の新生骨量はC群に比べると多い傾向にある。

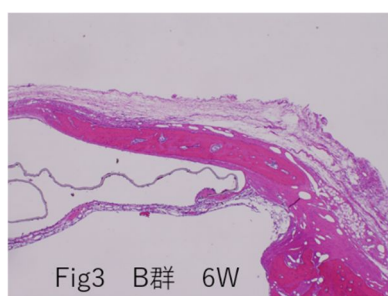


Fig3 B群 6W

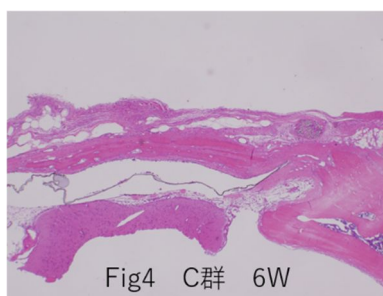


Fig4 C群 6W

以上より骨欠損部内の骨新生は、B+F群、B群、C群の順に旺盛であることが確認できた。

4. 研究成果

動物実験の結果、CNHsにhBMPおよびFGF-2を担持させた高機能化カーボンナノホーンを応用したGBR法の有用性が示され、インプラント周囲炎に対する有効かつ新たな治療法の一つとしてGBR法による骨再生法の実現への基礎が確立できた。

今後の動物実験において、デンタルインプラント周囲の骨欠損に対しても本GBR法が有効であることが確認できれば、インプラント周囲炎に対する効果的な治療法の確立に寄与することができると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	横山 敦郎 (YOKOYAMA ATSUROU) (20210627)	北海道大学・歯学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	山本 悟 (YAMAMOTO SATORU) (10344524)	北海道大学・歯学研究院・助教 (10101)	