

令和元年6月4日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11606

研究課題名(和文)骨置換型材料を用いたオーダーメイド型骨造成法の開発

研究課題名(英文) Development of custom-made bone making method using bone replacement type material

研究代表者

益崎 与泰 (Masuzaki, Tomohiro)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教

研究者番号：80588103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：インプラント治療は欠損治療の1選択肢となっているが、骨量不足が局所的問題としてあげられる。骨補填材には様々なものがあるが、どれも利点欠点があり、より骨に置換しやすい人工骨が必要とされる。本研究では3次元連通気孔を有する炭酸アパタイトおよびスタチン添加型炭酸アパタイトを填入し、計測を行ったところ、新生骨の形成が認められ、スタチンを添加したものは骨置換が促進していることを示した。またスタチンによる臓器への有害性はなかった。ポリ乳酸を用いて組織骨格を製作したが、より摸倣性のある骨格を製作する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インプラントに対するニーズが高まるにつれ、インプラント治療をより安全かつ、低侵襲で行う必要があるが、骨が不足している場合が多いため、骨を増やす必要があるが、自分の骨では侵襲が大きくなることが多い。より低侵襲に行うためには骨に変化しやすい人工骨が必要であるが、炭酸アパタイトは骨に置換しやすい人工骨であり、骨形成を促進すると言われるスタチンを添加することでより早期に骨に置換するため、安全に治療期間を短縮し、骨を形成する可能性があることが示された。

研究成果の概要(英文)：Implant treatment is an option for defect treatment, but bone loss is a local problem. There are various bone grafting materials, but all have advantages and disadvantages, and artificial bones that are more easily replaced with bones are needed. In this study, carbonated apatite with three-dimensional communicating pores and statin-added type carbonated apatite were inserted and measured, and it was found that the formation of new bone was observed, and those to which statin was added promoted bone replacement. showed that. In addition, statins were not harmful to organs. The tissue skeleton was made using polylactic acid for the 3 dimensional release, but it is necessary to make a more biologically similar structure.

研究分野：歯科インプラント

キーワード：インプラント 骨

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

1. 研究開始当初の背景

インプラント治療は欠損治療の1選択肢として確立してきており、多くの欠損補綴を必要とする患者が治療オプションとして選択することが多いが、局所的問題として骨量不足が生じることが多い。そのため骨量不足部位に十分な骨が再生できることが必要となる。

骨補填材には自家骨、他家骨、異種骨、人工骨が用いられている。自家骨はゴールドスタンダードであるが、採取量に制限があり、ドナーサイドに大きな侵襲が生じることが多いため、高齢者で大きく骨量不足している場合は、できるだけ下顎枝からの採取など、大きな侵襲は避けたいところである。他家骨や異種骨は供給量が豊富ではあるが、未知の感染症の可能性は全否定できず、患者によってはそれらの骨を補填されることに対して拒否感を示すこともある。

人工骨はハイドロキシアパタイトなど供給量が多いものの、骨に置換しない、もしくはされにくいものが多いため、より骨に置換しやすい人工骨が開発されることが望ましい。本邦では2年ほど前より炭酸アパタイトによる人工骨が開発され、骨に置換しやすい人工骨として注目されている。しかし、より早期に置換されやすい状態にしていくことが必要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、炭酸アパタイト単独および炭酸アパタイトにスタチンを添加し、3次元連通気孔をブロック化することにより、どの程度骨に置換するか検証を行うことを目的とし、さらに今後オーダーメイド型の人工骨の材料骨格としてポリ乳酸(PLA)を採用し、使用可能か検討を行うこととした。

3. 研究の方法

3次元連通気孔を有する炭酸アパタイトは石膏にゼラチンを混合し、水熱処理によりゼラチンを溶出される方法を用いて製作を行った。その際、ゼラチンの配合割合で20%と50%とした。実験群は欠損のみ、炭酸アパタイトゼラチン20%群、炭酸アパタイト50%群、スタチン1mg添加型炭酸アパタイト20%群、1mgスタチン添加型炭酸アパタイト50%群の5群とし、SDラット脛骨に硬化体を填入後、ポリ乳酸グリコール酸共重合体(PLGA)メンブレンで填入部を封鎖した。1カ月後に屠殺し新生骨の形成、顆粒残留率、スタチンによる為害性の有無の血清生化学的な評価を行った。

また将来的にオーダーメイドでの骨形成が可能か、ポリ乳酸による骨海綿骨モデルを製作することとした。

4. 研究成果

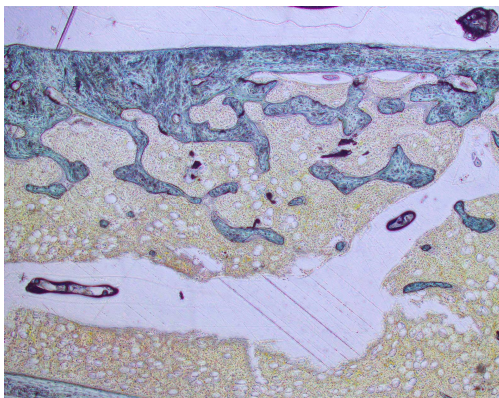
屠殺し、脛骨をとりだした段階での肉眼的評価を示す。PLGAメンブレンは分解しておらず、形態を保持していた。



組織学的評価においては、炭酸アパタイト、スタチン添加炭酸アパタイト共に、新生骨の形成が見られた。図は欠損のみ、炭酸アパタイト20%群、1mgスタチン添加型炭酸アパタイト20%群を示す

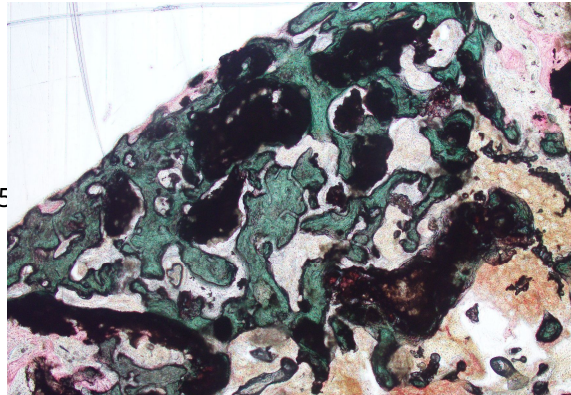
【欠損のみ群】

欠損のみの群では皮質骨の形成が進み、若干の反応性の骨形成が見られるも、基本的には骨内が空洞であり、新生骨の著しい形成は認められない



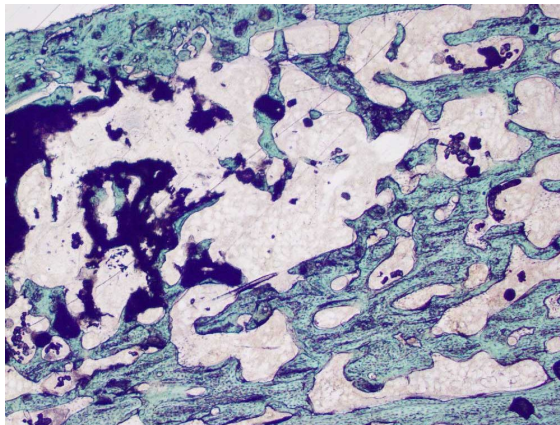
【炭酸アパタイト 20%群】

炭酸アパタイト 20%型では骨髓腔の中に骨形成が認められるものの、黒色の顆粒が認められる。これは炭酸アパタイトであり、置換は進んでいるが、顆粒が比較的多く残存していることがわかる。

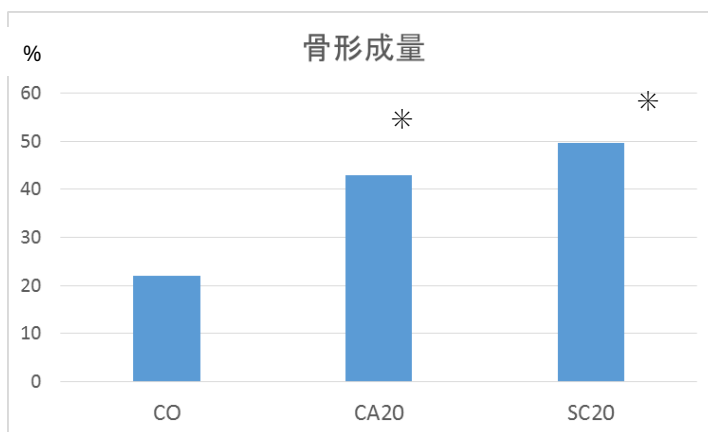


【1 mgスタチン添加型炭酸アパタイト 20%群】

スタチン添加型のものでは新生骨形成見られ、一部に骨補填材が残留しているものの、全体的に残留物は小さく、まばらになっていないことがわかる



【骨形成量】



*は P < 0.05 で有意差あり (欠損のみと比較)

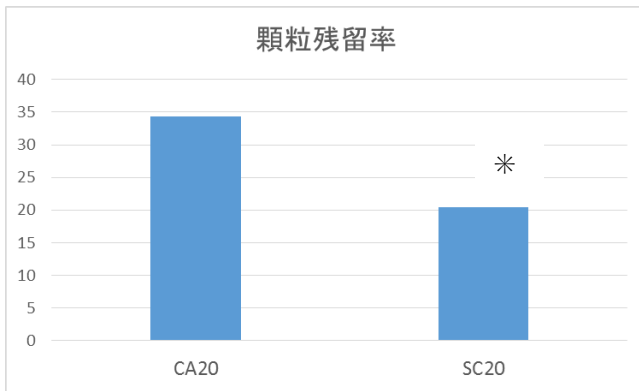
上記と同様の群の新生骨形成量を図に示す。欠損のみ(CO)に比べて、炭酸アパタイト 20%群(CA20)と 1 mgスタチン添加炭酸アパタイト 20%(SC20)では新生骨形成量は有意に増加していた。

【顆粒残存率】

顆粒残存率は右記に示す形で計測を行った。

形態計測学的評価

BMD = 内の新生骨量
 Granule Remaining rate = 内の新生骨量に対する人工骨量



* P < 0.05 で有意差あり
(炭酸アパタイト 20%群と比較)

顆粒残存率は CA20 に比べ SC20 は有意に残留率が低いことがわかった。

【血清生化学】

今回図には示さないが AST、ALT、クレアチニン、総コレステロール量に関して計測を行ったが、すべてにおいて、有意な差を示さなかった。

【補填材骨格の検討】



3D プリンターを用いて補填材骨格のモデルを製作したが、3次元網目構造に似た骨格は製作できたものの、動物本来の形状を模倣することがまだ困難であることがわかった。

このことよりブロック状の連通気孔を有する炭酸アパタイトは欠損部において、骨に置換し、スタチンを添加したものでは単独よりも骨に置換するアパタイト量が増加することがわかった。また組織に対する為害性がないことより、スタチンを添加することにより炭酸アパタイトの骨形成および骨置換能を安全に促進で切る可能性が示された。またより精密なモデルを製作するためには材料骨格となる物質に関してより検討を行う必要性があることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

3次元連通気孔を有するスタチン含有炭酸アパタイトブロックの骨置換能の検討.
益崎与泰, 末廣史雄, 西村正宏. 日本口腔インプラント学会第35回九州支部学術大会
北九州国際会議場. 2018.1.28.

〔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：
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：
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：西村 正宏

ローマ字氏名：Nishimura Masahiro

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学総合研究科 口腔顎顔面補綴学分野

職名：教授

研究者番号（8桁）：00294570

研究分担者氏名：石井 正和

ローマ字氏名：Ishii Masakazu

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学総合研究科 口腔顎顔面補綴学分野

職名：助教

研究者番号（8桁）：00456683

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：研究協力者なし

ローマ字氏名：

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。