

令和元年6月14日現在

機関番号：32404
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2016～2018
課題番号：16K11658
研究課題名(和文)骨誘導因子溶出型吸収性メッシュプレートの開発：プレクリニカルモデルへの展開

研究課題名(英文) Development of a biodegradable material with controlled release of growth factors: Application for a preclinical model

研究代表者
虻川 東嗣 (Harutsugi, Abukawa)

明海大学・歯学部・准教授

研究者番号：50453717
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)：骨形成を誘導するために、時間経過とともに適量の骨誘導因子を放出するscaffoldを開発し、その放出局所濃度を評価した。ScaffoldとしてPLGAを用いた。骨誘導因子としてデキサメタゾン(Dex)、アスコルビン酸(AsAc)、ベータグリセロリン酸(bGP)をPLGAに侵入させた。時間経過とともにPLGAから放出される骨誘導因子を測定した。【結果】Dexは3時間まで放出が確認された。AsAcは3時間、12時間、24時間ともに放出が確認され、時間依存的に濃度は低下した。bGPは3時間、12時間、24時間ともに放出が確認され、時間依存的に濃度は低下した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

顎骨再建において、多くの骨伝導能を有する材料が使われている。しかし骨誘導能を有し、かつ副作用のない材料は少ない。本研究では骨が必要な場所へ骨形成を誘導するために、時間経過とともに適量の骨誘導因子をcontrolled releaseするscaffoldを開発し、その放出局所濃度を測定した。未分化細胞は骨誘導因子のDex(10-100 nM)、AsAc(50 µg/mL)、bGP(10 mM)のもとで効率的に骨芽細胞へ分化し増殖するが、本研究では、PLGAから3種類の骨誘導因子を持続的に放出させることが可能となり、骨芽細胞の分化・増殖に対し有効であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：A biodegradable material with controlled release of growth factors for jaw reconstructions was invented. PLGA, biodegradable polymer, was used as a scaffold material. Dexamethasone, ascorbic acid, and beta-glycerophosphate were dissolved in saline for analysis. Control release of the above factors was detected. Dexamethasone was released for 3 hours. Ascorbic acid was released for 3, 12, and 24 hours. However local concentration was gradually decreased. Beta-glycerophosphate was released for 3, 12, and 24 hours. However local concentration was gradually decreased.

研究分野：口腔顎顔面外科

キーワード：骨再生 再生医療 Tissue Engineering Jaw Reconstruction

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

1. 研究開始当初の背景

顎骨の再生医療が注目され始めてから約 20 年が経過しているが、実用化された研究成果は極めて少ない。特に下顎骨区域欠損など広範囲の骨再建には、腸骨、腓骨、肩甲骨から採取した血管柄付ブロック骨移植が用いられることが多い。一方でわれわれは、採取部位の負担が少ない PCBM をチタンや吸収性メッシュプレートで保持し、骨再生させる方法を国際誌に報告した (Matsuo A, *Odontology*, 2010, Iino M, *Odontology*, 2009)。しかし、チタン性では骨形成後にプレートの除去が必要なことや、再建骨の吸収が血管柄付ブロック骨に比較し大きいという欠点がある。持続的に局所へ骨誘導因子を徐放し続けるドラッグデリバリー機能(DDS)を有する吸収性の顎骨再建用メッシュプレートの開発は未だ臨床応用されておらず、本研究はこれまでにない全く新しい試みであった。

2. 研究の目的

下顎骨欠損の再建は咀嚼機能および顔面の審美性改善に重要である。下顎骨区域欠損の再建には、ドナーサイトからの血管柄付ブロック骨移植が広く行われている。しかし、患者はドナーサイトの合併症のため長期の入院が必要となる。本研究の最終目的は、下顎骨区域再建に必要なブロック骨採取の必要性を省くことである。顎骨再建・顎骨増生において、多くの骨伝導能 (osteoconduction) を有する材料が使われている。しかし骨誘導能 (osteoinduction) を有し、かつ副作用のない材料は少ない。本研究では骨が必要な場所へ積極的に骨誘導するために、時間経過とともに適量の骨誘導因子を放出調節 (controlled release) する骨形成足場 (smart scaffold) を開発した。骨誘導因子としてデキサメタゾン (Dex), アスコルビン酸 (AsAc), ベータグリセロリン酸 (bGP) を選択した。これらの誘導因子は、臨床応用を意識して歴史的に安全性が証明されていること、および低価格であることを優先して決定した。これらの骨誘導因子の controlled release 能を有した scaffold はいまだ臨床応用に至っていない。開発した骨誘導因子放出材料は、骨必要部に填入されたのち、因子を徐放して未分化間葉系細胞から骨芽細胞への分化と増殖を促すことにより、新規に骨形成されることが期待される。骨誘導因子の放出後は、scaffold は骨形成の進行とともに生体に吸収されてその役割を終える。本研究の目的は実際の骨誘導因子の放出局所濃度を測定し、骨芽細胞分化・増殖に理想的な放出濃度が得られているかを評価することであった。

3. 研究の方法

骨誘導因子の含有を可能とするために、solvent-casting and particulate leaching 法により PLGA 内部に多孔質構造を付与した。骨誘導因子としてデキサメタゾン (Dex), アスコルビン酸 (AsAc), ベータグリセロリン酸 (bGP) を含む生理食塩水を、真空ポンプで PLGA に侵入させた。測定用の生食水入りアンプルに移し、時間経過とともに PLGA から放出される骨誘導因子を HPLC で測定した。

4 . 研究成果

Dex は 3 時間まで放出が確認され、その平均濃度は 53.1 nM であった。AsAc は 3 時間(5.9 μ g/mL), 12 時間(1.1 μ g/mL), 24 時間(0.3 μ g/mL)ともに放出が確認され、時間依存的に濃度は低下した。bGP は、3 時間(3.9 mM), 12 時間(0.6 mM), 24 時間(0.1 mM)ともに放出が確認され、時間依存的に濃度は低下した。Scaffold として用いた多孔質構造を有する PLGA(poly-DL-lactic-coglycolic acid) からの Dex, AsAc, bGP の放出が高速液体クロマトグラフィーで確認された。Dex は理想的な局所濃度である 10-100 nM の範囲内の平均濃度が得られた。AsAc と bGP は理想とする 50 μ g/mL, 10 mM よりもわずかに低い値となったが scaffold からの controlled release 能は長時間維持され、骨芽細胞の分化・増殖に対し有効であることが示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

J Oral Maxillofac Surg. 2017 Jun;75(6):1257-1262

〔学会発表〕(計 2 件)

日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会, 2018 年

日本口腔外科学会総会・学術大会, 2019 年(予定)

〔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：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

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。