

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：34408

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17343

研究課題名(和文)自家骨と骨補填材料を組み合わせた自家骨移植法の開発

研究課題名(英文) Development of autogenous bone grafting method combining autogenous bone and bone replacement material

研究代表者

安井 憲一郎 (Yasui, Kenichirou)

大阪歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：70734292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：現在、骨欠損部位の治療として、自家骨移植がスタンダードである。しかし、自家骨の採取は、侵襲性や採取量の制限がある。そこで人工造成可能な材料が研究されてきたが、自家骨に及ぶ材料は開発されていない。そこで、自家骨に人工材料を添加することで、自家骨移植と人工材料移植との欠点を克服した複合材料の開発を行うこととした。

研究の結果、移植後8週において自家骨に -TCPを添加した複合材料は自家骨単独群と同レベルの硬組織形成量を示した。また組織分析の結果、生体吸収に時間のかかる -TCPと置換が速い自家骨とを混合することで、術後8週以降も長期間新生骨形成能を維持する特性を骨再生材料に付与できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨再生材料には、細胞や成長因子を用いられることが多いが、手技の煩雑さや、費用の増加は、臨床の場を用いる際に障害となる。そこで極力簡便で、手技の成熟度に左右されない方法が望まれる。本研究の自家骨に -TCPを添加した複合材料は、技術的に確立されている自家骨と、人工合成可能で品質に差のない -TCPを用いることができるため、臨床の場で使いやすいことが特徴である

研究成果の概要(英文)：By adding an artificial material to the autogenous bone, we decided to develop a composite material that overcomes the disadvantages of autogenous bone transplantation and artificial material transplantation.

As a result of the study, the composite material obtained by adding -TCP to autogenous bone at 8 weeks after transplantation showed the same level of hard tissue formation as the autogenous bone alone group. In addition, as a result of tissue analysis, the bone regeneration material is given a property of maintaining the new bone formation ability for a long period of time after 8 weeks after surgery by mixing -TCP, which requires a long time for bioresorption, and autogenous bone, which is rapidly replaced. It was suggested that it could be done.

研究分野：骨再生

キーワード：自家骨移植 -TCP 骨再生 象牙質移植

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

(1) 矯正歯科の関心の高まりにより、歯科矯正の患者が増大している。しかし歯槽骨の退縮がみられる高齢の患者においては、矯正治療に対して様々な制限が生じてしまう。そこで矯正医療若年者の矯正治療に使用される技術を可及的に利用できるようにするため、歯槽骨を増強することを目的とし、再生医療を歯科矯正治療分野に導入しようとするものである。

#### 2. 研究の目的

(1) 現在、自家骨移植は骨再生治療のためのゴールドスタンダードである。しかし自家骨の採取に外科的侵襲を伴うことや、広範囲の自家骨移植は移植後に骨量が減少することが認められている。そこで自家骨の採取量を減少し、移植後の骨量減少を防ぐため、自家骨に生体吸収が遅い骨補填材を添加することとした。本研究において、自家骨に人工アパタイト ( -TCP ) や象牙質顆粒を添加する方法が有効な骨再生治療法になることを明らかにするのが目的である。

#### 3. 研究の方法

##### (1) 移植材料の調整

今回、自家骨に添加する人工材料として -TCP を用いた。 -TCP は太平化学産業株式会社より購入し、粒子径を 100 ~ 500  $\mu\text{m}$  に調整を行った。

移植用の自家骨は、ラット頭蓋骨欠損作成時に採取した自家骨を、ボーンミルにて粉碎し、100 ~ 300  $\mu\text{m}$  に調整し、用いることとした。

##### (2) ラット頭蓋骨欠損部への移植

実験には 8 週齢の SD 系雄性ラット 48 匹を用いた。ラットにメデトミジン、ミダゾラム、ブトルファノールの 3 種混合カクテルを腹腔内投与し全身麻酔を行い、リドカインによる局所麻酔下で頭皮を切開して頭蓋骨の骨膜を剥離し、内径 8mm のトレフィンバーを用いて頭蓋骨に直径 9mm、深さ 1mm の骨欠損を頭蓋骨の中心に形成した。

ラットは 16 匹ずつに分け、(1) -TCP (0.025 グラム) を添加した自家骨 (0.025 グラム) 移植群 (2) 自家骨単独移植群 (0.05 グラム) (3) -TCP 単独移植群 (0.05 グラム) (4) 骨欠損形成のみの群、の 4 群 (n=4) を作製した。いずれも、術後 4、6、8 週に、各群 4 匹ずつをイソフルランの過剰吸入により安楽死させ、頭蓋冠を摘出し、マイクロ X 線 CT、骨質計測システムによる骨パラメータの解析による新生骨組織定量を行った。

##### (3) マイクロ CT 撮影

頭蓋骨欠損部に対する骨再生の観察をマイクロフォーカス X 線 CT 装置 ( S M X - 130CT、S H I M A Z U、65kv、90  $\mu\text{A}$ 、SID365.57mm、SOD160.25mm ) にて行なった。マイクロ CT にて撮影後、構造解析を行い、形態計測プログラムを用いて、骨欠損領域と新生骨領域の体積の測定を行った。新生骨量の評価は、作製した骨欠損領域に対する新生骨領域の割合を求めることで評価した。また TRI/3D-BON の 3D 解析ルーチンを用いた骨密度測定では、あらかじめ調整されている H A のファントム画像を基に、試料の骨塩量を計測した。骨欠損体積 ( TV /  $\text{cm}^3$  )、新生骨量 ( BV /  $\text{cm}^3$  )、骨塩量 ( BMC、mg ) を直接測定した。骨体積は、BV / TV ( % ) として算出し、硬組織の量を評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) CT 画像解析 (表 1)

CT 画像解析より、術後 8 週において硬組織形成量は欠損群と比較し、自家骨単独移植群、

-TCP 単独移植群と -TCP 添加自家骨群は骨体積率 (Volumetric densities) が良く、著明に硬組織が形成されていた。移植後4週と6週において自家骨単独移植群、 -TCP 添加自家骨群と -TCP 単独移植群との間では硬組織量に大きな差は認められなかった。しかし術後8週において -TCP 単独移植と比較し、自家骨単独移植群、 -TCP 添加自家骨群の硬組織形成量が大きいことが認められた。

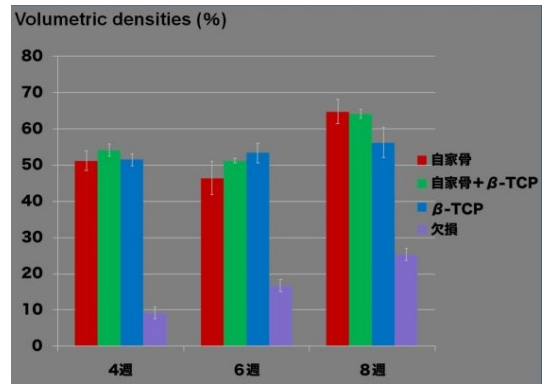


表1 各移植材料の骨体積率

(2) CT画像評価 (図1)

1) 術後4週群

自家骨単独移植群において、移植された自家骨がかなり新生硬組織に置換されていた。

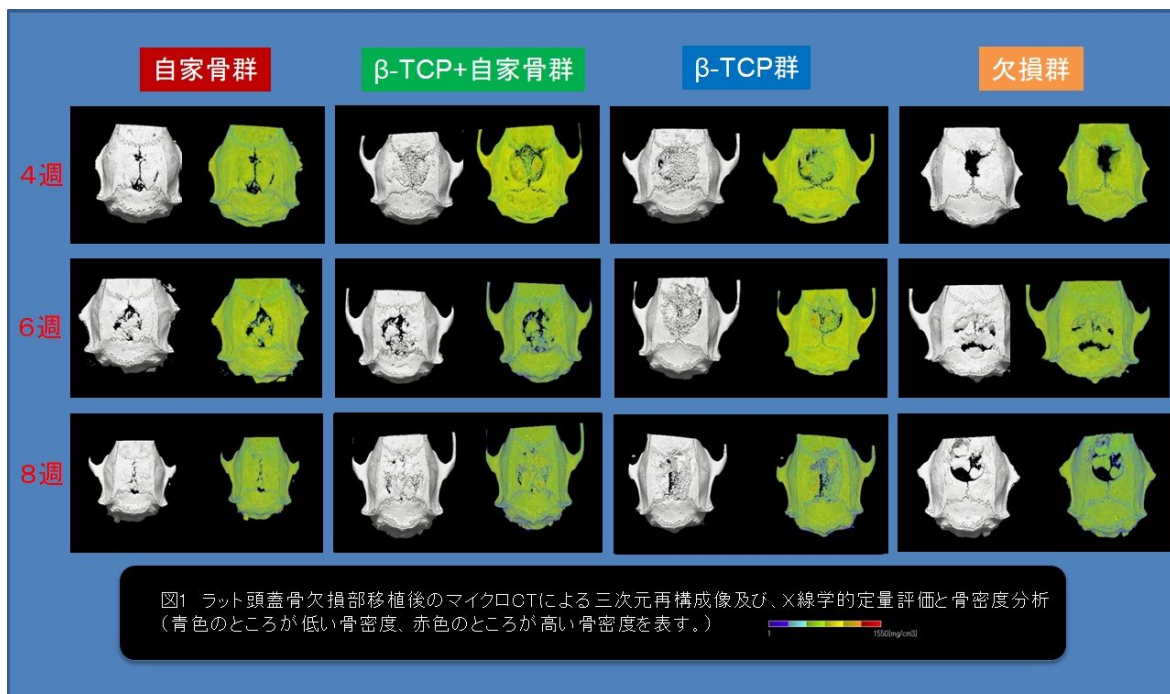
-TCP 単独移植群と -TCP 添加自家骨群において、移植された -TCP 顆粒が著明に認められ、新生硬組織への置換がほぼなされていないことが認められた。

2) 術後6週群

自家骨単独移植群では、移植自家骨はほぼ新生硬組織に置換されていた。 -TCP 単独移植群では、術後4週と変わらず、ほとんどの -TCP 顆粒は新生硬組織に置換されていなかった。しかし -TCP 添加自家骨群において、術後4週と比較し移植された -TCP 顆粒の置換が進行し、新生硬組織として確認された。

3) 術後8週群

自家骨単独移植群では、移植自家骨は完全に新生硬組織に置換されていた。 -TCP 単独移植群では、半分ほどの -TCP は顆粒が新生硬組織に置換されず、残留している -TCP 顆粒が認められた。しかし -TCP 添加自家骨群では、自家骨由来の新生硬組織と -TCP 顆粒由来の新生硬組織が混ざり合い、一塊の新生硬組織として確認された。わずかに -TCP 顆粒が残存していたが、明らかに -TCP 単独移植群と比較して残存量は少なかった。



### (3)結論

移植後 8 週において、-TCP 添加自家骨群は自家骨単独群と同レベルの新生硬組織形成量が認められた。また画像評価により移植後 8 週において、-TCP 単独移植では多くの顆粒が残存していたが、-TCP 添加自家骨群ではほとんどの顆粒が、吸収され新生硬組織に置換されていた。これらの結果は -TCP 顆粒を添加することで、治療成績を維持しつつ自家骨単独移植の欠点である自家骨の採取量を減少させ、外科的な侵襲を減らすことができることを示唆した。また移植後 8 週においても移植材料が完全に置換されておらず、自家骨単独移植と比較し、長期にわたって新生硬組織再生能を有することを示した。これは、自家骨移植長期経過後に認められる、既存骨を含めた骨吸収のリスクを減少させると考えられる。

-TCP 単独移植では新生骨能を有しておらず移植後長期にわたって吸収置換されない欠点を持つが、自家骨と混合することで -TCP 顆粒の置換が促進された。これは自家骨移植の有する破骨細胞の集積などの新生骨能が、近接している -TCP 顆粒にも影響を与え吸収置換が促進されたと考えられる。

以上より -TCP 添加自家骨は、骨補填材料として極めて有用であることが示唆された。

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
--	---------------------------	-----------------------	----