

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09604

研究課題名(和文) BMP-9/MTAハイブリッド型直接覆髄剤を用いた新規象牙質再生療法の基盤確立

研究課題名(英文) Establishment of a foundation for a novel dentin regeneration therapy using a BMP-9/MTA hybrid type direct pulp masking agent.

研究代表者

川上 克子(KAWAKAMI, YOSHIKO)

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教

研究者番号：00423145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ヘマトキシリンエオジン染色を行った薄灰薄切標本での歯髄・象牙質の治癒像の組織学的評価を行った結果、ネガティブコントロール群においては歯髄の溶解や萎縮が認められ、デンティンブリッジは観察できなかった。MTA群ではデンティンブリッジが観察できたが、一部の試料においてデンティンブリッジに欠陥が認められた。一方でMTA+BMP-9群では厚く、欠陥のない石灰化物が確認できた。よって、MTAとBMP-9を併用することによって確実なデンティンブリッジを誘導できる可能性が示唆された。今後、適正濃度の決定などの検索が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は露髄面に直接覆髄剤と細胞刺激因子を用いることによって組織再生工学的アプローチにより象牙質を再生させ、露髄面を象牙質で封鎖することを目的とした。ビーグル犬においてシグナル因子としてBMPの中で最も高い骨分化誘導能・石灰可能を有することが明らかとなったBMP-9、その担体としてMTAを用いた。組織標本の解析の結果、MTA群では一部の試料においてデンティンブリッジは形成されたものの欠陥が認められた。MTA+BMP-9群では比較して厚く、欠陥のない石灰化物が確認できた。本研究の結果から、MTAとBMP-9を併用することによって確実なデンティンブリッジを誘導できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Histological evaluation of the healing image of the pulp and dentin in the thin-ash thin section specimens stained with hematoxylin-eosin revealed pulp dissolution and atrophy in the negative control group, and no dentin bridges were observed; dentin bridges were observed in the MTA group, but some in the MTA group, dentin bridges were observed, but in some samples, dentin bridge defects were observed. On the other hand, the MTA+BMP-9 group showed thick, defect-free calcification.

Therefore, it was suggested that the combination of MTA and BMP-9 may be able to induce secure dentin bridges. Further search is needed to determine the appropriate concentration.

研究分野：歯内療法

キーワード：BMP-9 MTA 直接覆髄

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

歯髄に近接する感染歯質を除去した際に露髄した場合、歯髄を保存する治療方法として露髄部位を水酸化カルシウム製剤やケイ酸カルシウム系セメントである Mineral Trioxide Aggregate などの材料によって封鎖する直接覆髄が現在行われている。しかし、直接覆髄で使用する材料は永久的なものではなく、経時的な劣化による封鎖性の低下、機械的な性質の低下などは回避出来ない。また、覆髄剤に誘導され形成されるまでに時間を要するという問題がある。さらに、誘導された修復象牙質にはトンネル状の欠損が生じるとの報告があり、材料が劣化した場合、漏洩による感染が歯髄に起こってしまう。最も理想的な直接覆髄は、露髄面に欠損のない象牙質を再生し封鎖することである。今までに象牙質の再生を目的として組織再生工学の3要素の観点から、シグナル分子や Scaffold について様々な研究が行われている。従来、象牙質再生の分野ではシグナル分子として BMP-2、BMP-4 が検討されてきたが実用化には至っていない。そこで本研究では BMP-9 に着目した。BMP-9 は骨形成性 BMP ( Bone Morphogenetic Protein) である BMP-2、BMP-6、BMP-7 よりも高い骨分化誘導能を有し、BMP が受容体に結合するのを防ぎ、シグナル伝達を遮断する Noggin や BMP-3 による骨形成抑制のコントロールを受けないユニークな特徴を有し、近年注目されている。BMP-9 は歯周組織再生の可能性が示唆されているが、象牙質再生についての報告はない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は露髄面に対し、効率的かつ予知性の高い理想的な象牙質再生を目標とし、シグナル分子として BMP-9、その担体として MTA を用い、次世代型象牙質再生療法の基盤確立を目指すことである。

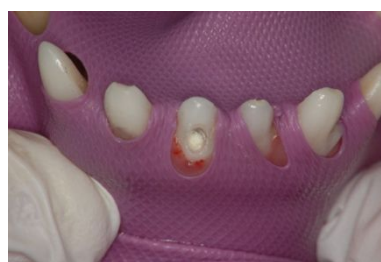
### 3. 研究の方法

BMP-9 と DFAT を用いた象牙芽細胞への分化・増殖および象牙質再生能の in vivo での解析・ラット露髄モデルを用いた BMP-9 の象牙質再生能の評価

ビーグル犬の前歯部を用いた。ラバーダムを装着後、ダイヤモンドポイントとラウンドバーにて直径 1 mm の露髄窩洞を形成し、露髄面を次亜塩素酸ナトリウム水溶液と過酸化水素水にて交互洗浄後、滅菌生理食塩水で洗浄しながら止血を行った。直接覆髄は 1. MTA+BMP-9、2. MTA のみ 3. 覆髄を行わない(ネガティブコントロール)とした(N=6)。さらに上部を光重合型コンポジットレジンにて修復した。この3群を評価対象として、術後と3ヶ月後に象牙質の再生効果を放射線学的(デンタル X 線)にて根尖部の透過像を評価した。3ヶ月後に脱灰薄切標本を作製しヘマトキシリンエオジン染色を行い歯髄・象牙質の治療像について組織学的評価を行った。



図 1. 唇側歯頸部に露髄面を形成



直接覆髄

### 4. 研究成果

3ヶ月後のレントゲン像において根尖部に明らかな透過像の形成を認めなかった。

ネガティブコントロール群においては歯髄の溶解や委縮が認められ、デンティンブリッジは観察できなかった。

一方で MTA 群では一部の試料においてデンティンブリッジは形成されたものの欠陥が認められた。MTA+BMP-9 群では MTA 群と比較して厚く、欠陥のない石灰化物が確認できた(図 2)。

また MTA 群および MTA + BMP-9 群では歯髄の変性を認めなかった。

よって、MTA と BMP-9 を併用することによって確実なデンティンブリッジを誘導できる可能性が示唆された。今後、適正濃度の決定などの検索が必要である。

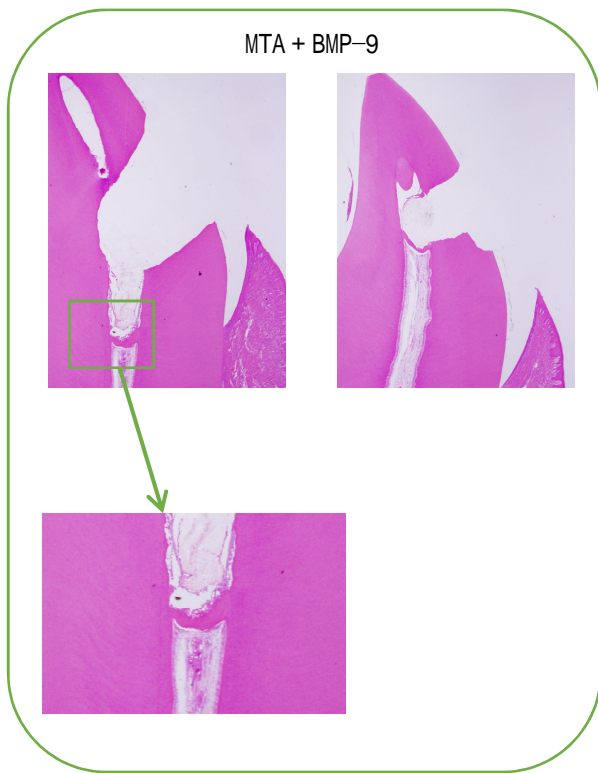
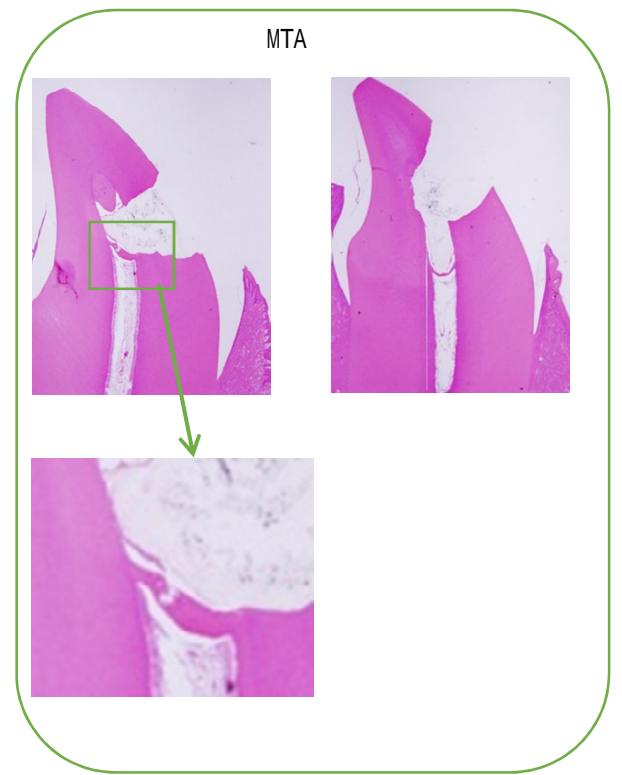
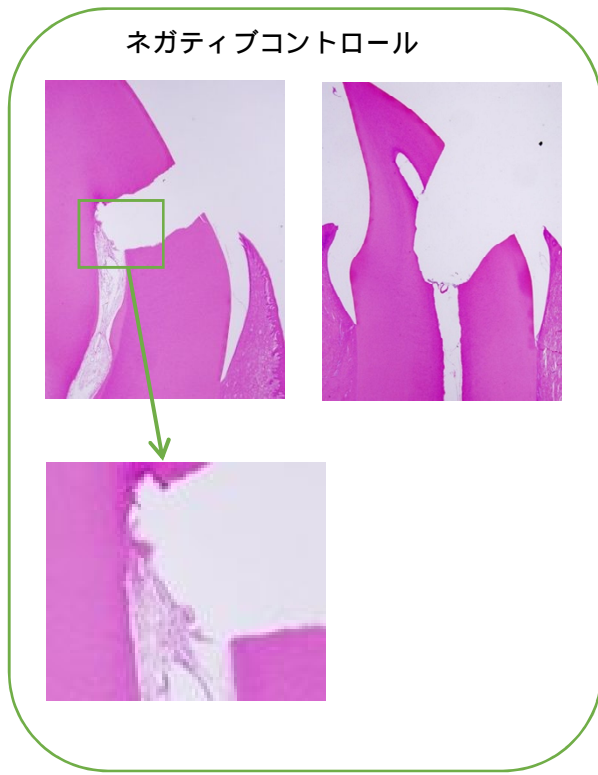


図 2. 組織像

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	白方 良典  (SHIRAKATA YOSHINORI)  (60359982)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授   (17701)	
研究分担者	中村 利明  (NAKAMURA TOSHIAKI)  (60381183)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師   (17701)	
研究分担者	野口 和行  (NOGUCHI KAZUYUKI)  (90218298)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授   (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関