

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10267

研究課題名(和文)多孔質セラミックスを用いた高機能培養骨による顎骨再建の臨床応用に向けた基礎的研究

研究課題名(英文)The Bone Regenerative effect of Osteoblasts on Hydroxyapatite Ceramics and Study for Clinical application

研究代表者

多田 美里(平岡)(TADA (HIRAOKA), MISATO)

広島大学・医系科学研究科(歯)・助教

研究者番号：40572326

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):多孔質セラミックス(IP-CHA)は、骨芽細胞の足場の担体として有用であること、またIP-CHA/骨芽細胞複合体は生体親和性および骨伝導能を有し、早期の骨組織再生を促進することをこれまでに報告してきた。今回、IP-CHA/骨芽細胞/成長因子複合体ではより早期に新生骨形成を認め、IP-CHA/骨芽細胞/各種成長因子複合体による骨形成分子機構は、インプラント周囲培養骨における細胞挙動、骨芽細胞分化を制御するシグナル因子に影響を及ぼすことを明らかにした。これにより、理想的な骨再建材料を開発し、骨再建治療における臨床応用へと発展する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IP-CHAは既に臨床応用されており、本材料と骨原性細胞複合体に関する研究も活発に行われている。しかし、培養人工骨とチタンインプラントとのosseointegrationや局所の骨代謝状態について分子生物学的に検討した報告はなく、本研究により培養人工骨の臨床応用に基礎的な裏付けがなされるだけでなく、より効果的、理想的な骨誘導法による生体材料設計にも大きく寄与すると考えられる。また、培養骨およびインプラント周囲骨における骨代謝の解析は、骨疾患の病態解明や治療にも貢献できると考え、臨床歯学、医学への応用が期待されると考える。

研究成果の概要(英文):It reported that IP-CHA is an excellent ceramic for use in bone tissue engineering and IP-CHA/osteoblasts composite could enhance biocompatibility and osteogenic potential. This study provided biochemical evidence that IP-CHA/osteoblasts/growth factors composite could enhance osteogenic potential earlier. It had an influence osteoblasts differentiation and the signal factor which controlled the cell behavior in the implant neighborhood culture bone.

It was strongly suggested that IP-CHA/osteoblasts/growth factors composite have possibility to develop into the ideal bone rebuilding materials and the bone rebuilding treatment.

研究分野：口腔外科学

キーワード：多孔質セラミックス 骨再建 骨芽細胞 ハイドロキシアパタイト

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

欠損歯列におけるインプラント治療は、技術の進歩と臨床データの蓄積により高い成功率と予知性が獲得できるようになり、インプラントが osseointegration して適正な咬合力がインプラント周囲の歯槽骨にかかることにより、骨は緻密化が進み、骨量の減少も減速すると考えられている。われわれはこれまでインプラントと良好な osseointegration が獲得できる高機能培養骨を作製してきたが、さらにインプラントが長期にわたり良好に機能するためには、その周囲骨が適正にリモデリングし続けることが必要であり、インプラント周囲培養骨における骨代謝状態を評価することは臨床応用にむけて基礎的な裏付けがなされることが考えた。

2. 研究の目的

自家骨移植に代わる骨再建法として、これまで我々は多孔質セラミックス (IP-CHA) と骨芽細胞、成長因子複合体の培養人工骨が有用であること、培養人工骨における各種成長因子の骨形成促進作用を報告してきた。本研究では、IP-CHA/骨芽細胞/成長因子複合体による培養骨の骨代謝を分子生物学的、組織学的に評価し、培養骨とチタンインプラントとの osseointegration およびインプラント周囲骨の骨形成促進制御分子や遺伝子発現変化と骨代謝への関与について探索することで、顎骨再建および咬合・咀嚼機能の獲得を目的とした培養人工骨を用いた再生医療の確立を目的とした。

3. 研究の方法

骨基質中の各種成長因子やサイトカインが骨吸収に伴い骨基質から放出され、骨芽細胞を活性化することや、局所の力学的負荷が骨吸収を抑制し骨形成を誘導することが知られており、インプラント周囲培養骨の咬合力による機械的応力に伴う骨代謝回転について検討した。また、インプラント周囲培養骨での細胞挙動、骨芽細胞分化を制御するシグナル因子および局所のリモデリング調整因子に関して検討した。

4. 研究成果

顎骨は口腔内細菌などの生物学的刺激や化学的刺激、咀嚼力などの力学的刺激に曝されており、全身の骨格系と比して高頻度のリモデリングを必要とする。インプラントを長期にわたり機能させるためには、局所の骨代謝状態の解析および骨形成調節因子のコントロールが重要であり、インプラント周囲の培養人工骨の骨代謝がどのようなシグナル伝達系で行われているのかを解明する必要がある。

そのため、2019-2020 年度は我々がこれまでに作製したインプラントと良好な osseointegration が獲得できる高機能培養骨 IP-CHA/骨芽細胞複合体に TGF- β 1 等の成長因子を添加し、培養人工骨における細胞挙動や骨芽細胞分化を制御するシグナル因子の解析を行った。その結果、培養人工骨において、細胞内分子と細胞内シグナル伝達系が各種骨形成マーカーの発現に特異的な作用をきたして骨芽細胞の分化を促進、制御している可能性が明らかとなっ

た。骨形成に関わるシグナル伝達系として、MAPK カスケード、Smad、Wnt シグナリングが明らかとなっており、これらの伝達系がストロークして、IP-CHA における培養骨の骨代謝に関与していることが示唆された。

最終年度は、IP-CHA/骨芽細胞/各種成長因子複合体におけるヒト骨芽細胞の増殖・分化マーカーの発現について検討を行った。各種成長因子は、ヒト顎骨骨芽細胞の培養初期の増殖・分化を促進し、培養骨芽細胞による骨形成に影響を及ぼすことを明らかにした。また、作製した IP-CHA/骨芽細胞/成長因子複合体における特異的 遺伝子発現の解析、また蛋白の発現および局在を同定し、培養骨芽細胞のみならず既存骨内の細胞の骨形成促進制御分子やその受容体の遺伝子発現変化と骨形成への関与について検討し、IP-CHA/骨芽細胞/成長因子複合体は、優れた生体親和性および骨伝導能を有し、早期の骨組織再生を促進することを明らかにした。

本研究では、IP-CHA/骨芽細胞/成長因子複合体による培養人工骨の骨形成メカニズムを細胞、遺伝子レベルで解明し、培養骨芽細胞のみならず既存骨内の細胞の骨形成促進制御分子やその受容体の遺伝子発現変化と骨形成への関与について検索した。本研究結果により、培養人工骨と成長因子の臨床応用に基礎的な裏付けがなされ、より効果的、理想的な骨誘導法による生体材料設計に寄与すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Murodumi Hiroshi, Shigeishi Hideo, Kato Hiroki, Yokoyama Sho, Sakuma Miyuki, Tada Misato, Ono Shigehiro, Rahman Mohammad, Ohta Kouji, Takechi Masaaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Melatonin-induced miR-181c-5p enhances osteogenic differentiation and mineralization of human jawbone-derived osteoblastic cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 3549-3558
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mmr.2020.11401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takechi Masaaki, Ishioka Yasuki, Ninomiya Yoshiaki, Ono Shigehiro, Tada Misato, Nakagawa Takayuki, Sasaki Kazuki, Murodumi Hiroshi, Shigeishi Hideo, Ohta Kouji	4. 巻 13
2. 論文標題 Morphological Evaluation of Bone by CT to Determine Primary Stability-Clinical Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials (Basel)	6. 最初と最後の頁 2605-2605
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ma13112605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 室積 博, 重石英生, 加藤大喜, 横山 翔, 佐久間美雪, 多田美里, 小野重弘, 太田耕司, 武知正晃
2. 発表標題 ヒト顎骨由来骨芽細胞におけるメラトニンによるRunx2発現誘導メカニズムの解析
3. 学会等名 第67回日本口腔科学会中国・四国地方分会
4. 発表年 2019年

〔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	武知 正晃 (Takechi Masaaki) (00304535)	独立行政法人国立病院機構（呉医療センター臨床研究部）・ その他部局等・医師 (85402)	変更：2022年1月1日広島大学(0)独立行政法人国立病院機構呉医療センター臨床研究部(0)

6. 研究組織（つづき）

	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	二宮 嘉昭 (Ninomiya Yoshiaki) (60335685)	広島大学・病院(歯)・助教 (15401)	

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