

機関番号： 11301

研究種目： 研究活動スタート支援

研究期間： 2009 ～ 2010

課題番号： 21800004

研究課題名（和文） リン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体の臨床学的検討

研究課題名（英文） A clinical study of octacalcium phosphate collagen composite

研究代表者

川井 忠 (KAWAI TADASHI)

東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤講師

研究者番号： 50547263

研究成果の概要（和文）：我々は、ラット頭蓋骨骨欠損部に埋入されたオクタリン酸カルシウム（OCP）とコラーゲンの複合体（OCP/Collagen）による新生骨と、新生骨内に再度形成された骨欠損部に埋入されたチタンとの間に正常な接合（オッセオインテグレーション）が認められるかを検討した。その結果、 $\mu$ CTにて新生骨とチタンとの間に移行的な硬組織を認め、また組織学的に新生骨とチタンとの間にオッセオインテグレーションが確認された。

研究成果の概要（英文）：We investigated whether newly formed bone conducted by implanting octacalcium phosphate (OCP) collagen composite (OCP/Collagen) in rat calvaria defect is capable of bringing osseointegration around titanium implant if placed in the re-created calvaria defect in the newly formed bone. Micro CT indicated that titanium disk connected smoothly with newly formed bone conducted by OCP/Collagen and histological analysis showed that titanium disk contacted with the newly formed bone by OCP/Collagen.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,070,000	321,000	1,391,000
2010年度	970,000	291,000	1,261,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,040,000	612,000	2,652,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：医用生体工学・生体材料学

キーワード：OCP 骨再生 骨質評価

## 1. 研究開始当初の背景

（1）唇顎口蓋裂患者の顎裂部や顎骨腫瘍切除後等の骨欠損、あるいは抜歯窩、嚢胞摘出後の嚢胞腔、歯周病等の病的骨吸収、萎縮歯槽堤といった顎口腔領域における様々な骨欠損・喪失の修復はすべての歯科領域における重要な課題のひとつである。自己修復の望めない大きな欠損に対しては、それらを放置することで様々な不都合が生じる。例えば、唇顎口蓋裂患者の顎裂部を処置しなければ

鼻口腔瘻孔の残遺や顎裂部への歯の配列困難が起こる。また下顎骨連続離断後、未処置のままであれば顎堤の連続性の喪失による歯槽堤の欠如や顎の変位が生じ、双方ともに結果的に発音・咀嚼・審美障害が残る。インプラント治療においては、顎堤の吸収により骨量が不十分であるためにフィクスチャーの埋入が行えず、インプラント治療を断念することが多々ある。現在ではこのような大きな骨欠損部に対して、患者自身の組織を用い

た再建術を行い、欠損部の修復を行う試みがなされている。実際に、唇顎口蓋裂患者の顎裂部や腫瘍切除後等の顎骨再建等、またインプラント治療時の骨量不足に対する骨補填時に対しては、主として自家骨移植が用いられている。自家骨は優れた骨再生能を持つので骨補填材料としては最適であると思われる。しかし、自家骨移植には数多くの問題点がある。まず、移植する骨を採取するために、本来は外科的侵襲の無用な部位にメスを加えることになる。また、採取できる骨の量には限りがあり、広範な骨欠損を有する症例では、自家骨移植のみでは量的に対応することは不可能である。さらに自家骨移植となると、入院加療を必要とするため、日常の外來診療等で簡便にできるものではない。

(2) 上記のような理由から、自家骨に変わる骨補填材料として、金属、高分子、そしてリン酸カルシウム等、様々な材料の研究が行われてきた。中でもリン酸カルシウムにおいては数多く研究されており、現在では HA や、 $\beta$ -TCP が臨床においても幅広く使用されている。しかし、骨再生能は自家骨移植に比べると遥かに劣り、自家骨移植に匹敵する骨再生効果が期待できない。従って骨修復の概念からすると骨髄由来の骨原生細胞と様々な成長因子を含んだ自家骨基質を担体とした自家骨移植が様々な欠点を有しながらも頻用されている。そこで、人工合成あるいは天然由来の量的制限のない担体としての骨補填材量が開発され、それらが自家骨移植と同様に骨修復が促進するならば、様々は骨欠損に対応することができる。我々は、自家骨に匹敵する骨補填材料の開発にあたり、OCP について研究を行ってきた。OCP は 1962 年に Brown らにより、生体アパタイトの前駆物質であると提案され、その後実際に生体内において OCP が検出され、OCP が生体物質であることがわかった。共同研究者らは 1991 年に合成 OCP の作製に成功し、ラットやマウスの骨欠損部への OCP 埋入実験を行った。その結果、OCP は生体内吸収性であることがわかり、骨再生を促進することも認められた。また OCP の骨再生能は、従来使用されている HA や  $\beta$ -TCP よりも優れていることも確認された。しかし、まだ自家骨移植の骨再生能に匹敵するほどの特徴は示されなかった。

(3) OCP の骨再生能を向上させるために、OCP にブタ皮質由来アテロコラーゲンを混合させ、OCP/Collagen を作製した。OCP/Collagen をラットやマウスの骨欠損部に埋入したところ、OCP 単体の埋入時よりもさらに骨再生能が向上されていた。本研究で

は、OCP/Collagen による新生骨が臨床に応用できるかを検討することにした。

## 2. 研究の目的

OCP/Collagen による新生骨が、インプラント等の臨床において十分に機能するかは、まだ評価していない。今回の研究では、ラット頭蓋骨骨欠損部に OCP/Collagen を埋入し、OCP/Collagen によって新生された骨再生部位にインプラントフィクスチャーを埋入し、OCP/Collagen による新生骨とインプラントフィクスチャーとの接合（オッセオインテグレーション）が十分に得られているかを確認し、OCP/Collagen による新生骨が、臨床でのインプラント治療において有効であるかを検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) OCP は、湿式合成法で作製した。粒子径 300~500  $\mu\text{m}$  に整粒された OCP、10.5mg をブタ皮質由来アテロコラーゲンに混合し、直径 9mm、厚さ 1mm のディスク状に成型後に熱架橋処理を行って OCP/Collagen を作製した。チタン製のインプラント体は径 3mm、厚さ 1mm に成型したものをを用いた。実験動物は Wistar 系ラット、オス、12 週齢を用いた。ラットはネブタールで全身麻酔を行い、頭頂部の皮膚、骨膜を、メスを用いて切開し、丁寧に剥離した後、ラットの頭蓋骨に直径 9mm の自己修復不可能な骨欠損を、トレフィンバーを用いて作成した。その骨欠損部に OCP/Collagen を埋入し、骨膜、皮膚を復位縫合した (図 1)。コントロールのラットには骨欠損の作成や OCP/Collagen の埋入は行わなかった。

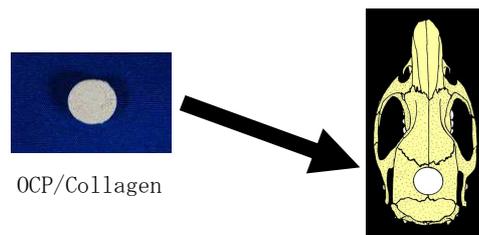


図 1. OCP/Collagen のラット頭蓋骨欠損部への埋入。

(2) OCP/Collagen 埋入 12 週後、再度ネブタールで全身麻酔を行い、前回切開の癒痕に沿って、頭頂部の皮膚、骨膜を、メスを用いて切開し、丁寧に剥離した後、OCP/Collagen による新生骨を確認した (図 2)。新生された骨組織中央にラウンドバーを用いて、径 3mm の骨欠損部を作成した。作成した骨欠損部に、径 3mm、厚さ 1mm のチタン製のインプラント体を埋入し、骨膜、皮膚を復位縫合した (図 3)。



図2. OCP/Collagenによる新生骨。



図3. OCP/Collagenによる新生骨部に埋入されたチタンディスク。

コントロール部にも同様に骨欠損部を作成し、チタンディスクを埋入した(図4)。



図4. コントロール群のチタン埋入。

(3) チタンディスク埋入後、4週、12週に、大量のネブプタールでラットを安楽死させ、標本を摘出し、10%中性ホルマリン中において数日間浸漬固定を行った。

(4) 摘出した標本は、軟X線写真撮影を行い、 $\mu$ CT撮影を行った。また樹脂包埋を行い、ビラヌエバ染色を行い、標本を評価した。

#### 4. 研究成果

(1) 軟X線写真にて、チタン埋入4週ではOCP/Collagenとチタンディスク間には不透過像があまり認められなかったが、チタン埋

入12週では新生骨部とチタンディスクとの境界に一部連続する不透過像を認めた。

(2) マイクロCTでは、チタンディスク埋入4週、12週において、新生骨からチタンディスクに連続する硬組織を認めた。

(3) 標本は樹脂包埋を行い、非脱灰切片を作成した。切片をビラヌエバ染色し確認したところ、新生骨とチタンとの一部境界でオッセオインテグレーションを認めた(図5)。

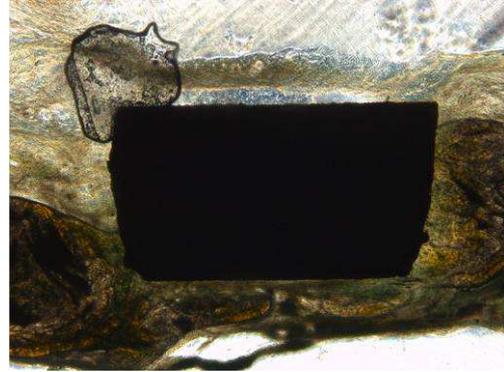


図5. (a) OCP/Collagenによる新生骨とチタンディスク。チタンディスク埋入12週。全体像。



(b) 拡大像。新生骨とチタンディスク間に緊密な接合を認めた。

現在は全ての標本の評価を進めており、データの分析後に上記の内容を、学会発表、論文での公表予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔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：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川井 忠 (KAWAI TADASHI)  
東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤講師  
研究者番号：50547263

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：