

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09958

研究課題名(和文)リン酸八カルシウム・コラーゲン複合体と自家骨とによる広範囲顎骨再建法の確立

研究課題名(英文) Establishment of mandibular reconstruction method using combination of OCP/Collagen and autologous bone

研究代表者

川井 忠 (Kawai, Tadashi)

岩手医科大学・歯学部・准教授

研究者番号：50547263

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)：リン酸八カルシウム・コラーゲン複合体(OCP/Collagen)の骨再生能を向上させることにより、下顎骨骨欠損部の修復を試みた研究である。下顎骨下縁に骨欠損を作成し、同部から自家骨採取を行い、OCP/Collagenと混合させて骨再生能を評価した。埋入後4週での評価では、X線学的には自家骨のみと、自家骨とOCP/Collagenの混合とは不透過性に有意な差は認めなかった。一方OCP/Collagenのみでは、一部に透過性の残存を認めた。今回の研究から、自家骨と混合させることでOCP/Collagenの骨再生能を向上させ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

今回の研究では、まだ途中ではあるが、X線学的評価からは、自家骨のみと自家骨とOCPコラーゲン複合体の混合における骨再生能は、同等であることが示唆された。最終結果を報告する事により、自家骨の採取を最小限にすることに貢献できると思われる。それによって患者と医療従事者の双方にとっても負担軽減となると思われる。

研究成果の概要(英文)：This is a study that attempts to repair the mandibular bone defect by improving the bone regeneration ability of octacalcium phosphate and collagen composite (OCP/Collagen). Defect was prepared at the inferior border of mandibular, autologous bone was corrected from the same region and the bone regeneration ability of the combination of OCP/Collagen and autologous bone was evaluated. At 4 weeks, there was no significant difference between the radiopacity of autologous bone and the combination of OCP/Collagen and autologous bone in radiographically. Whereas, there was a little remaining of transparency in OCP/Collagen. In this study, it was suggested that autologous bone facilitated bone regeneration of OCP/Collagen.

研究分野：骨再生

キーワード：顎骨再建 リン酸八カルシウム・コラーゲン複合体 自家骨

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

口腔外科領域では、悪性腫瘍、良性腫瘍、外傷、炎症などに対する顎骨切除術が多く行われている。それらの欠損を再建するには、チタンプレートなどの人工材料や、腓骨、肩甲骨、腸骨など他部位からの骨移植が主に使用されている。腓骨、肩甲骨の骨採取は容易ではなく、また術後の機能障害が生じる可能性がある。腸骨については、比較的小さな骨欠損であれば前腸骨下稜からの採取で、比較的侵襲も小さいが、広範囲の骨欠損の場合は多くの採取量が必要であり、その場合には背面の後腸骨下稜から採取することとなり、手術中に仰臥位から伏臥位に、またその反対など、体位を変換する必要が出てくる。気管挿管中でもあり、手術中の体位変換は気道のトラブルといった偶発症の可能性もあるため、できれば避けたいものである。これらの理由から、広範囲な骨欠損に対する骨再建方法として、できるだけ侵襲が少なく、また手術時の偶発症を伴わない手法の確立が求められている。

2019年5月に製造認可されたリン酸八カルシウム(OCP: octacalcium phosphate)とコラーゲンとの複合体(OCP/Col)は、歯科インプラント前程の骨造成、顎裂骨移植、嚢胞摘出腔の骨欠損部への適応をもつ骨補填材料(商標名 Bonarc®)として2022年6月から販売開始されている。しかし、下顎骨における広範囲な骨欠損に対してはまだ適応手段が確立されていない。

### 2. 研究の目的

本研究では広範囲な顎骨欠損に対する骨再建方法について、これまで自家骨のみで行われていた手法を改善させるべく、OCP/Colと自家骨を組み合わせるにより、これまで材料のみでは再建し得なかった骨欠損の骨再生を可能にする手段を確立させることを目的としている。その結果を基に、将来OCP/Colと自家骨との組み合わせで広範囲な骨欠損部の骨再生が行えるよう期待している。

### 3. 研究の方法

2021年度は、イヌ下顎骨区域切除モデルの骨欠損部において、OCP/Col単独の群と、OCP/Colと自家骨の混合の群の2群を予定した。静脈麻酔を施行し、口腔外から切開して下顎骨を明示させる。区域切除を施行する前に、チタンプレート、スクリューを下顎骨の形態に合わせて位置決めをし、その後近遠心幅15mmの自己修復不可能な骨欠損を作成する。位置決めしたチタンプレートとスクリューを固定して骨欠損を維持し、骨欠損部を十分補填するようにOCP/ColもしくはOCP/Colと自家骨の混合を埋入し、閉鎖縫合する。

2022年度は、摘出標本の評価を行う。埋入実験6か月後に、大量のペントバルビタールにて安楽死させ、標本を摘出する。標本の分析については、X線撮影による評価、マイクロCT撮影による新生骨の確認、また組織学的評価を行い、骨再生の有無の確認、新生骨の評価を行う。マイクロCTでは、新生骨の形態を確認するとともに、骨密度なども評価し、統計学的に解析を加える。組織学的評価に関しては、前頭断した新生骨部の標本を樹脂包埋した後に非脱灰切片を作製し、ピラヌエバボン染色を行い、新生骨の評価を行う。

2023年度は、前年度で評価した結果を分析し、OCP/Col群、OCP/Colと自家骨との混合群による骨再生能の相違点を明らかにする。前年度の結果から有意差が認められない場合は、OCP/Colと自家骨との混合比の変更や、自家骨の採取部位を腸骨に変更など、実験内容の修正を検討する。得られた結果をまとめ、国内外の学会や論文にて発表を行う。

### 4. 研究成果

2021年度はOCP/Collagenのみをイヌ下顎骨区域切除部位に埋入する手術と、腸骨から採取した自家骨とOCP/Collagenとを混合させて埋入する手術を行う計画であった。OCP/Collagen(商品名 Bonarc®)の販売予定が遅れており、2021年度中での購入ができなかった。イヌを用いた実験内容で岩手医科大学動物実験計画書を申請したが、これまでの経験からイヌでの実験はかなりの労力を費やすことから、手術に伴う時間や人員などの削減のため、同じ中型動物であるウサギの下顎骨骨欠損を用いた実験の検討を行った。

2022年度にBonarc®の販売が開始となり、実験に使用する材料を確保した。ウサギの実験モデル作成のため、過去の他部グループの文献を参考にしながら、体重が3kg前後のウサギの下顎下縁部に10×5mmの骨欠損モデルを作成して、実験に使用する予定とした。イソフルラン(2~3%)にて吸入麻酔後、三種混合麻酔薬(ドミツール0.75ml+ドルミカム1ml+ベトルファール1.5ml+生理食塩水1.75ml)を1ml/kg B.W.の用量を筋肉注射で投与する。下顎下縁の皮膚、骨膜をメスで切開剥離し、下顎骨体部を露出させる。露出させた下顎下縁に、幅10mm、高さ5mmの骨欠損をテーパードバー等で形成する(図1)。試験材料を埋入し、下顎下縁の形態に合わせたチタンメッシュをスクリュー数本で固定し、試験材料の周囲への移動や、もしくは外側からのメカニカルストレスが加わらないようにする(図2)。実験は、OCP/Collagen、自家骨単体、OCP/Collagen+自家骨、コントロールとしての埋入なしの4群で行うこととした。

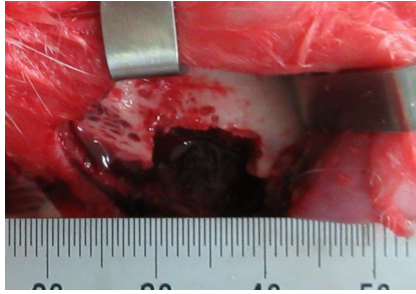


図 1. 下顎骨下縁部の骨欠損作成

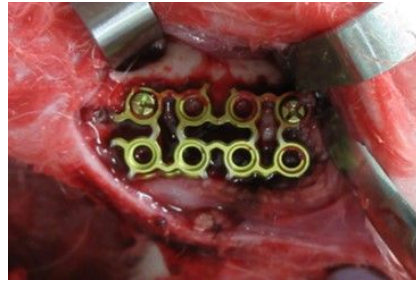


図 2. チタンメッシュでの骨欠損被覆

2023 年度は、4 群の実験を開始した。4 週と 8 週での標本を評価する予定とした。先に 4 週の実験を行った。N 数は 3 とした。炭酸ガスでの安楽死を行い、骨欠損を周囲顎骨とともに摘出し、チタンメッシュは除去した。肉眼的に、自家骨のみと、OCP/Collagen と自家骨の混合においては、欠損全域に骨組織を認めた。OCP/Collagen のみでは、骨新生が確認できるものの、下顎下縁の中央部にやや肉芽様の組織を認めた。埋入物なしでも周囲からの新生骨が形成されていることが確認された（図 3～6）。



図 3. 自家骨埋入 4 週標本

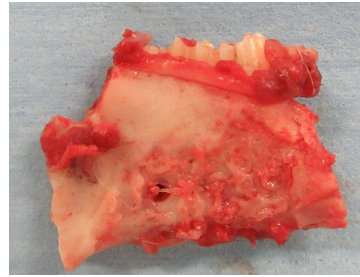


図 4. OCP/Collagen + 自家骨埋入 4 週標本

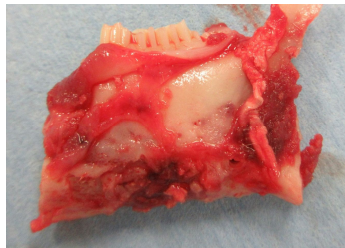


図 5. OCP/Collagen 埋入 4 週標本

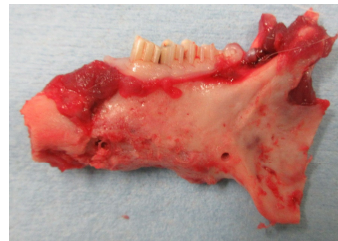


図 6. 埋入物なし 4 週標本

それぞれの標本の軟 X 線撮影を行った。撮影条件は 1mA、30kv とした。自家骨、OCP/Collagen と自家骨の混合においては、骨欠損全域に X 線不透過性が確認できた（図 7、8）。OCP/Collagen のみでは、下顎下縁の中央付近に透過性が残存していた（図 9）。埋入物なしでは、周囲からの不透過性がみられるが、下顎下縁からの陥凹を認めた（図 10）。

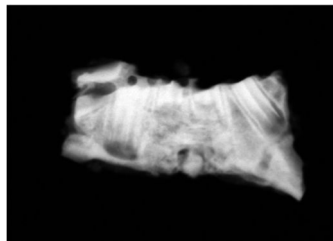


図 7. 自家骨埋入 4 週軟 X 線写真

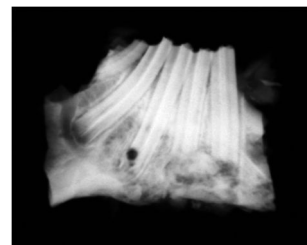


図 8. OCP/Collagen 埋入 4 週軟 X 線写真

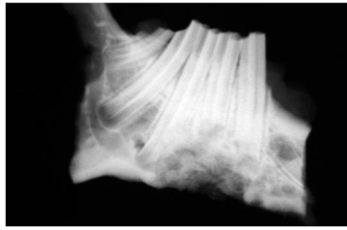


図 9 . OCP/Collagen 埋入 4 週軟 X 線写真

図 10 . 埋入物なし 4 週軟 X 線写真

標本は樹脂包埋を行っている。マイクロ CT による骨質の評価と、非脱灰切片による組織学的評価、組織定量学的評価を行う予定であるが、現在はまだ進行していない。

4 週後の摘出標本において、埋入物なしでも骨欠損内には肉眼的に周囲からの骨新生を認めた。そのため、4 週と 8 週での標本を評価する予定であったが、2 週と 4 週での標本の評価に予定を変更した。4 週では埋入物なしでもある程度の骨新生を認めたため、他の群の有意差を確認するのが困難と予想されるが、2 週では自己修復がそれほど起きていないと思われるため、2 週でのそれぞれの評価で自家骨と、自家骨 + OCP コラーゲン複合体の骨再生能を比較できると思われる。

今回の研究はまだ途中であったが、自家骨と混合させることで OCP/Collagen の骨再生能を向上させる可能性が示唆された。

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
研究分担者	松井 桂子  (Keiko Matsui)  (00302159)	東北大学・歯学研究科・助教   (11301)	
研究分担者	江副 祐史  (Yushi Ezoe)  (50755171)	東北大学・大学病院・助教   (11301)	
研究分担者	鈴木 治  (Osamu Suzuki)  (60374948)	東北大学・歯学研究科・教授   (11301)	
研究分担者	鎌倉 慎治  (Shinji Kamakura)  (80224640)	東北大学・医工学研究科・教授   (11301)	
研究分担者	山田 浩之  (Hiroyuki Yamada)  (90267542)	岩手医科大学・歯学部・教授   (31201)	

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