

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16965

研究課題名(和文) 歯周組織再生療法においてFGF-2と併用する理想的な骨補填材の究明

研究課題名(英文) Investigation of the ideal bone graft material to be used in combination with FGF-2 in periodontal regenerative therapy

研究代表者

星 嵩(Hoshi, Shu)

東京医科歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：70757210

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)：大型実験動物を使用した実験により、実験的1壁性骨欠損に使用する骨移植材として、炭酸アパタイト(CO3Ap)とリン酸オクタカルシウム/コラーゲン複合材料(OCP/Col)の、歯周組織再生療法における骨形成への有効性が示唆された。本結果をまとめ、学会で発表し、英語論文を執筆した。歯周組織再生療法におけるFGF-2と骨移植材の併用療法の臨床成績を解析し、従来では困難だった小臼歯の3度根分岐部病変に対して再生を行った結果をまとめ、学会にてポスター発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、術後に歯肉弁の著しい陥凹を生じると予想される一壁性骨欠損などの重度の骨欠損に対して、炭酸アパタイト(CO3Ap)とリン酸オクタカルシウム/コラーゲン複合材料(OCP/Col)を使用した歯周組織再生療法の有効性が示唆された。これらの骨移植材とFGF-2の併用療法により、より多くの歯周炎症例に対して再生が可能となるかもしれない。歯周組織再生療法における自家骨とFGF-2の併用療法によって、従来では困難だった小臼歯の3度根分岐部病変に対して再生が達成できた。自家骨とFGF-2の併用療法は、ヒトにおける重度歯槽骨吸収を再生できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：A study using large experimental animals showed the efficacy of carbonate apatite (CO3Ap) and octacalcium phosphate/collagen composite (OCP/Col) as bone grafting materials used for experimental one-walled bone defects in periodontal regenerative therapy. This result was summarized and an English paper was written. The clinical results of the combination of FGF-2 and bone grafting material in periodontal regenerative therapy were analyzed, and the results of regeneration of class 3 furcation involvement in premolar, which had been difficult to achieve in the past, were summarized and presented in a poster at a conference.

研究分野：歯周病

キーワード：歯周組織再生療法 FGF-2 骨移植材

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

線維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2:Fibroblast growth factor-2) を主成分とするリグロスは歯周組織再生医薬品として承認され、国内での良好な臨床成績が報告されていた。しかしながら、リグロスの基材であるヒドロキシプロピルセルロースは、再生の場のスペースメイキング能力が乏しく、リグロスの添付文書には「術後に歯肉弁の著しい陥凹を生じると予想される骨欠損部位に対しては、他の適切な治療法を考慮すること」との記載があった。FGF-2 単独使用での歯周組織再生療法には適応症に限界があるため、FGF-2 と骨移植材の併用療法が有効な治療法になるのではないかと期待されていた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、術後に歯肉弁の著しい陥凹を生じると予想される重度歯周組織欠損において、FGF-2 と併用する理想的な骨移植材の種類と形状を検証することであった。

- (1) 歯周組織再生療法に使用する骨移植材の種類を大型動物実験で検証。
- (2) 歯周組織再生療法に使用する骨移植材の形状を大型動物実験で検証。
- (3) 歯周組織再生療法における FGF-2 と骨移植材の併用療法の治療成績を検証。

### 3. 研究の方法

(1) 実験にはビーグル成犬 4 頭を使用した。手術 12 週前に下顎両側の第 3 前臼歯を抜歯し欠損作製のためのスペースを設けた。下顎両側の第 2 前臼歯遠心と第 4 前臼歯近心に実験的 1 壁性骨欠損モデル(高さ 5mm × 幅 4mm)を作成した。各欠損部位に、炭酸アパタイト (CO3Ap)、リン酸三カルシウム (b-TCP)、補填なし (コントロール) を無作為に割り付けた。術後 8 週に組織学的評価を行った。

(2) 実験にはビーグル成犬 6 頭を使用した。手術 12 週前に下顎両側の第 3 前臼歯を抜歯し欠損作製のためのスペースを設けた。下顎両側の第 2 前臼歯遠心と第 4 前臼歯近心に実験的 1 壁性骨欠損モデル(高さ 5mm × 幅 4mm)を作成した。各欠損部位に、リン酸オクタカルシウム/コラーゲン複合材料 (OCP/Col)、補填なし (コントロール) を無作為に割り付けた。術後 8 週に CT データ解析と組織学的評価を行った。

(3) 東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会に「歯周外科手術実施者を対象とした各種治療成績の追跡研究」を研究課題として申請登録し、研究関連施設として星歯科医院を登録した。歯周組織再成療法における FGF-2 と骨移植材の併用療法の臨床成績を後ろ向きに解析した。

### 4. 研究成果

(1) 組織学的評価の結果として、新生骨面積は、CO3Ap 群でコントロール群より統計学的有意に大きかった。残存顆粒の骨接触率は CO3Ap 群で b-TCP 群より統計学的有意に大きかった。本研究結果をまとめ、英語論文を執筆した<sup>(1)</sup>。本研究により、歯周組織再生療法に使用する骨移植材の種類として、CO3Ap の有効性が示唆された。

Table 1  
Histomorphometric measurements.

Parameter	Control	β-TCP	CO <sub>3</sub> Ap	Statistically significant differences
Ratio of alveolar bone height (%)	31.9 ± 12.5	59.2 ± 18.7	65.3 ± 13.3	NS
Ratio of new cementum (%)	20.0 ± 10.9	23.1 ± 14.1	33.3 ± 10.7	NS
Ratio of new bone area (%)	37.7 ± 11.7	62.1 ± 12.3	76.9 ± 21.4	1 versus 3*

Note: Tukey's test was used. Results are given as mean ± standard deviation.

\*P < 0.05 (significant difference); n = 4.

Table 2  
Histological analysis of residual granule measurements.

Parameter	β-TCP	CO <sub>3</sub> Ap
Ratio of residual granules (%)	2.4 ± 4.7	12.2 ± 10.3
Bone contact percentage (%)	10.5 ± 9.5	62.5 ± 21.3*

Note: Wilcoxon rank-sum test was used. Results are given as mean ± standard deviation.

\*P < 0.05 (significant difference); n = 4.

参考文献 1 より引用<sup>(1)</sup>

(2) CT データ解析の結果として、OCP/CoI 群はコントロール群に比べ、新しく形成された骨の体積が統計学的有意に大きかった。組織学的評価の結果として、OCP/CoI 群はコントロール群に比べ、新しく形成された骨の高さ、面積が統計学的有意に大きかった。本研究結果をまとめ、英語論文を執筆した<sup>(2)</sup>。本研究により、歯周組織再生療法に使用する骨移植材の形状として、OCP/CoI の有効性が示唆された。

TABLE 1 Result of measurement of bone volume. Mann-Whitney U test; n=6.

Parameter	Sham	OCP/CoI	Intergroup p-value
Bone volume (mm <sup>3</sup> )	6.10 (4.03-10.22)	13.00 (12.35-21.50)*	.021

Note: Data are presented as median (IQR).

\*p < .05, statistically significant difference.

TABLE 2 Results of histomorphometric analyses. Mann-Whitney U test; n=6.

Parameters	Sham	OCP/CoI	Intergroup p-value
Defect height (mm)	4.98 (4.84-5.29)	5.13 (4.82-5.26)	.531
New bone (mm)	2.22 (2.19-2.27)	2.88 (2.79-2.97)*	.021
New bone area (mm <sup>2</sup> )	4.55 (3.81-5.68)	7.92 (6.50-9.25)*	.047
New cementum (mm)	1.87 (1.63-2.01)	2.10 (1.61-2.59)	.242
Junctional epithelium (mm)	0.63 (0.42-0.84)	1.17 (1.07-1.23)	.066

Note: Data are presented as median (IQR).

\*p < .05, statistically significant difference.

参考文献 2 より引用<sup>(2)</sup>

(3) 第 64 回秋季日本歯周病学会学術大会にて、「上顎第一小臼歯の 3 度根分岐部病変に対してリグロス®と自家骨を併用した歯周組織再生療法を行なった一症例」のポスター発表を行い、日本歯周病学会優秀臨床ポスター賞を受賞した。

#### < 引用文献 >

1. Takeuchi S, Fukuba S, Okada M, Nohara K, Sato R, Yamaki D, Matsuura T, Hoshi S, Aoki K, Iwata T. Preclinical evaluation of the effect of periodontal regeneration by carbonate apatite in a canine one-wall intrabony defect model. Regen Ther. 2023 Jan 24;22:128-135. doi: 10.1016/j.reth.2023.01.002. PMID: 36760990; PMCID: PMC9898576.
2. Yamaki D, Fukuba S, Okada M, Takeuchi S, Hoshi S, Matsuura T, Iwata T. Octacalcium phosphate collagen composite for periodontal regeneration in a canine one-wall intrabony defect. J Periodontal Res. 2024 Jun;59(3):521-529. doi: 10.1111/jre.13245. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38356157.

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 1件）

1. 著者名 Yamaki Daichi, Fukuba Shunsuke, Okada Munehiro, Takeuchi Shunsuke, Hoshi Shu, Matsuura Takanori, Iwata Takanori	4. 巻 59
2. 論文標題 Octacalcium phosphate collagen composite for periodontal regeneration in a canine one wall intrabony defect	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 521 ~ 529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.13245	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 Takeuchi Shunsuke, Fukuba Shunsuke, Okada Munehiro, Nohara Kohei, Sato Ryo, Yamaki Daichi, Matsuura Takanori, Hoshi Shu, Aoki Kazuhiro, Iwata Takanori	4. 巻 22
2. 論文標題 Preclinical evaluation of the effect of periodontal regeneration by carbonate apatite in a canine one-wall intrabony defect model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 128 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2023.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山木大地, 福場駿介, 岡田宗大, 作内俊介, 星高, 松浦孝典, 岩田隆紀
2. 発表標題 リン酸オクタカルシウム/コラーゲン複合材料の歯周組織再生効果：イヌ1壁性骨欠損モデル
3. 学会等名 第66回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 星高
2. 発表標題 上顎第一小臼歯の3度根分岐部病変に対してリグロスと自家骨を併用した歯周組織再生療法を行なった一症例
3. 学会等名 第64回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

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