

令和 6 年 5 月 18 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：21K17006

研究課題名（和文）3Dプリンタと成長因子FGF-2を応用した顎骨増大とインプラント同時埋入法の開発

研究課題名（英文）Development of Jawbone Augmentation and Simultaneous Implant Placement Method Utilizing 3D Printing and Growth Factor FGF-2

研究代表者

岡田 宗大（Okada, Munehiro）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・非常勤講師

研究者番号：10877096

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、水平・垂直的に吸収した顎骨に対する顎骨増大とインプラント同時埋入の術式の構築を目的としている。

2021年度は、自家骨、ウシ由来異種骨を用いた骨再生誘導法と同時にインプラントを埋入し、組織学的に検証を行った。2022年度はインプラント同時埋入法に使用する骨補填剤として、近年開発された炭酸アパタイト（C03Ap）に着目し、イヌを用いた1壁性骨欠損に対するC03Apを用いた組織再生療法の有効性を報告した。2023年度は、歯周炎患者を対象とした観察研究にてC03Apを用いた歯周組織再生療法の安全性と有効性を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯を失った後の顎骨吸収が生じた症例にインプラント治療をする際には、顎骨増大術により顎骨形態の回復を図る必要がある。本研究結果より炭酸アパタイトの骨再生また歯周組織再生の安全性、有効性を報告することができた。これらの研究成果よりインプラント同時埋入法に用いる骨補填剤として炭酸アパタイトが有効である可能性が示唆された。インプラント埋入と顎骨増大術を同時に行うことにより約半年の治療期間が短縮でき、外科処置も1回で済むことから、低侵襲かつ迅速なインプラント治療を提供が可能となり、口腔内の健康増進に寄与することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to establish a surgical procedure for jawbone augmentation and simultaneous implant placement in horizontally and vertically resorbed jawbone. In the fiscal year 2021, we conducted a histological evaluation by using autogenous bone and bovine-derived xenograft for guided bone regeneration, simultaneously placing implants. In the fiscal year 2022, focusing on carbonate apatite (C03Ap), a recently developed bone substitute, we reported the effectiveness of C03Ap in a one-wall bone defect model using dogs for tissue regeneration therapy. In the fiscal year 2023, we reported the safety and efficacy of periodontal tissue regeneration therapy using C03Ap in an observational study involving patients with periodontitis.

研究分野：骨再生

キーワード：骨再生 歯周組織再生 インプラント 炭酸アパタイト

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抜歯後の生理的な顎骨吸収により、幅、高さが不足した顎骨にインプラント治療を行う際には、あらかじめ骨移植を行い、顎骨の再生を待ってからインプラントを埋入する待時埋入法と骨移植とインプラント埋入を同時に行う同時埋入法の2種類がある。同時埋入法の利点は、待時埋入法と比べて約半年の治療期間を短縮でき、外科処置も1回で済むことで、より低侵襲かつ迅速なインプラント治療を提供できることである(図1)。しかし現状の同時埋入法の適応は限局した水平的な骨吸収に限られており、より多くの患者が有している垂直的な骨吸収に対する適応には至っていない。(図2)

図1: 顎骨吸収に対するインプラント治療のアプローチ

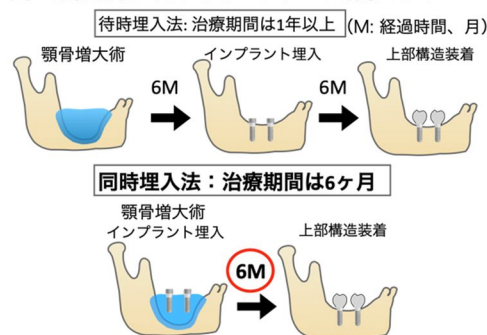
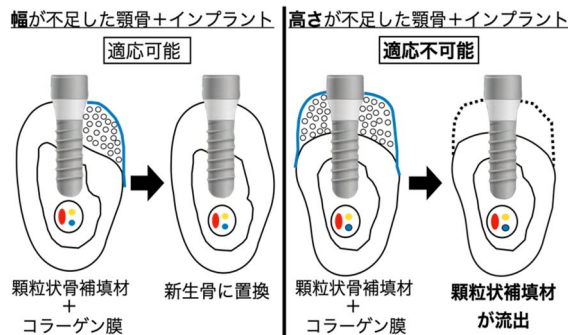


図2: 顎骨増大とインプラント同時埋入法の適応



現在広く用いられている顆粒状骨補填材は、移植後の形態維持が困難なため、同時埋入法では、より強度の高く形態安定性に優れているブロック状骨補填材が適している。骨補填材のゴールドスタンダードは自家骨であるが、採取のための2次手術が必要であり、合併症が多いなどの課題があるため、人工骨が自家骨移植の代替となるための更なる改良が求められている。更に人工骨の骨形成能を向上させるために成長因子との併用が期待されている。成長因子に関しては、BMP-2、PDGF-BB、FGF-2が臨床応用されているが、なかでもFGF-2は、2016年9月に歯周組織再生医薬品として国内製造販売承認を取得した薬剤である。近年、FGF-2は骨形成を有意に促進することがわかっている。申請者は大型動物実験モデル(イヌ)において、骨欠損部にブロック状人工骨(管腔状 α -TCP)を移植し、

良好な新生骨の形成を報告した^{1,2)}。さらに申請者は、FGF-2の有する強力な血管新生能力に着目し、 α -TCP含有ゼラチンスポンジとFGF-2を併用することにより、水平、垂直方向への顎骨の再生が得られることを報告した³⁾。しかし、ブロック状骨補填材はその強度ゆえに賦形性が低く、顎骨の形態に合わせて成形するのに時間がかかってしまうことが欠点であった。近年の歯科医療において、光学印象、CAD/CAMや3Dプリンタなどのデジタル技術革新が著しい。撮影されたCTデータにより、三次元的な骨形態を再現し、3Dプリンタを用いて顎骨形態に合わせたカスタムメイドで精巧な α -TCPブロック状人工骨を作製することが可能となっている(図3)。すでに整形外科領域や口腔外科領域において、顎骨再建をはじめとした臨床応用が行われ、その安全性と有効性は報告されている⁴⁾。しかし顎骨再生と同時にインプラント埋入を行なった報告は未だない。そこで本研究課題の核心をなす学術的な「問い」は、これらの知見を活かし、「強力な血管新生作用と骨形成を促進する能力を有するFGF-2と、3Dプリンタを用いて再生したい顎骨

図3: カスタムメイド型 α -TCPブロック人工骨



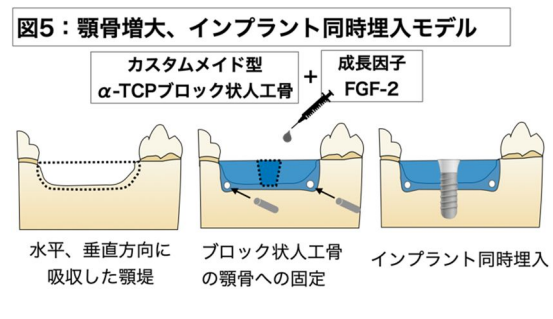
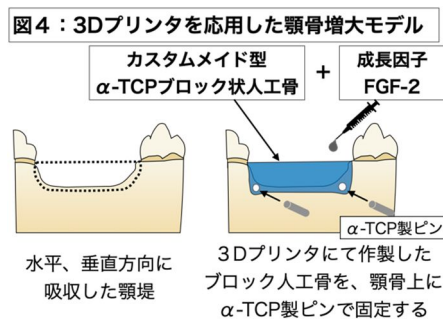
形態に成形したカスタムメイドで精巧なブロック状人工骨を併用した顎骨増大とインプラントの同時埋入法は可能か」である。

2. 研究の目的

本研究では、「カスタムメイド型 α -TCP ブロック状人工骨と FGF-2 の併用による顎骨増大とインプラント同時埋入法の治療効果を、大型動物を使用した顎骨吸収モデルを用いて包括的に評価する」ことを目的とする。垂直的な骨の高さが不足した顎骨に対して、3D プリンタにより作製した、再生スペースの維持が可能で顎骨形態に合わせてデザインされたブロック状骨補填材と、骨再生に特化した成長因子としての報告は不十分な FGF-2 との併用を試みている点に本研究の独創性がある。3D プリンタにより作製したブロック状骨補填材と FGF-2 を併用した顎骨増大による新生骨形成や、同時埋入したインプラント表面と新生骨との骨結合を組織学的に評価した報告はなく、本実験の学術的独自性はきわめて高い。インプラントを埋入するために、顎骨増大が必要な症例は超高齢社会の日本において今後も増え続けることが予想される。低侵襲かつ迅速なインプラント同時埋入法の適応が拡大すれば、咀嚼機能の回復の観点から、健康寿命の延伸に大いに貢献できるものと思われる。

3. 研究の方法

本研究では、カスタムメイド型 α -TCP ブロック状人工骨と FGF-2 を用いた顎骨増大とインプラント同時埋入法の有効性を確認するために、ビーグル犬を用いた顎骨吸収モデルを作成し、後述の実験プロトコルに従い研究を行う。



【2021年度】 α -TCP ブロック人工骨と FGF-2 の併用による顎骨増大の有効性の検討

ビーグル6頭を用いた実験を行う。下顎左右前臼歯 P2,P3,P4 の抜歯と同時に高さ5mmの垂直的な骨欠損を作製し、自然治癒を図る。12週後に同部のCT撮影および光学印象を行い、得られたCTデータから3Dプリンタを用いて顎骨形態に適合するカスタムメイド型 α -TCP人工骨を作製する(図4)。1頭につき左右4部位で、以下の4群で行う。(FGF-2は移植時にブロック状人工骨に含浸する)

- TCPブロック状人工骨 + FGF-2 (実験群)
- TCPブロック状人工骨 (FGF-2の併用効果の比較)
- TCP顆粒状人工骨 + FGF-2 (既存の顆粒状人工骨との比較)
- 補填なし (コントロール)

【2022年度】顎骨増大とインプラント埋入同時法の有効性の検討

ビーグル6頭を用いた実験を行う。2021年度と同様のプロトコルで、顎骨吸収モデルを作製し、カスタムメイド型 α -TCP人工骨と FGF-2 を併用した顎骨増大を行い、インプラントを同時

に埋入する(図5)。一頭につき左右4部位で、以下の4群で行う。(FGF-2は移植時にブロック状人工骨に含浸する)

- TCPブロック状人工骨 + FGF-2 + インプラント埋入 (実験群)
- TCPブロック状人工骨 + インプラント埋入 (FGF-2の併用効果の比較)
- TCP顆粒状人工骨 + FGF-2 + インプラント埋入 (既存の顆粒状人工骨との比較)
- 補填なし インプラント埋入のみ (コントロール)

研究データの解析、学会発表、論文執筆

実験期間は、抜歯後3ヶ月の光学印象、手術、観察期間(3ヶ月)を含め合計6ヶ月かかる。採取した標本を樹脂包埋し非脱灰研磨切片を作製しHE染色及びVillanueva's Goldner染色を行う。組織学的な評価項目としては以下の通りである。(新生骨の面積、非石灰化組織の面積、残存顆粒の面積、インプラント体と骨との接触率:Bone-implant-contact) またマイクロCTを用いた3次元形態学的分析を行う。

(参考文献)

1. Okada M et al. *Journal of Periodontology*.90(9):1014-1022. 2019.
2. Ikawa T, Okada M et al. *Journal of Periodontal Research*. 55(4):496-502.2020.
3. Fukuba S, Okada M et al. *Journal of Periodontal Research*. 54(3):278-285. 2019.
4. Yuki K et al. *Regenerative Therapy*. 1(5):1-8. 2016.

4. 研究成果

2021年度は、自家骨、ウシ由来異種骨を用いた骨再生誘導法(Guided Bone Regeneration:GBR法)と同時にインプラントを埋入し、組織学的に検証を行った(Sato R et al. *Int J Implant Dent*.2022)。雄の一歳齢のビーグル犬6頭を使用し、下顎両側第二、第三、第四前小臼歯の抜歯を行なった。抜歯後12週に実験群ではインプラント体埋入予定部位の近遠心部に頬舌2mm、近遠心3mm、深さ3mmの骨欠損を作製し、3.3、長さ8mmのボーンレベルインプラント体を埋入した。骨欠損には自家骨及びウシ由来異種骨を填入し、カバースクリュー装着後、吸収性コラーゲンメンブレンで被覆した。対照群は骨欠損を作製せずにインプラント体を埋入した。手術後12週にカバースクリューを除去してヒーリングアバットメントに交換し、さらに4週後に3-0絹糸の結紮を開始した。結紮糸を4週間保持させることでインプラント周囲炎を惹起し、その後安楽殺を行った。対照群、自家骨群、異種骨群においてBone-to-implant Contact(BIC)、インプラントショルダーからの骨欠損底部までの距離(First BIC: fBIC)、骨欠損面積に統計的に有意な差は認められなかった。新生骨面積は自家骨群の方が異種骨群より大きい傾向にあったが、統計的に有意な差は認められなかった。本研究の結果より、自家骨、異種骨を用いたGBR法とインプラント同時埋入法の有効性が示唆された。

2022年度はインプラント同時埋入法に使用する骨補填剤として、近年開発された炭酸アパタイトに着目した。炭酸アパタイトはリン酸三カルシウムより吸収速度が遅く、ハイドロキシアパタイトより吸収速度が速いという特徴があり、インプラント周囲の顎骨増大などに有効であることが期待される。雄の一歳齢のビーグル犬6頭を使用し、下顎両側第三、前臼歯の抜歯を行なった。抜歯後12週に深さ5mm、近遠心幅4mmの1壁性骨欠損を外科的に作製し、実験群では炭酸アパタイト(C03Ap)、陽性対照群としてリン酸三カルシウム(-TCP)、陰性対照群として欠損のみ(Sham)の3群を設定した。術後8週で計画的安楽殺を行った。観察期間全体を通して、

手術部位の著名な炎症や感染所見などの有害事象は観察されなかった。採取した標本はマイクロCTによる3次元的形態解析、光学顕微鏡下での組織学的観察が行われた。また術前にカルセインとテトラサイクリンを用いた二重標識を行い、骨形態計測を行なった。新生骨高さの割合、新生セメント質長さの割合で、C03Ap群はSham群と比較し、有意に大きい値を示した。骨形態計測では、骨石灰化速度の項目において、有意差は認められなかったが、-TCP群およびC03Ap群はSham群と比較すると骨頂部の骨石灰化速度が高い傾向にあった。本研究の結果より、炭酸アパタイトを用いた歯周組織再生療法の有効性が示唆された。

2023年度は、C03Apの安全性および有効性を確認するために、歯周炎患者を対象とした単施設・単群前向きパイロット臨床試験が実施された。計4人の患者に対して7本の歯（うち3歯は深い垂直性骨欠損、2歯はClass II根分岐部病変、2歯はClass III根分岐部病変を含む）に対して、C03Apを用いた歯周組織再生療法が行われた。臨床パラメータとして、プロービングポケット深さ（PPD）、臨床付着レベル（CAL）、プロービング時の出血（BOP）、歯の動揺度（Mo）、プラーク指数（PI）、および歯肉指数（GI）が手術前（ベースライン）、手術後6か月および9か月で評価された。また術前のベースラインと手術後9か月の歯科用X線画像およびコーンビームコンピュータ断層撮影（CBCT）画像による解析も行われた。PPDの減少とCALの増加量は、それぞれ垂直性骨欠損で 5.0 ± 1.0 mm、 4.5 ± 0.7 mm、Class II根分岐部病変で 1.5 ± 0.7 mm、 4.7 ± 1.2 mm、Class III根分岐部病変で 4.5 ± 0.7 mm、 0.0 mmであった。術後9ヶ月時点における歯科用エックス線画像やCBCTによる解析でも、術前と比較し、骨欠損内の不透過性の亢進が認められた。以上の所見より、ヒトにおける垂直性骨欠損や根分岐部病変に対するC03Apを用いた歯周組織再生療法の安全性および有効性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Takeuchi S, Fukuba S, Okada M, Nohara K, Sato R, Yamaki D, Matsuura T, Hoshi S, Aoki K, Iwata T.	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 Sato Ryo, Matsuura Takanori, Akizuki Tatsuya, Fukuba Shunsuke, Okada Munehiro, Nohara Kohei, Takeuchi Shunsuke, Hoshi Shu, Ono Wataru, Maruyama Kiichi, Izumi Yuichi, Iwata Takanori	4. 巻 8
2. 論文標題 Influence of the bone graft materials used for guided bone regeneration on subsequent peri-implant inflammation: an experimental ligature-induced peri-implantitis model in Beagle dogs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Implant Dentistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40729-022-00403-9	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 -

1. 著者名 Fukuba Shunsuke, Okada Munehiro, Iwata Takanori	4. 巻 24
2. 論文標題 Clinical outcomes of periodontal regenerative therapy with carbonate apatite granules for treatments of intrabony defects, Class II and Class III furcation involvements: A 9-month prospective pilot clinical study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 343 ~ 350
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reth.2023.08.002	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 竹内俊介、福場駿介、岡田宗大、佐藤諒、山木大地、野原康平、松浦孝典、岩田隆紀
2. 発表標題 炭酸アパタイトを用いた歯周組織再生効果 イヌ一壁性骨欠損モデル
3. 学会等名 第65回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 諒、松浦孝典、秋月達也、福場駿介、岡田宗大、野原康平、竹内俊介、星 嵩、小野 彌、丸山起一、和泉雄一、岩田隆紀.
2. 発表標題 骨補填材を用いてGBRを行ったインプラント周囲組織に対する炎症の影響 -イヌ実験的インプラント周囲炎モデル-
3. 学会等名 第64回春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
---------	---------