

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592138

研究課題名（和文）成長因子含有人工骨でデッドスペースを補填する新たな抜歯即時インプラント法の開発

研究課題名（英文）A development of a new immediate placement implants procedure with artificial bone, holding growth factors, filled into dead spaces

研究代表者

小松原 浩実（KOMATSUBARA HIROMI）

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：50221247

研究成果の概要（和文）：本研究では、 β -3 リン酸カルシウム（ β TCP）に対し、骨誘導因子（rhBMP）や線維芽細胞成長因子（rhFGF-2）を応用することにより骨誘導能を有する人工骨を開発し、その人工骨でデッドスペースを補填する抜歯即時インプラント法の有効性を確認すべくラットおよびビーグル犬を用いた動物実験を行った。その結果、開発した人工骨を利用した抜歯即時インプラント法が有効である可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：In this study, at first, we developed artificial bones composed with β -tri-calcium phosphate granules holding both recombinant human bone morphogenetic proteins and recombinant human fibroblast growth factor 2's. Then we performed an experiment on animals such as rats or dogs to verify the efficacy of a new immediate placement implants procedure with these artificial bones. The results of this experiment show a possibility of this new procedure as an effective one.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴系歯学

キーワード：有床義歯補綴学・デンタルインプラント・人工骨・BMP・TCP・FGF

1. 研究開始当初の背景

現在、デンタルインプラントは広く臨床応用されるようになり、歯科の一分野としてその位置を確立している。通法では、抜歯後抜歯窩の治癒期間（約 6 ヶ月間）の後にデンタルインプラントの埋入（一次手術）を行うが、抜歯即時インプラント法においては、抜歯窩の治癒期間を待たずに一次手術を行うため、治療期間の短縮が図れる。しかし、一方で、即時インプラントでは埋入時にインプラント

体周囲にデッドスペース（インプラント体表面と既存骨との間の空隙）が存在するという、オッセオインテグレーションにとって不利な条件を併せ持っている。しかし、デッドスペースを骨あるいは人工骨で補填することで、この不利な条件を克服することができる。デッドスペースの補填に関しては、自家骨での補填がすでに臨床応用されているが、患者に対して自家骨の採取という侵襲を強いることとなる。これに対し、人工骨による補填

が可能であれば患者に対する過度の侵襲を避けることができる。

人工骨としては、骨伝導能を有する様々な材料が、特に形成外科領域で臨床応用されており、さらにその人工材料に骨誘導能を付加する試みもなされている。人工材料に骨誘導能を付加する方法として近年脚光を浴びているものとして、人工材料に対する培養骨髄細胞の導入がある。しかし、この方法においても患者からの細胞採取という外科的侵襲は避けられず、また、細胞培養のための時間的・技術的な負荷が付加されることとなる。この方法に対し、すでに医薬品として認可され市販されている分化成長因子を人工材料に応用することで骨誘導能を有する人工骨を開発できれば、患者の負担の少ない術式を確立することができる。

これまで我々は、ハイドロキシアパタイト (HAP) あるいは β -3リン酸カルシウム (β TCP) といった水酸化カルシウム系セラミックスに骨誘導たんぱく質 (BMP) を応用した人工骨の開発に関する研究を行ってきた。一方、臨床において、抜歯即時インプラント法を含むデンタルインプラントの症例を手がけてきた。

そこで、これまで研究対象としてきた水酸化カルシウム系セラミックスの中でも吸収性の材料である β TCP に対し、医薬品として認可され市販されている骨誘導因子 (rhBMP) や線維芽細胞成長因子 (rhFGF-2) を応用することにより、抜歯即時インプラント法において生じるデッドスペースを補填するに最適な人工骨を開発すべく、本研究を立案した。

2. 研究の目的

デンタルインプラントは歯科の一分野としてその位置を確立している。その中で抜歯即時インプラント法においては、治療期間の短縮が図れる一方で、埋入時にインプラント体周囲にデッドスペースが存在するという、オッセオインテグレーションにとって不利な条件を併せ持っている。そのデッドスペースの補填材として現在多く用いられている自家骨に代わる人工材料が開発されれば患者に対する過度の侵襲を避けることができる。

本研究では、 β TCP に対し、骨誘導因子 (rhBMP) や線維芽細胞成長因子 (rhFGF-2) を応用することにより、骨誘導能を有する人工骨を開発し、自家骨の代替材料として抜歯即時インプラント法におけるデッドスペースを補填することにより、患者の負担の少ない術式を確立することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) ラット頭頂骨を用いて以下の実験を行うことにより、人工骨に配合する rhBMP お

よび rhFGF-2 の適正量と適正比を見出す。

① 人工骨の調製

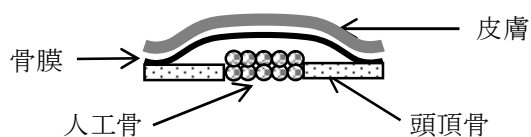
rhBMP および rhFGF-2 を表 1 の分量で PBS30ml に溶解後、 β TCP 顆粒 40mg に含浸させ、凍結乾燥させる。

② 実験動物

10 週齢の雄のウイスター系ラットを用いた。

③ 人工骨の埋入

ペントバルビタールによる全身麻酔下でラット頭頂骨に直径 7mm の骨欠損部を形成し、その骨欠損部に人工骨を填入する。



〈表 1〉

実験群	ラット数 (匹)	rhBMP (μ g)	rhFGF-2 (μ g)
B4	3	4	0
B2	3	2	0
B1	3	1	0
F4	3	0	0.4
F2	3	0	0.2
F1	3	0	0.1
BF4	3	4	0.4
BF2	3	2	0.4
BF1	3	1	0.1
C	3	0	0

④ 組織標本の作製

人工骨埋入 2 週後にラットを屠殺し、人工骨及び周囲組織を含む組織標本 (脱灰) を作製する。

⑤ 病理組織学的検索・組織計量学的検索

人工骨内部および周囲の新生骨量に関して病理組織学的に検索し、rhBMP および rhFGF-2 の最適・最適比を見出す。

(2) 犬の下顎骨に対してデンタルインプラントの抜歯即時埋入を行い、その際デッドスペースを rhBMP および rhFGF-2 の最適

量・最適比により調製した人工骨で満たすという新しい術式を用いる。

① 人工骨の調製

rhBMP および rhFGF-2 を表 2 の分量で β TCP 顆粒に含浸させ、凍結乾燥させる。

② 実験動物

12 か月齢の雄のビーグル犬を用いた。

③ 実験群

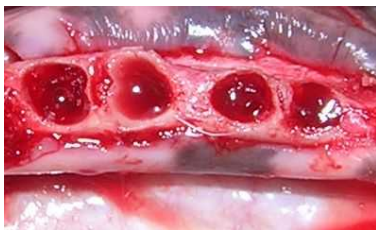
実験群は表 2 のとおりである。

〈表 2〉

各実験群の β TCP : rhBMP : rhFGF-2 複合比				
実験群	インプラント数 (本)	rhBMP (μ g)	rhFGF-2 (μ g)	β TCP (mg)
B	3	20	0	60
F	3	0	2	60
B+F	3	20	2	60
C	3	0	0	60
N	3	0	0	0

④ ビーグル犬に対し、塩酸メドミジンおよびチオペンタールによる全身麻酔を行う。

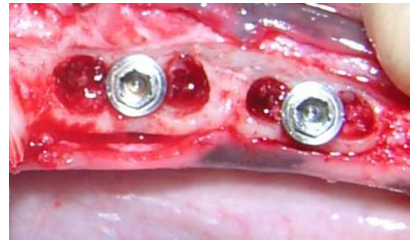
⑤ 2%キシロカインによる浸潤麻酔を施した後、下顎第一・第二前臼歯を抜歯する。



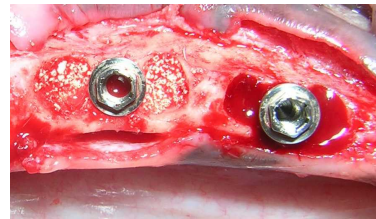
⑥ 歯槽中隔部にインプラント窩を形成する。



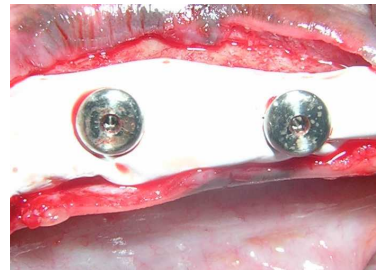
⑦ ブローネマルクインプラントを埋入する。



⑧ 人工骨をデッドスペースへ填入する。



⑨ 術野を GORE-TEX augmentation material (G-TAM) で覆う。



⑩ 組織標本の作製

インプラント埋入 4 週後に犬を屠殺し、インプラント体及び周囲組織を含む組織標本 (非脱灰) を作製する。

⑪ インプラント周囲骨の質及び量に関して病理組織学的に検索する。

4. 研究成果

(1) 骨誘導能を有する人工骨の開発

rhBMP および rhFGF-2 を PBS を溶媒として β TCP 顆粒に含浸させ、凍結乾燥させることにより、 β TCP : rhBMP : rhFGF-2 の重量比の異なる種々の人工骨を調製することができた。

(2) rhFGF-2 添加による rhBMP の骨誘導能増強効果の確認。

ラットを用いた実験により、人工骨に rhBMP のみならず rhFGF-2 を添加することにより rhBMP の骨誘導能が増強されることが確認できた。すなわち、rhFGF-2 を添加することにより、十分な新生骨を得るために必要とされる rhBMP の添加量を減量できる可能性が示された。

(3) 新たな抜歯即時インプラント法開発の可能性

ビーグル犬の下顎小臼歯部に対して抜歯即時インプラントを行い、その際にデッドスペースを開発した人工骨で補填する手法を用いることで、デンタルインプラントのオッセオインテグレーションにとって有利な術式の開発を実現できる可能性が見いだせた。

(4) 本研究の問題点

本研究においては、費用の問題から実験動物の数が制限されたことにより、十分な組織学的検索を行うのに必要なサンプル数を揃えることができなかった。

そのため、ヒトに応用可能な新たな抜歯即時インプラント法の術式を確立するには至らなかった。

(5) 今後の展望

追加実験により十分な検索を行い犬における本術式の有効性が明らかになれば、ヒトにも応用可能な新たな抜歯即時インプラント法の術式の確立に近づくことになる。

さらに、この術式の確立が、医薬品としては認可されいながら歯科領域では臨床での使用が認められていない β TCP、rhBMP および rhFGF-2 の歯科領域での使用認可につながれば、本術式の臨床応用が現実のものとなる。

本術式は患者の負担の少ない治療方法であり、その臨床応用はデンタルインプラントによる歯科治療の発展に大きく寄与するものと思われる。

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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小松原 浩実 (KOMATSUBARA HIROMI)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号：50221247

(2) 研究分担者

山本 悟 (YAMAMOTO SATORU)
北海道大学・歯学研究科・助教
研究者番号：10344524

横山 敦郎 (YOKOYAMA ATSUROU)

北海道大学・歯学研究科・教授
研究者番号：20210627

(3) 連携研究者

なし