

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21043

研究課題名（和文）炭酸アパタイトの骨置換制御機構解明による個別化骨補填材料創製のための基盤構築研究

研究課題名（英文）Effects of bone substitutes in guided bone regeneration for immediate implant placement after tooth extraction in rat maxillae

研究代表者

張 曉旭 (Zhang, Xiaoxu)

長崎大学・病院（歯学系）・助教

研究者番号：00965303

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：歯牙欠損に対する治療法として、近年歯科インプラント治療の需要が増加している。欠損範囲が大きい症例では生体侵襲も考慮し骨補填材が必須となるが、非吸収性人工骨補填材には長期残存による感染リスクがあることが問題視されており、自家骨に代わる骨補填材が求められてきた。本研究では自家骨と組成の近い人工材料として骨の無機成分である炭酸アパタイトを主成分とした骨補填材に注目し、吸収量の制御について検討することを目的にGBR併用インプラント埋入モデルを作成した。各種骨補填材を填入して14日後という早期経過では、-TCPが最も反応性に優れ、新生骨は既存骨・骨補填材間より置換開始することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炭酸アパタイト製骨補填材は2017年に薬事承認を受け、世界初の炭酸アパタイトを主成分とする、国内でインプラント治療に適応が認められた骨補填材である。国内外で炭酸アパタイトの研究が行われているが、補填材に関する骨置換過程追跡研究はなく、さらに開発までの研究では、顎骨ではなく脛骨、腓骨、ならびに頭蓋骨を用いて研究が行われており、顎骨における炭酸アパタイト置換動態解明研究は国内外に存在していない。本研究の研究成果により、炭酸アパタイトを用いてより安全で確実なインプラント治療を提供できる科学的根拠の集積に寄与できるだけでなく、口腔以外の骨欠損部位に対する再生治療に対する基盤構築にも大きな貢献ができる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, the demand for dental implants as a treatment method for tooth defects has increased. However, non-resorbable artificial bone replacement materials are at risk of infection owing to long-term residual use, and there is a need for a bone replacement material that can replace autogenous bone. In this study, we focused on a bone grafting material composed mainly of carbonate apatite as an artificial material with a composition similar to that of autologous bone, and created a model of implant placement with GBR to investigate the control of resorption. -TCP was found to have the best reactivity in the early course of 14 days after implantation of various bone grafting materials, and new bone began to replace the space between the existing bone and bone grafting material.

研究分野：補綴・理工系歯学

キーワード：インプラント 骨

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯牙欠損に対する治療法として、近年歯科インプラント治療の需要が増加している。欠損範囲が大きい症例では生体侵襲も考慮し骨補填材が必須となるが、非吸収性人工骨補填材には長期残存による感染リスクがあることが問題視されており、自家骨に代わる骨補填材が求められてきた。生体非吸収性骨補填材は、異物として長期間骨内に残留するため感染リスクが懸念されるものの、現在でも約半数の日本口腔インプラント学会専門医が非吸収性骨補填材を選択しているとの報告がある。

このような安全性に関わる問題点を解決するため、自家骨と組成の近い人工材料として骨の無機成分である炭酸アパタイトを主成分とした骨補填材が注目され、臨床応用されている。炭酸アパタイトは骨代替材料として望ましいが、吸収量のコントロールが臨床的に予測しづらく、約半年で20%程度骨高さが減少することが明らかとなっている。

医療現場において、選択された骨補填材は、吸収・置換されることが望ましいが、吸収速度が速すぎると増生量は限定的となる。そこで研究代表者は骨補填材に対する時系列の骨置換機構を解明することで骨量コントロール制御の検討を行い、臨床のニーズに答えられる基盤構築ができると考えた。

2. 研究の目的

組織形態学的解析手法を用いて骨補填材の骨置換機構を明らかにし、炭酸アパタイト製骨補填材の難点である骨量コントロールの制御について検討することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

GBR 併用インプラント即時埋入を想定し、インプラント埋入モデルの作成を行う。実験に使用するインプラントはラット用であり、当講座の過去の研究でも多く使用されており、生着率に問題は無い。各種市販骨補填材をラット用に全群統一規格化することが必要で、ラットに最適化されたサイズを準備し、GBR 併用インプラント埋入モデルを作成する。

(1)6週齢雄性 Wistar 系ラットを用いてラットの両側第一臼歯を抜歯する。

(2)抜歯窩に3壁性の骨欠損を作成し、インプラントを埋入、頬側の骨欠損部位に骨補填材を填入して縫合し治癒を待つ。ラットは固形飼料と水を随意摂取できる状態である。

(3)抜歯即時インプラント・骨補填材填入14日後にそれぞれ屠殺し、マイクロCT解析および組織形態学的解析によりインプラント界面、既存骨・骨補填材界面での骨補填材の骨置換過程を観察する。

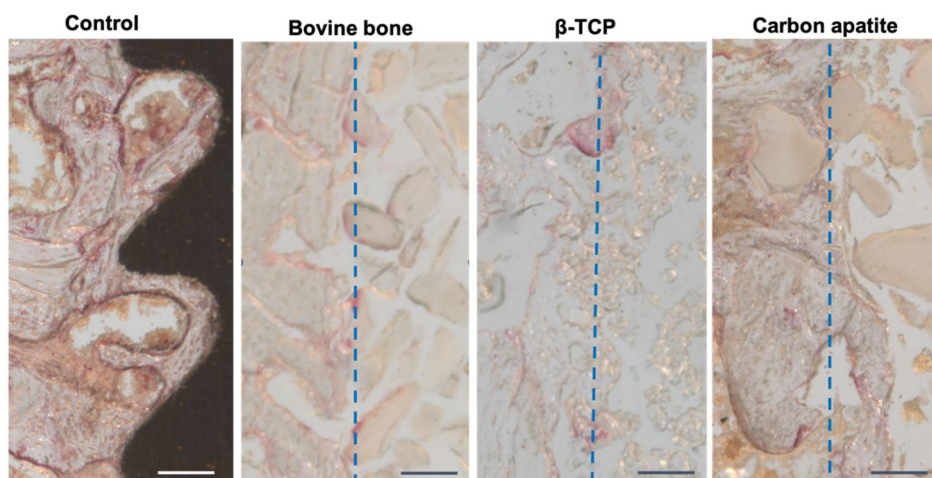
4. 研究成果

(1)マイクロCTでは各種骨補填材填入後14日で骨補填材顆粒の境界不明瞭となり、既存骨と骨補填材の境界より新生骨への置換が開始されていた。

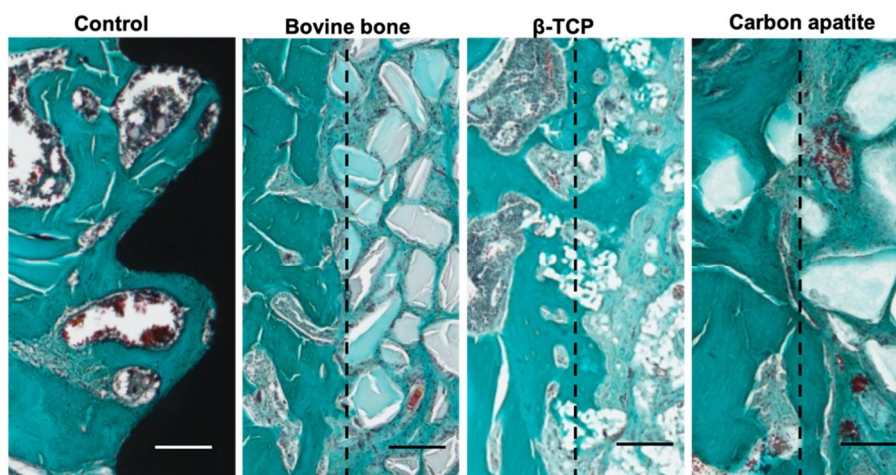


図 1

(2)組織形態学的評価では、 β -TCP の破骨細胞数がその他の骨補填材より有意に増加しており、骨芽細胞数では有意差はなかった。また血管新生数では同様に β -TCP の血管数が有意に多く、炭酸アパタイトは有意に少ないという結果が得られた。



scale bar = 100 μ m



scale bar = 100 μ m

図 2

これらの結果より、GBR を併用したインプラント埋入では2週間という早期経過で β -TCP が最も反応性に優れ、新生骨は既存骨・骨補填材間より置換開始することが分かった。研究当初、このモデルでのインプラント・骨補填材間の解析を考えていたが、e-TPFE メンブレン等の遮蔽材を用いなかったために、軟組織の介入が生じた。また、骨質・骨量の定量解析のためには、モデルの規格化が課題と考える。長期経過では、骨リモデリングにより各骨補填材が吸収置換し、新生骨の骨質・骨量に影響が出ることが考えられるため、新規のモデルを作成し、マイクロCTを用いて定量解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahashi Ryosuke, Atsuta Ikiru, Narimatsu Ikue, Yamaza Takayoshi, Zhang Xiaoxu, Egashira Yuki, Koyano Kiyoshi, Ayukawa Yasunori	4. 巻 42
2. 論文標題 Evaluation of carbonate apatite as a bone substitute in rat extraction sockets from the perspective of mesenchymal stem cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 282 ~ 290
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4012/dmj.2022-040	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11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 右藤 友督 , 黒嶋 伸一郎 , 内田 悠介 , 張 暁旭 , Al-Omari Farah A , 山之内 裕也 , Lee Juo Pei , 澤瀬 隆
2. 発表標題 ラット上顎骨へのインプラント埋入により生じる骨コラーゲン線維の変性と経過
3. 学会等名 第8回日本骨免疫学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 右藤 友督 , 黒嶋 伸一郎 , 山之内 裕也 , 内田 悠介 , Al-Omari Farah A , 張 暁旭 , 石寄 智大 , 澤瀬 隆
2. 発表標題 ラット上顎骨におけるインプラント周囲骨組織のコラーゲン線維変性
3. 学会等名 第53回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Xiaoxu Zhang , Shinichiro Kuroshima , Yusuke Uto , Yusuke Uchida , Lee Juo Pei , Takashi Sawase
2. 発表標題 The effects of bone substitutes in guided bone regeneration for immediate implant placement after post-tooth extraction in rat maxillae
3. 学会等名 The 8th Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yusuke Uchida , Farah A. Al Omari , Shinichiro Kuroshima , Yusuke Uto , Xiaoxu Zhang , Soichiro Dohi , Takashi Sawase
2. 発表標題 Effects of intermittent PTH administration on early stages of wound healing around implants in ovariectomized rat maxillae
3. 学会等名 The 8th Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yusuke Uto , Shinichiro Kuroshima , Yusuke Uchida , Yuya Yamanouchi , Xiaoxu Zhang , Juo Pei Lee , Takashi Sawase
2. 発表標題 Effects of implant placement on long-term distribution of denatured collagen in peri-implant bone in rat maxillae
3. 学会等名 The 8th Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Farah A. Al Omari , Shinichiro Kuroshima ,Yusuke Uto , Yusuke Uchida , Xiaoxu Zhang , Takashi Sawase
2. 発表標題 Effects of administration route of parathyroid hormone on bone quantity around implants in ovariectomized rat maxillae.
3. 学会等名 公益社団法人日本口腔インプラント学会第40回九州支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋良輔 , 熱田生 , 成松生枝 , 張曉旭 , 江頭優希 , 古谷野潔 , 鮎川保則
2. 発表標題 炭酸アパタイト製骨補填材が間葉系幹細胞に及ぼす影響について
3. 学会等名 第52回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江頭優希 , 熱田生 , 成松生枝 , 張曉旭 , 高橋良輔 , 古谷野潔 , 鮎川保則
2. 発表標題 抜歯窩に填入した炭酸アパタイト製骨補填材を被覆する口腔粘膜の治癒について
3. 学会等名 第52回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 熱田生 , 成松生枝 , 張曉旭 , 高橋良輔 , 江頭優希 , 古谷野潔 , 鮎川保則
2. 発表標題 P(LA/CL)二層性メンブレン周囲における粘膜治癒について
3. 学会等名 日本補綴歯科学会第131回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ikiru Atsuta , Ikue Narimatsu , Xiaoxu Zhang , Yuki Egashira , Ryosuke Takahashi , Kiyoshi Koyano , Yasunori Ayukawa
2. 発表標題 Effect of polylactic acid/caprolactone bilayer membrane on the soft-tissue healing
3. 学会等名 2022 IADR/APR General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryosuke Takahashi , Ikiru Atsuta , Ikue Narimatsu , Xiaoxu Zhang , Yuki Egashira , Kiyoshi Koyano , Yasunori Ayukawa
2. 発表標題 Role of stem cells around carbonate apatite as bone substitute
3. 学会等名 2022 IADR/APR General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2022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
研究協力者	澤瀬 隆 (Sawase Takashi) (80253681)		
研究協力者	黒嶋 伸一郎 (Kuroshima Shinichiro) (40443915)		
研究協力者	右藤 友督 (Uto Yusuke) (10816680)		
研究協力者	熱田 生 (Atsuta Ikiru) (30423487)		

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