

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号： 11301

研究種目： 挑戦的萌芽研究

研究期間： 2011

課題番号： 23659932

研究課題名（和文） 人工的顎裂への骨再生材料と骨髄幹細胞との混合移植による骨形成

研究課題名（英文） The comparison of bone regeneration of implanted bonesubstitute to canine artificial alveolar cleft with and without liquid of bone marrow centesis

研究代表者 越後成志

(ECHIGO Seishi)

東北大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号： 70005114

研究成果の概要（和文）：

当研究科で開発した骨再生材料である octacalcium phosphate(OCP)と豚皮膚由来のアテロコラーゲンとの複合体は自己修復不可能と言われる骨欠損へのインプラントで骨架橋を形成したが、組織学的所見で、僅かではあるが母床骨と異なっており、形成された骨が歯科矯正的な歯の移動に際し障害を与えることが考えられた。そこで、イヌに人工的な顎裂を形成し、顎裂部へ骨再生材 OCP/Collagen 埋入後、イヌ自身の骨髄穿刺液を播種した群と播種しない群とで骨形成を比較することを目的とし実験した。その結果、骨再生材料(OCP/Col)へ骨髄穿刺液を播種した群の骨形成がよりよい骨形成が得られた。

研究成果の概要（英文）：

The bone regeneration material which is developed in this graduate school of dentistry, it is made of octacalcium phosphate(OCP) and porcine atelocollagen composites (OCP/Col). Implantation of it to bone defect of self-healing impossibility forms bone bridge formation. but, in histological findings, it is the few different from original matrix bone. It was thought that a formed bone gives a disorder on the occasion of tooth movement of orthodontics. So, after making canine artificial alveolar cleft, I compare of bone regeneration of implanted bonesubstitute(OCP/Col) with and without liquid of bone marrow centesis of the dog. The result of this experiment evaluate good bone formation with mixed implant group.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：骨再生

1. 研究開始当初の背景

口唇裂口蓋裂患者に対する処置のなかで、顎裂への二次的骨移植は咬合形成の面から重要な処置の一つとなっている（越後成志、他：日口外誌 32(8):1442-1446 1986）。移植骨は自家骨が最良であるが、移植骨採取にあたり顎裂部以外の部位にも手術侵襲を加えなければならないこと、骨採取量に限度があることにより骨再生材料の開発が望まれていた。

これまで、骨欠損部への自家骨の代替として、Hydroxyapatite や β -TCP（口腔外科領域に未認可）等が骨再生材料として臨床応用されているが、未だ自家骨移植と同等な骨形成を成しうる骨再生材料はない。

骨形成は骨芽細胞によるコラーゲン（Collagen）へのアパタイト（Apatite）沈着であり、Apatite 形には、その前駆物質である Octacalcium phosphate (OCP) が生体内の硬組織形成における nucleation substrate strategy に沿った材料であると提唱された（Weiner S, et al. : Science 2005; 309:1027-1028）。

東北大学大学院歯学研究科の鈴木治は世界に先駆けて OCP の合成に成功し（Suzuki. O, et al. : Tohoku J Exp Med 164:37-50 1991）、この OCP を用いて、骨再生能について in vivo での埋入実験を通じた研究を展開するとともに、OCP 単独では得られなかった賦形性・操作性の向上した骨再生材料として、鈴木は鎌倉（兩人とも共同研究者）とともに OCP/Collagen 複合体を開発した。

骨再生材料による骨再生には ①細胞（Cells）②成長因子（Growth factors）③担体（人工合成の骨再生材料：Scaffolds）の三要素が重要な役割を演じ、それらの協調で効率的に骨再生が起こることが明らかとな

ってきた。OCP/Collagen 複合体は、③の担体であるが、骨再生に必須な細胞群、成長因子群の機能を賦活化し、幹細胞等の細胞を使用せず、骨形成のできる人工骨再生材料であることが、これまでの実験により検証された（図1、2、）。

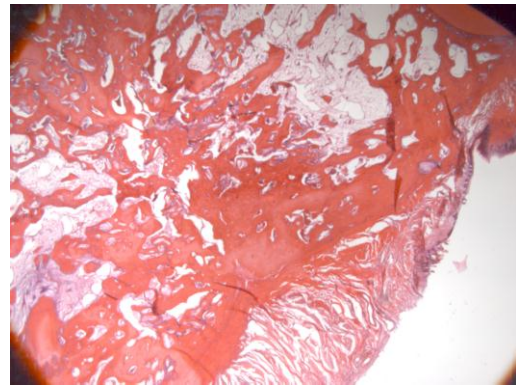


図1 OCP/Col 埋入例、組織所見
人工的顎裂部は、ほとんど骨に置換しているが、多少、無機質のアパタイトも残存している。

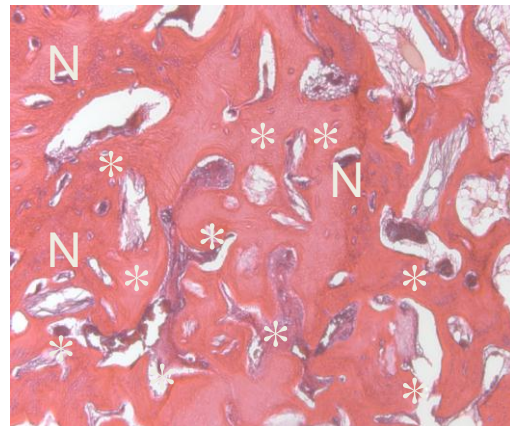


図2: OCP/Col 埋入例、組織所見(拡大)

N:新生骨 * :残留 OCP

(Kamakura S, Echigo S, Suzuki O, et al: The primacy of octacalcium phosphate collagen composites in bone regeneration. J Biomed Mater Res A 83(3): 725-733 2007.)

(Kamakura S, Matsui K, Echigo S, Suzuki O, et al: Differences of bone regeneration by various calcium phosphate/collagen composites. Key Eng Mater Vols. 361-363 : 1229-1232 2008.)

(Matsui K, Suzuki O, Kamakura S, Echigo S, et, al. : Bone regeneration by octacalcium phosphate (OCP) collagen composites in a dog alveolar cleft model. *Int J Oral Maxillofac Surg*: 39(12): 1218-25 2010.)

2. 研究の目的

現在まで当研究科で開発した骨再生材料 (OCP/Collagen) は自己修復不可能と言われる骨欠損にも骨架橋を形成し、X線回折 (XRD) においても母床骨と同様な組成が形成されているが、イヌ人工的顎裂部へ形成された骨の組織学的所見で、僅かではあるが母床骨と異なり、脱灰組織標本中、脱灰されて有機質の見られない無機質の多い部位が見られ、この部位は歯根の硬さよりも硬いことが予想できる。歯の矯正学的移動のためには、この無機質の多い部位が歯の移動に障害を与えることが考えられるため、骨再生材料 (OCP/Collagen) に実験動物自身の骨髓穿刺液を播種し添加することにより、本来の骨の性質に改善させることを目的とする。

3. 研究の方法

イヌの上顎前歯2本を抜歯後、人工的な顎裂を形成し (図3)、

人工的顎裂部へ骨再生材料 (OCP/Collagen) を埋入する際、骨髓幹細胞も含まれていると考えられる実験動物自身の腸骨 (図4) から骨髓穿刺液を採取し、穿刺液を播種する群と

播種しない群の2群を作り、骨再生材料 (OCP/Collagen) を埋入および埋入播種後から4か月経過後、屠殺しX線写真、マイクロCT、Contact microradiograph (CMR)、X線回折 (XRD) で結晶学的検討を行い、フーリエ変換赤外分光光度計で分光光学的検討を行う。また、資料骨脱灰後には組織切片を作成し、2群間で骨の組織学的所見を観察し、形成された骨様物質の質的な相違等を解析する。

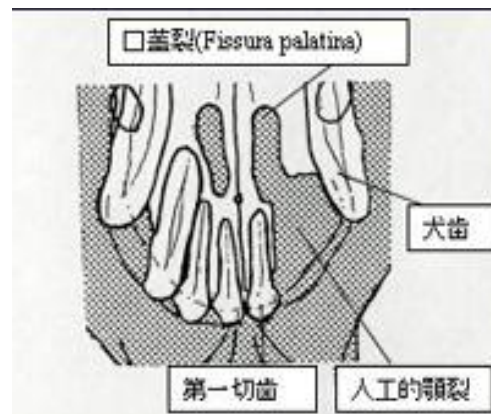


図3：人工的顎裂形成

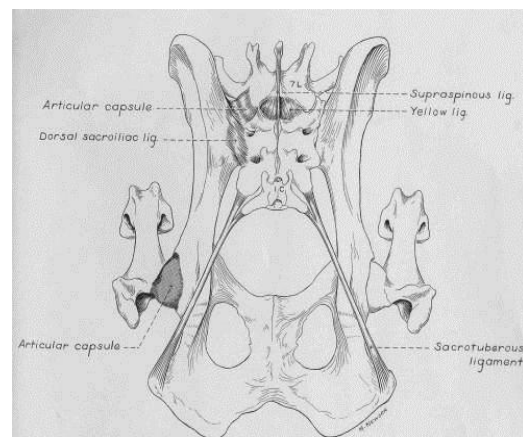


図4 イヌの腸骨部

4. 研究成果

人工的に形成した顎裂部へ骨再生材料 (OCP/Collagen) を埋入後、イヌ自身の骨髓穿刺液を播種した群と播種しない群との

骨形成の違いを比較することを目的とし実験したが、現在まで、埋入部を1か月ごとに撮影したX線写真しかない。その所見では骨髓穿刺液を播種した群の骨形成が優れていることが解った。

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)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計◇件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者:

越後 成志 (ECHIGO Seishi)

東北大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号 : 7 0 0 0 5 1 1 4

(2) 研究分担者 :

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者 :
()
研究者番号 :