

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463052

研究課題名(和文) 成長因子と矯正力によるバイオメカノエンジニアリングで切り拓く歯周再生療法の新展開

研究課題名(英文) New development of periodontal regenerative therapy using growth factors and orthodontic mechanical stress

研究代表者

白方 良典 (SHIRAKATA, YOSHINORI)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授

研究者番号：60359982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：これまで、エナメルマトリックデリバティブ(EMD)が歯周組織再生に有用なこと、適切なメカニカルストレス(MS)は骨形成を促進することが報告されている。そこでビーグル成犬の両側下顎前臼歯近心に1壁性骨欠損を外科的に作成後、MSにより欠損側に歯を移動させるモデルを確立し、MS、自家骨移植およびEMDの歯周組織再生に及ぼす影響を評価した。欠損側へのMSの応用は可能で、自家骨移植とEMDの併用は自家骨移植単独よりセメント質形成を伴う結合組織性付着が多く認められる傾向があった。以上のことより適切なMS、自家骨、EMDの併用は新たな歯周組織再生療法のアプローチとなり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is reported that enamel matrix protein derivative (EMD) enhances periodontal regeneration and an optimal mechanical stress (MS) has a positive effect on bone healing. One-wall intrabony defects were fabricated in bilateral mandibular premolars in beagle dogs, and the premolars were moved into the defects using orthodontic devices. The present study evaluated the effects of MS, autogenous bone grafting (AG) and EMD on periodontal regeneration in the experimental model. Consequently, tooth movement occurred without any complications and the AG and EMD treatment provided more favorable periodontal regeneration characterized by new attachment in the defects when compared to AG alone. These findings indicate that the MS, AG and EMD treatment may be a new approach in periodontal regenerative therapy.

研究分野：歯周病学

キーワード：歯周組織再生療法 成長因子 エナメルマトリックスプロテイン ティッシュエンジニアリング 矯正治療 メカニカルストレス

1. 研究開始当初の背景

歯周病は歯周病原性細菌(プラーク)を主因とする人類史上、最も有病率の高い感染症の一つと認定されている。特に中等度以上の慢性歯周炎患者では重度の歯周組織(歯肉・歯槽骨・歯根膜・セメント質)破壊がみられ、その30-56%で病的歯の移動(Pathologic tooth migration: PTM)が存在する。これらの病態に端を発する機能障害(咬合の不調和、咀嚼機能の低下)および審美障害は著しく我々の生活の質(QOL)の低下をもたらす。また歯周組織欠損が残存するとプラークの温床となる。さらにPTMの存在によりプラークコントロールが困難であるのみならず、歯周組織破壊の修飾因子としての咬合性外傷が誘発され、さらに口腔の健康維持に困難をきたす。こうした悪循環を回避するためには喪失した歯周組織と歯列不正の両者を回復するべく効果的かつ確実な治療法の開発およびエビデンスの構築が強く望まれている。

近年、重度歯周炎により失われた歯周組織を再生すべく様々な歯周組織再生療法が試みられている。しかし、多くの歯周炎患者において歯周組織の破壊のみでなく、病的な歯の移動が既に認められる。こうした状況下での歯周組織再生療法の適応とその効果は不明で、歯の整列を目的にメカニカルストレス(MS)を利用する矯正治療も困難と考えられている。

2. 研究の目的

申請者はこれまで各種成長因子やエナメル蛋白(EMD)を選択的に歯周組織欠損へ応用することで良好な歯周組織再生が得られることを報告してきた。また適切なMSは骨芽細胞の分化や骨形成を促進することが報告されている。そこで、本研究ではEMDと矯正力(MS)の利点を考慮し、選択的に利用するいわばバイオメカノエンジニアリングの概念のもと、新たな歯周組織再生のアプローチを開拓し、さらに学術的エビデンスを構築することを目的とする。

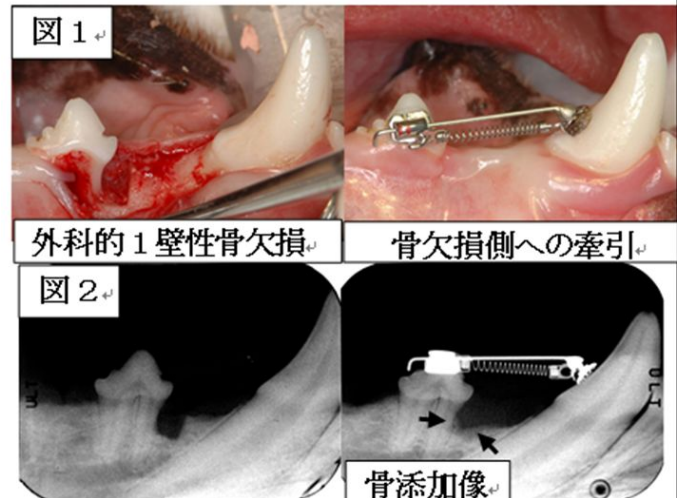
3. 研究の方法

ビーグル成犬において両側下顎前臼歯の近心に1壁性骨欠損を外科的に作成した後、矯正装置を用いたMSの応用モデルを確立する。その後、MSの欠損形態に対する影響および自家骨移植後のMSによる治癒効果、さらにEMDを応用後のMSによる歯周組織再生効果を放射線学的および組織学的に評価・検討する。

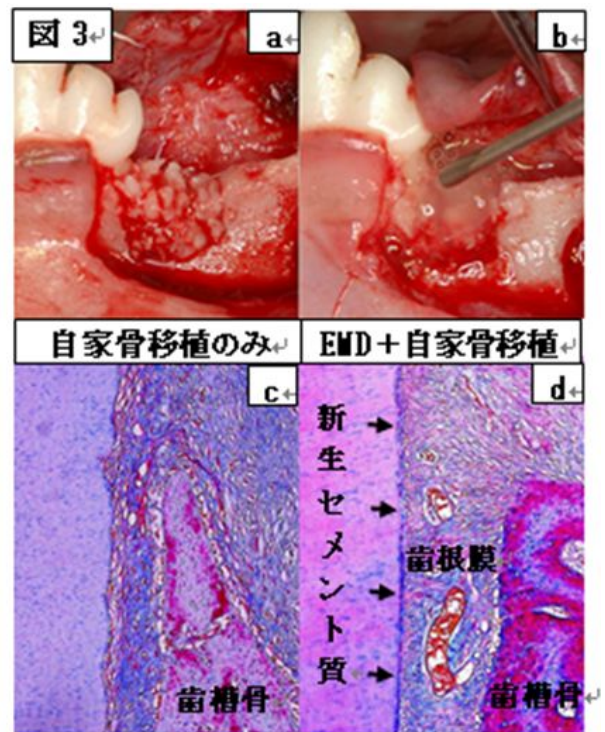
4. 研究成果

欠損側へのMSの応用はやや歯の傾斜を伴うものの、既存骨の吸収を促進することなく歯の移動を可能とし、さらに欠損部への自家骨移植後、早期にMSの応用が可能で継続的に欠損部の骨添加が促進されることが示唆された(図1, 図2)。

的に欠損部の骨添加が促進されることが示唆された(図1, 図2)。



さらにEMDを外科処置時において併用することにより、非併用時よりセメント質形成を伴う結合組織性付着が多く認められる傾向があった(図3)。



以上のことより適切なMSとEMDの併用は歯の移動を損なうことなく歯周組織再生を促す可能性が示唆された。

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7件)

Yukiya Shinohara, Toshiaki Nakamura, Yoshinori Shirakata, Kazuyuki Noguchi.

Bone healing capabilities of recombinant human bone morphogenetic protein-9 (rhBMP-9) with a chitosan or collagen carrier in rat calvarial defects. Dent Mater J. 査読有, 35, 2016 pp454-460.

Richard J. Miron, Anton Sculean, David L. Cochran, Stuart Froum, Giovanni Zucchelli, Carlos Nemcovsky, Nikos Donos, Staale Petter Lyngstadaas, James Deschner, Michel Dard, Andreas Stavropoulos, Yufeng Zhang, Leonardo Trombelli, Adrian Kasaj, Yoshinori Shirakata, Pierpaolo Cortellini, Maurizio Tonetti, Giulio Rasperini, Søren Jepsen, Dieter D. Bosshardt. 20 years of Enamel Matrix Derivative: The past, the present and the future. Journal of Clinical Periodontology. 査読有, 2016 DOI:10.1111/jcpe.12546

Richard J Miron, Qiao Zhang, Anton Sculean, Daniel Buser, Benjamin E. Pippenger, Michel Dard, Yoshinori Shirakata, Fatiha Chandad, Yufeng Zhang. Osteoinductive potential of 4 commonly employed bone grafts. Clin Oral Investig. 査読有, 2016 DOI:10.1111/clr.12802

Richard J Miron, Masako Fujioka-Kobayashi, Yufeng Zhang, Jordi Caballe-Serrano, Yoshinori Shirakata, Dieter D. Bosshardt, Daniel Buser, Anton Sculean. Osteogain improves cell adhesion, proliferation and osteoblast differentiation on a bovine-derived natural bone mineral. Clin Oral Implants Res. 査読有, 2016 PMID:26814714

白方良典、野口和行 歯周組織再生療法におけるエナメルマトリックスデリバティブと骨移植材の併用効果を再考する 日本歯周病学会会誌, 査読無し, 第58巻 第1号, 2016, PP1-15

白方良典, *In situ* tissue engineering approach

を応用した歯周組織再生療法の試み, 鹿児島大学歯学部紀要, 査読無し, 第36巻, 2016, pp41-57

Yoshinori Shirakata, Anton Sculean, Shinohara Yukiya, Sena Kotarou, Takeuchi Naoshi, Dieter Bosshardt, Kazuyuki Noguchi. Healing of localized gingival recessions treated with coronally advanced flap alone or combined with an enamel matrix derivative and a porcine acellular dermal matrix. A preclinical study. Clin Oral Investig. 査読有, 2015 PMID:26612398

〔学会発表〕(計5件)

山本芳丈, 白方良典, 末廣史雄, 宮脇正一 1 壁性骨内欠損を伴う動物実験モデルを用いた自家骨移植術と矯正的歯の移動に関する研究 第74回日本歯科矯正学会大会 (2015.11.19.20)福岡国際会議場・マリンメッセ(福岡県福岡市)

篠原敬哉, 中村利明, 白方良典, 古江きらら, 野口和行 ラット頭蓋骨欠損モデルを用いた recombinant human bone morphogenetic protein-9/コラーゲン担体の骨形成評価 平成27年度日本歯周病学会九州5大学・日本臨床歯周病学会九州支部共催合同研修会 (2015.11.8)アクロス福岡(福岡県福岡市)

Yoshinori Shirakata, Yukiya Shinohara, Kotaro Sena, Naoshi Takeuchi, D. D. Bosshardt, Anton Sculean, Kazuyuki Noguchi. The effects of enamel matrix derivative with porcine acellular dermal matrix in the treatment of gingival recession defects. A comparative experimental study in dogs. Europerio 8. (2015年6月4日 London, UK)

Toshiaki Nakamura, Yoshinori Shirakata, Yukiya shinohara, Kazuyuki Noguchi: New bone formation after application of

recombinant human bone morphogenetic protein-9 (rhBMP-9) with chitosan or collagen carrier in rat calvarial defects. Europerio 8. (2015年6月4日 London, UK)

篠原敬哉, 中村利明, 白方良典, 野口和行, ラット頭蓋骨欠損における recombinant human bone morphogenetic protein-9 の骨形成効果, 第58回春季日本歯周病学会学術大会(2015.5.15) 幕張メッセ(千葉県千葉市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://kuris.cc.kagoshima-u.ac.jp/407943.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白方 良典 (SHIRAKATA, Yoshinori)
鹿児島大学・医歯学域歯学系・准教授
研究者番号: 60359982

(2) 研究分担者

坂東健二郎 (BANDOU, Kenjiro)
明海大学・歯学部・講師
研究者番号: 50347093

山本芳丈 (YAMAMOTO, Yoshitake)
鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教
研究者番号: 50380465

(3) 研究協力者

Richard J. Miron
Dieter Bosshardt
Anton Sculean