

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25862053

研究課題名(和文) 残存歯根膜と成長因子を利用した意図的トランスプラントによる歯周組織再生療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of periodontal tissue regeneration therapy with intentional replantation using a growth factor and residual periodontal ligament

研究代表者

竹内 尚士 (TAKEUCHI, NAOSHI)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・客員研究員

研究者番号：60630762

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：重度慢性歯周炎の罹患により生ずる、大臼歯における貫通型の根分岐部病変に対する治療法はいまだ確立されていない。本研究でこのような根分岐部病変に対し、近遠心根を入れ替え再植することにより、残存する健全歯根膜の誘導による骨再生を確認することができた。また、アンキローシスや歯根吸収を抑制する目的で、成長因子であるエナメルマトリックスタンパク(エムドゲイン)を併用したが本研究では効果は認められなかった。しかし、再植の際に適切な歯根間距離、離開度を確保することでさらに効果的で確実な骨再生を期待できることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The therapy for through-and-through furcation involvement in molar caused by severe chronic periodontitis has not yet been established. In this study, remaining healthy periodontal ligament induces bone regeneration for such a severe furcation involvement by re-planted interchanged mesiodistal root. Furthermore, the effect of growth factor Enamel Matrix Derivative (Emdogain) for the purpose of suppressing Ankyrosis or root resorption was not observed. However, it is suggested that further effective and reliable bone regeneration could be expected by appropriate root distance or divergence of roots.

研究分野：歯周病学分野

キーワード：歯根膜 根分岐部病変 意図的再植 エムドゲイン 歯周組織再生療法 アンキローシス 歯根吸収

1. 研究開始当初の背景

(1) 歯周病により破壊された歯周組織に対する処置として、切除療法はもとより、その状態に応じて様々な再生療法が試みられてきた。その中でも根分岐部病変は進行度合により分類分けされており、解剖学的特徴と併せて処置方法が選択される。根分岐部病変の原因として、プラークの他に解剖学的形態異常が挙げられる。特にエナメル突起に関しては、頻度は下顎で28.6%、下顎の大臼歯では分岐部病変の90%以上にエナメル突起の関与が認められるという報告がされている。エナメル突起が原因で根分岐部病変が発症すると分岐部に限局した垂直性の骨吸収が生じ、結果骨レベルの不整が起こる。特に図1のようなLindheとNymanの分類の3度においては再生療法を行っても、移植骨、エナメルマトリックスデリバティブ(EMD)や各種成長因子を保持する骨壁がないことから十分な成果は望めない。したがって貫通型の根分岐部病変の治療法には主に切除療法が選択され、骨吸収が深刻な場合は抜歯に至るケースも少なくない。



(2) 近年、歯を喪失した部位の口腔機能回復にデンタルインプラントを使用する頻度が増えてきているが、その一方でインプラント治療に関するトラブルも増加しているのも事実である。このような時勢の中で自己歯牙を使った意図的再植法が見直されてきている。その利点として、セメント質、歯根膜といった自己歯周組織を同時に移植できることから非常に予知性が高い点、また自己組織であるため、感染性、免疫原性において安全性が保障されている点が挙げられる。受容側での歯周組織(特に固有歯槽骨)の再構築に重要な働きを担っているのが歯根膜である。

(図2) 歯根膜は線維芽細胞、骨芽細胞、セメント芽細胞、未分化間葉系幹細胞などの細胞成分とコラーゲンからなる歯根膜線維で構成されている。歯根膜に含まれる細胞成分がセメント質形成、固有歯槽骨形成を行うと同時に、この二つの硬組織間に介在しアンキローシスを起こさないようにバランスを取っているものと考えられる。



(3) 臨床において、意図的再植や外傷による歯の脱臼後に行う再植の際にアンキローシス防止の目的でEMDが併用されるが、その併用効果については議論の分かれるところである。EMDは歯根膜細胞や骨芽細胞の増殖促進に関与するトランスフォーミング増殖因子-β様活性物質や未分化間葉系幹細胞の骨芽細胞やセメント芽細胞への分化を促進する骨形成タンパク質2様活性物質を含有するため、歯周組織再生に非常に有効だと考えられている。歯周組織再生を促進すると同時に再植後のアンキローシスや歯根吸収を抑制する成長因子を比較検討することも再植を成功させる上で重要な課題といえる。

このような背景を基に、再生療法が困難な貫通型根分岐部病変に対し、歯根膜の再生能力を利用する意図的再植法を応用し、EMDを併用することで歯周組織を回復させる方法(近遠心根入れ替え再植法)を着想するに至った。

2. 研究の目的

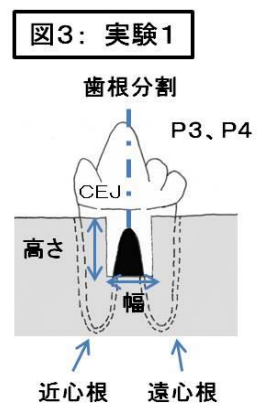
本研究では貫通型根分岐部病変に対し、意図的再植法を応用することで罹患歯に残存する健全歯根膜を最大限に活用し、歯根膜誘導による歯周組織再生療法を確立することを目的とする。本研究を速やかに臨床へ還元するため、実験動物を用いて実際のヒトの根分岐部病変に則した垂直性骨欠損を伴う根分岐部モデルを作製し、実験を行う。

(1) 貫通型根分岐部モデルの垂直性骨欠損のクリティカルサイズを検討し、実験モデルを確立する。

(2) 実験モデルに対し、近遠心根入れ替え再植法とEMDを併用し、より確実で最良な方法を検討する。

3. 研究の方法

実験1では貫通型の垂直性骨欠損を伴う根分岐部モデルを確立する。下顎の第3、4前臼歯(P3、4)を使用して図3に示すような形態の欠損を外科的に作製する。観察期間が長い場合、自然治癒が起こらない、いわゆるクリティカルサイズをCEJから深さ5mm、分岐部を中心に幅6mmと深さ6mm、幅7mmの2通りで検討する。



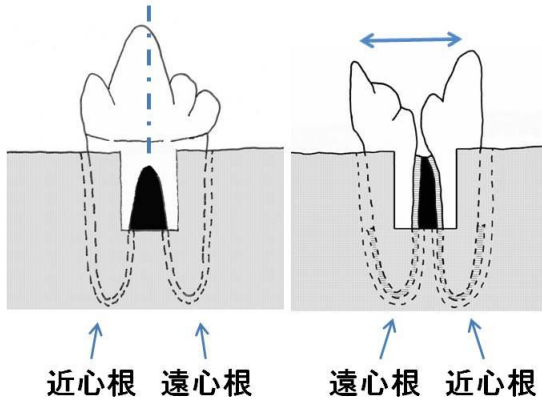
実験2では実験1で決定したクリティカルサイズの垂直性骨欠損を有する貫通型根分岐部病変モデルに対し、次の4種類の処置を行う。① 歯根分割、② 近遠心根入れ替え再植法、③ 歯根分割+EMD、④ 近遠心根入れ替え再植法+EMDの4群を設定し、P

3、4に対して無作為に処置を行う。1週毎にレントゲンを撮影し放射線学的評価を、9週後にトルイジンブルー染色により欠損部の治癒像について組織学的評価を行う。(図4)

図4: 実験2

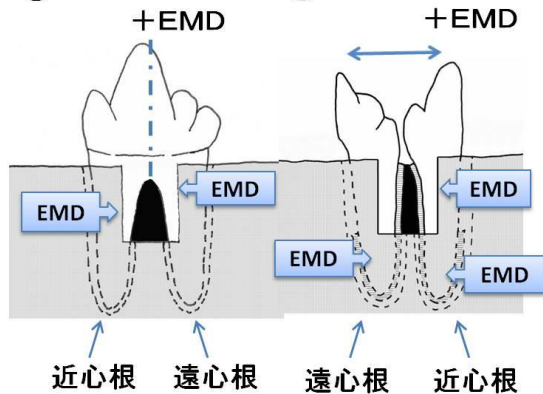
① 歯根分割

② 入れ替え再植



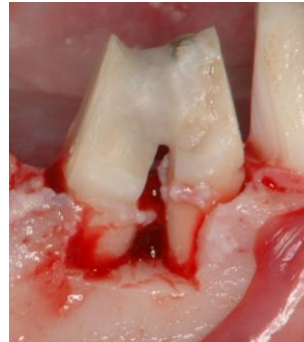
③ 歯根分割 + EMD

④ 入れ替え再植 + EMD



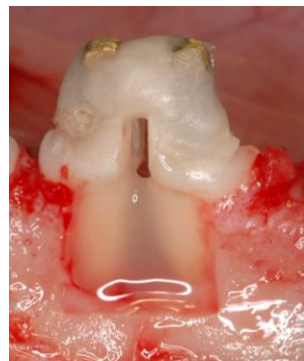
分割前に歯牙の補強のためにレジンコアを築造した。その上で、対合歯と干渉しないよう咬合調整を行った。また計測の為にCEJと欠損底部にノッチを付与した。

② 近遠心根入れ替え再植法



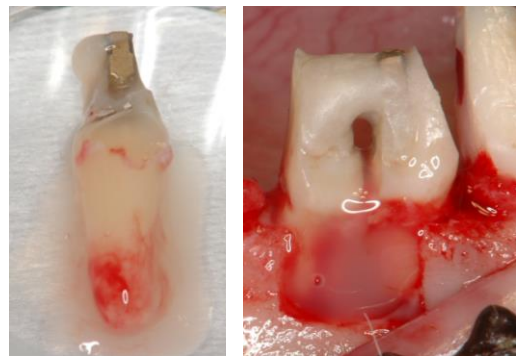
歯根分割後、一度抜歯し、近遠心根をそのまま入れ替えて、CEJと既存骨が出来るだけ同じ高さになるように骨整形をした後、その位置で固定を行った。

③ 歯根分割 + EMD



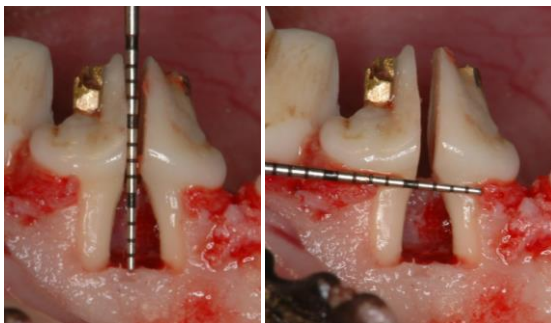
歯根分割し、歯牙固定を行った後、通法に則り、EDTAで根面をエッチング後 EMDを塗布した。

④ 近遠心根入れ替え再植法 + EMD



4. 研究成果

実験1ではP3およびP4において貫通型の垂直性骨欠損を伴う根分岐部モデルを確立する目的でクリティカルサイズを検討した結果、CEJから6mm、根分岐部を中心した幅7mmとすることとした。



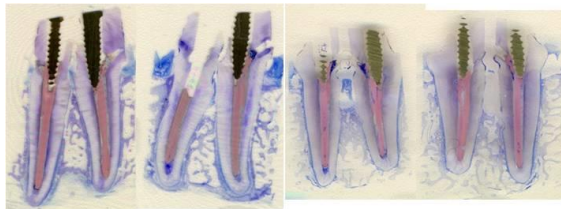
この実験モデルに対し、① 歯根分割、② 近遠心根入れ替え再植法、③ 歯根分割 + EMD、④ 近遠心根入れ替え再植法 + EMDの4処置を行った。

① 歯根分割



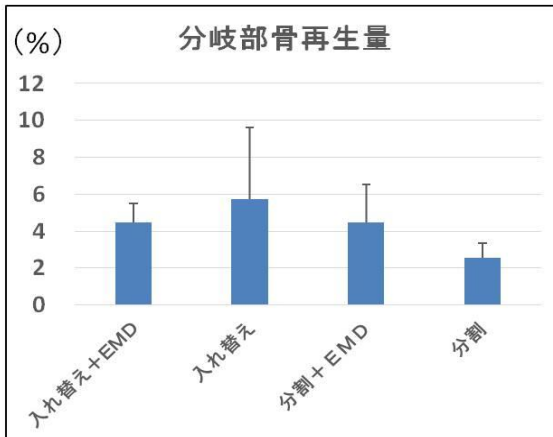
歯根分割、抜歯後表面が乾燥し歯根膜が傷つかないように EMDを塗布した。その間に近遠心入れ替えた歯根が所定の位置に再植出来

るよう抜歯窩を骨整形した。再植後は第二前臼歯から第一後臼歯にかけて舌側にワイヤー固定を行った。
 処置後9週後に屠殺し、通法に準じてポリエステル (Rigolac) 樹脂包埋ブロックを作製する。ブロックから研磨標本 (目標厚さ 20~40 μm) を作製しトルイジンブルー染色を施した。

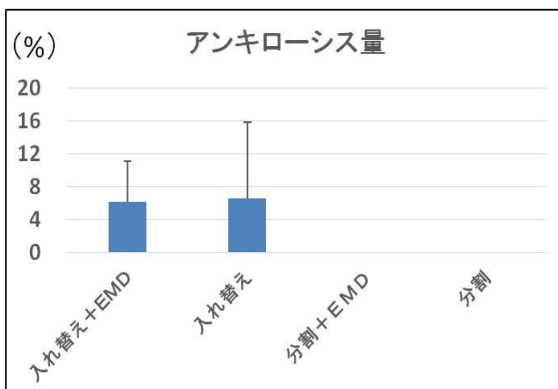


入れ替え+EMD 入れ替え 分割+EMD 分割

計測は歯根の大きさが歯種、個体で異なることから、歯根表面の全長に対する割合で計算した。パラメーターとして分岐部の骨再生量、アンキローシス量、歯根吸収量を測定した。

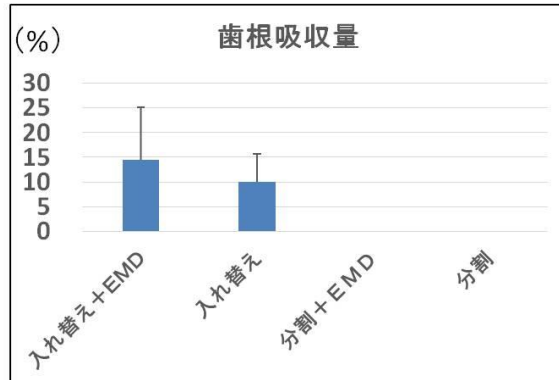


分岐部骨欠損部の骨再生については、処置間で有意差は認められなかったが、入れ替え再植で再生量が多い傾向が見られた。ここではEMDに含まれる様々な成長因子による骨再生の促進は認められなかった。ここでSDが大きくなったのは術後一部歯肉が裂開した歯があったためである。また動物の個体によって入れ替え再植した歯で骨再生量にばらつきが出たのは元々の歯根の離開度や、再植した時の歯根間距離なども影響があるものと考えられる。



再植を行う際に必ず問題になるのがアンキ

ローシスである。ここでも入れ替え再植を行った際に併用したEMDの効果は認められなかった。おそらく実験動物がイヌであり、ターンオーバーが速いことや再植した際の歯根と既存骨が近接している場所ほどアンキローシスが起りやすいことが原因と考えられる。



歯根吸収についてもアンキローシスと同様、再植や移植後に起りやすい問題である。EMDを使用することで、歯根吸収を抑制できるとの報告もあるが、本実験では効果は認められなかった。同一歯で片方の根のみ歯根吸収が認められた歯もあったことなどから、再植した際に歯根膜を既存骨に押しつけるような場所で歯根吸収が起こったものと考えられる。

(まとめ)

貫通型の根分岐部病変に対し、入れ替え再植することで歯根膜誘導の骨再生が認められた。再植時にEMDを併用したが、アンキローシスや歯根吸収を抑制することはできなかった。しかし、歯根膜のない歯根が接している近遠心側の既存骨で骨吸収が認められないことから、一定の効果はあったものと考えられる。また、歯根間距離や、歯根の離開度などで入れ替え再植法の骨再生量に変化が見られることから、条件や観察期間を変えてさらに検証する必要がある。

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 2件)

① Yoshinori Shirakata, Naoshi Takeuchi, Takehiko Yoshimoto, Katsuyoshi Taniyama, Kazuyuki Noguchi

Effects of enamel matrix derivative and basic fibroblast growth factor with β -tricalcium phosphate on periodontal regeneration in 1-wall intrabony defects: An experimental study in dogs

The international journal of Periodontics and Restorative Dentistry, 33(5): 641-649, 2013 (査読有)

DOI: 10.11607/prd.0989

- ② Yoshinori Shirakata, Takehiko Yoshimoto,
Naoshi Takeuchi, Katsuyoshi Taniyama,
Kazuyuki Noguchi.

Effects of enamel matrix derivative in
combination with bone swaging and calcium
phosphate bone cement on periodontal
regeneration in one-wall intrabony defects in
dogs

Journal of Periodontal Research, 48(1):37-43,

2013 (査読有)

DOI: 10.1111/j.1600-0765

[学会発表] (計 0件)

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 尚士 (TAKEUCHI Naoshi)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究
員

研究者番号 : 60630762

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし