

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 広汎型侵襲性歯周炎治療のためのスキャホールドの開発
2. 研究開発代表者： 山岡哲二（国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所生体医工学部）
3. 研究開発の成果

広汎型侵襲性歯周炎は、急速な歯周組織破壊と家族内発現を認めることを特徴とする歯周炎である。侵襲性歯周炎の細菌学的特徴は限定されていないが、歯周病原細菌の存在が、動脈硬化症の発症・進展に関わっているとの報告もある。対症療法として、疾患のリスクファクターを早期に排除すること、歯周基本治療、歯周外科治療、メンテナンスが重要とされており、根治的歯周組織再生療法等の有効性は必ずしも確立されていない。

本プロジェクトでは、我々が 2013 年に開発した、様々なマテリアルに対する、①弱カチオン化処理法、②ヘパリン固定化法、および、③増殖因子固定化法（特願 2013-094744）に基づいて作成した組織再生用生体吸収性多孔質スキャホールドを用いて、多孔質体内部への組織浸潤を誘導して、新たな広汎型侵襲性歯周炎に対する治療法を開発する。具体的な内容としては、スキャホールドに対する上記 3 手法の定量的解析、マウス・ラットの皮下埋入実験による組織誘導の解析、マウス頭蓋冠臨界骨欠損モデルにおける骨再生メカニズムの解明と X 線 CT による定量的解析、イヌ顎骨骨欠損モデルにおける骨再生効果の検証、および広汎型侵襲性歯周炎モデル大動物の構築と上記治療戦略の適応を進めている。研究の現状について以下に記す。

多孔質体（直径 6 mm、厚さ 2 mm のディスク状多孔質体）に対する修飾反応を¹²⁵I トレーサー実験により定量化した。まず、カチオン化リガンドの固定化量は 3.2 マイクログラム/ディスクであり、ヘパリンの固定化量は、カチオン化の有無にかかわらず約 2.0 マイクログラム/ディスクであった。一方、増殖因子の固定化量に関しては、多孔質体表面へ直接物理吸着させた場合に比較して約 8 分の 1 であり、その後の溶出も大きく抑制された。すなわち、少量の増殖因子が強固に固定化されている。マウス皮下に埋入した多孔質体内への組織浸潤率も大きく亢進し、未修飾のディスクの約 50% が 8 週までに皮膚を破って露出したのに対して、本システムで増殖因子を固定化した多孔質体は 140 日まで全く露出しない結果となった。固定化量が 8 分の 1 程度であったことを考えると、本システムによる表面活性化効率が極めて高いことになる。増殖因子ヘパリンとの複合体形成効果によって高生理活性の構造が保持されていたためであると考察される。

そこで、生体吸収性多孔質セラミックス顆粒に対して同処理を適応して、X 線光電子分光 (ESCA) による表面解析を行い、固定化量は同様に ¹²⁵I ラベル化増殖因子を用いて定量解析し in vivo 骨増殖実験に供した。まず、ラット頭蓋冠の中心に直径 9 mm、深さ 1 mm のクリティカルサイズの骨欠損を作成し、形成多孔質顆粒を適応して、2、4、8 週後に骨誘導効率を検討した。その結果特に初期の骨増殖に於いて上記固定化システムの効果が大きく出ることが明らかとなった。小動物の場合には本来の骨増殖能が高いこともあり、8 週においてはコントロール群でも骨増殖が認められた。そこで、イヌ顎骨欠損モデルの確立と移植実験を実施した。ビーグル犬（雌、2 歳）を用いて、麻酔奏効後に下顎小白歯を抜去し、8 週の治癒を経過後、インプラントドリルを用いて骨窩洞（直径 4.5 mm、深さ 6 mm）を 3 ヶ所形成して、修飾多孔質体を骨窩洞に填入し閉鎖創とし、術後 4、8 週にマイクロ CT で撮影し骨パラメーター解析を行った。その結果、骨密度はコントロール群と優位差は認められなかったが、骨体積率で大きな改善が認められた。また、必要とされる増殖因子量が極めて低い可能性があり、詳細な解析を進めている。現在、イヌ歯周疾患モデルの構築を進めており、移植実験を継続して、広汎型侵襲性歯周炎治療法としての本手法の有効性を示してゆく。