

骨誘導性薬剤長期徐放能を有する高強度・多気孔性 骨補填材の開発

清水, 秀夫

<https://hdl.handle.net/2324/1441150>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

論文題目

「骨誘導性薬剤長期徐放能を有する

高強度・多気孔性骨補填材の開発」

氏名 清水 秀夫

論文内容の要旨

現在、歯科インプラント治療は予知性の高い治療として定着している。インプラント治療の登場により、欠損補綴治療は大きく変わり、インプラント治療は補綴治療の一選択肢として広く普及している。治療に対する患者の要求が大きくなるにつれ、骨量不足や骨質不良部位へインプラント体を埋入する機会が増加している。それに伴い、骨増生の重要性が高まり、数多くの骨補填材料が登場した。骨補填材料にはそれぞれに利点・欠点があり、ゴールドスタンダードとなりうる人工の骨補填材料は存在していない。

我々は、市販の骨補填材料にも応用されている、生体セラミクスである **beta-tricalcium phosphate** (以下 **β -TCP**) とヒドロキシアパタイト (以下 **HA**) に着目した。しかし、生体セラミクスに海綿骨様の気孔を付与すると強度が低下し (脆性材料となる)、操作性も低下する。そこで、生体セラミクスと生体内分解性高分子化合物の複合体に注目した。生体内分解性高分子化合物は任意に成形・硬度設定が可能であり、しなやかさを兼ね備えた物質である。数種ある生体内分解性高分子化合物のなかでも、今回は既に臨床応用されている **poly-L-lactic acid (PLLA)** (整形外科領域のスクリュー、プレート)、**polycaprolactone (PCL)** (縫合糸) を採用した。

まず最初に、生体内分解性高分子化合物をスポンジ状に成形した材料の生体親和性の検討、および既製の骨補填材料との比較を行った (解析 1)。その結果、生体内分解性高分子化合物内部および周囲に新生骨形成は認められなかったが、既存の骨補填材料と同様に良好な生体内親和性を示した。特に **PLLA** 群では気孔内部にまで細胞が侵入し、**PCL** 群より生体親和性が高いことが示された。

次に、解析 1 で使用した **PLLA** に同質量の **β -TCP** あるいは **HA** の粒子を封入した試料を作製した (解析 2 では、**PLLA** の分解速度の増進、操作性の向上を期待し、**PLLA** 濃度を解析 1 の 1/3 と 2/3 とした)。ラット頭蓋骨およびラット脛骨に骨欠損を作製し、欠損部に試料を補填した。**PLLA**-生体セラミクス粒子複合体は、頭蓋骨では **PLLA** 単体と比較し、試料内により多くの組織の侵入が認められ、脛骨では試料内部に新生骨が確認された。

解析 3 では複合体の骨誘導性ドラッグデリバリーシステム (**DDS**) としての可能性を検討するべく、解析 2 で作製した複合体に **fluvastatin** を追加し、**fluvastatin** 含有 **PLLA**-生体セラミクス粒子複合体を作製し、脛骨骨欠損部に骨補填材を填塞した。また、解析 4 では骨欠損部に試料填塞後、純チタン製インプラントを埋入し、インプラント周囲の新生骨について評価した。**fluvastatin** を含有した試料は含

有していないものと比較し、骨新生を促し、インプラント周囲にもより骨新生を起こすことが確認できた。解析 5 では *in vitro* において解析 3、4 で用いた複合体から **fluvastatin** が徐放されていることを確認した。

以上より、本研究で作製した **fluvastatin** 含有 PLLA-生体セラミクス粒子複合体は DDS としての機能を有する骨補填材料として有効であることが示唆され、インプラント埋入時におけるオッセオインテグレーションの一助になりうることが確認された。