

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17185

研究課題名（和文）HDSI法を用いた抗菌性積層造形チタン人工骨の開発

研究課題名（英文）Development of antibacterial additive manufacturing titanium artificial bone using HDSI method.

研究代表者

山本 佳代子（Yamamoto, Kayoko）

大阪医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：70814094

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：骨を腫瘍や外傷で喪失した場合の機能回復は、自家骨移植、人工骨移植などが行われている。しかし、自家骨移植においては、移植骨の骨採取に伴う二次的組織損傷、移植骨採取量の限界、そして術後の感染のリスクが大きな問題となる。一方人工骨は、術後の整容性回復や周囲組織との炎症反応などが問題となっている。この研究では、選択的レーザー溶融法（SLM法）を用いて、いかなる形態の骨欠損部にも適合可能な積層造形チタン人工骨を作製し、さらに骨再生能を持つ表面処理を施した生体活性型チタン人工骨と人工骨固定のための新規骨セメントの開発を行い実用化のための基礎データとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究では、選択的レーザー溶融法（SLM法）を用いて、いかなる形態の骨欠損部にも適合可能な積層造形チタン人工骨を作製し、さらに骨再生能を持つ表面処理を施した生体活性型チタン人工骨と人工骨固定のための新規骨セメントの開発を行い実用化のための基礎データとした。すでに基礎医療分野で研究されている、金属粒子に抗菌力を付与する最新技術をハイブリッドさせ、人工骨のコアマテリアルである純チタン微粒子に抗菌力を付与することで、世界初の抗菌力を有するチタン人工骨および骨セメントの開発が可能であると考えている。

研究成果の概要（英文）：Autogenous or artificial bone graft has been operated for bone defects caused by tumors and traumas. However, autogenous bone graft has been considered to have several disadvantages such as the limited quantities available, donor-site morbidity and postoperative inflammation. Whereas artificial bone graft has not had sufficient strength or sculpted various shapes. These problems could make it difficult to reproduce the appearance and could cause postoperative inflammation.

In this study, Selective Laser Melting (SLM) titanium artificial bone which is sculpted in various shapes has been manufactured and applied various surfaces treatment to develop new bioactive titanium artificial bone and new bone cement to be fixed.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：生体材料 人工骨 バイオマテリアル

1. 研究開始当初の背景

骨を腫瘍や外傷で喪失した場合の機能回復は、自家骨移植、人工骨移植などが行われている。しかし、自家骨移植においては、移植骨の骨採取に伴う二次的組織損傷、移植骨採取量の限界、そして術後の感染のリスクが大きな問題となる。一方人工骨は、強度不足や術後感染の問題、形態造形が困難であることから、術後の整容性回復や周囲組織との炎症反応などが問題となっている。この研究では、選択的レーザー溶融法(SLM法)を用いて、いかなる形態の骨欠損部にも適合可能な積層造形チタン人工骨を作製、さらに骨再生能を持つ表面処理を施した生体活性型チタン人工骨の開発を行い実用化のための基礎データとした。すでに基礎医療分野で研究されている、金属粒子に抗菌力を付与する最新技術をハイブリッドさせ、人工骨のコアマテリアルである純チタン微粒子に抗菌力を付与することで、世界初の抗菌力を有するチタン人工骨およびそれを固定する新規骨セメントの開発が可能であると考えた。

2. 研究の目的

本研究は自由な形態に造形可能な SLM 法造形チタン人工骨と骨形成能を有する表面活性処理を組み合わせた新規骨再生マテリアルを作製することを目的としている。SLM 法造形チタン人工骨は歯科インプラント埋入時の局所的な骨欠損に使用された例はあるが、より複雑で広範囲な骨欠損部位への使用は報告されていない。表面活性処理を施すことで、これまでのインプラント表面への骨組織結合について再考を促すものになると同時に将来の歯科領域のみならず整形外科領域を含めたインプラントへの応用可能性が期待される。さらにそこに抗菌力を付与することで、より術後感染を生じにくく安全性の高いマテリアルの実用化が可能になる。したがって本研究が実用化されれば、移植骨採取のために二次的な侵襲や、採取骨を整形するに費やす長時間手術の必要が大きく軽減され、また術後感染予防が期待され、低侵襲で安全な手術を提供できる可能性がある。SLM 法造形チタン人工骨の固定はスクリューを使用する

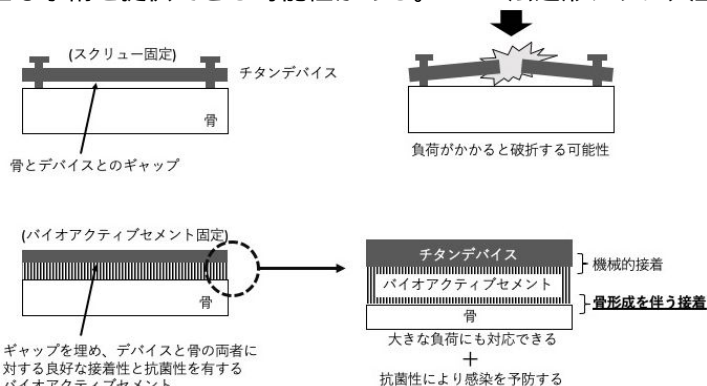


Fig. 1 本研究コンセプト

ことが一般的であるが、手技が煩雑であり手術部位や術者の熟練度により手術時間の延長が余儀なくされるケースがあった。また、負荷がかかることで人工骨の破折を招くことがある。そこで本研究ではSLM法造形チタン人工骨の応用のため、埋植する際の最適な固定方法の確立を目指し、新規骨セメントの開発を目指した (Fig. 1)。

3. 研究の方法

研究代表者は The University of British Columbia への留学中に、既存の医療セメントに生体活性処理を施したチタン粉末を添加し、その機械的性質の変化・抗菌性の獲得の可否について検討した。

生体活性処理には上述した SLM 法造形チタン人工骨の表面活性処理に使用した混酸加熱処理(以下 MA-H 群)及び、骨形成に関して有利に働くと報告されているフッ化水素酸処理(以下 HF 群)を選択した。医療用セメントには歯科領域で広く使用されるグラスアイオノマーセメント(GIC)である GC Fuji IX GP™ EXTRA, GC, USA(以下 Fuji IX)を用い、各種処理を施したチタン粉末(≦45µm, grade 2)を GIC に 1%, 1.5%, 3%, 10%, 40%の割合でそれぞれ添加し、試験体を作製した。

各種処理を施したチタン粉末の表面性状を走査型電子顕微鏡(SEM, S-5000, Hitachi High-Technologies, Tokyo, Japan)で観察した。チタン粉末を添加した GIC の試験体を用い、力学試験として材料の曲げ強度・圧縮強度の測定、抗菌試験として最小発育阻止濃度(MIC)および最小殺菌濃度(MBC)の測定を行なった。作製した試験体の表面性状を SEM で観察し、添加されたチタン分布をエネルギー分散型 X 線分析にて観察した。

4. 研究成果

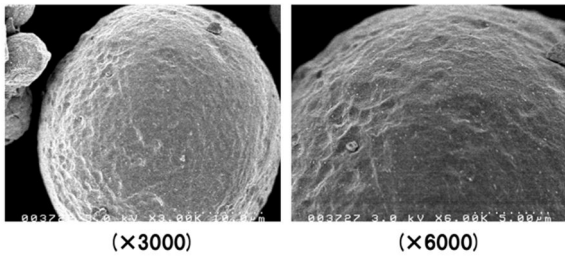


Fig. 2 SEM による表面性状観察

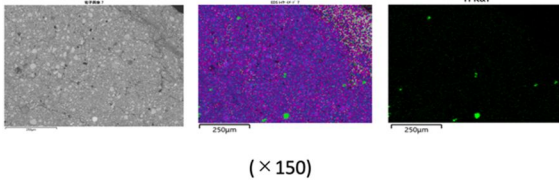


Fig. 3 試料表面のチタン分布観察

SEM によるチタン粉末の表面性状観察の結果、チタン粉末表面は、各種処理により微細な凹凸構造を獲得したことが明らかになった (Fig. 2)。EDS によりチタン分布に偏りが無いことが明らかになった (Fig. 3)。また、機械的性質の測定の結果、曲げ強度は MA-H 群、HF 群はともにチタン粉末を添加しないコントロール群と比較し低下しないこと、圧縮強度は HF 群が MA-H 群より有意に向上したことが明らかになった (Fig. 4)。

そこで、チタン粉末を 10%、40% 添加した試験体を作製し、圧縮強度の測定を行った。その結果、いずれの群もコントロール群と比較し圧縮強度は低下しなかった (Fig. 5)。従来、医療用セメントは金属粉末の添加により著しく機械的強度が低下するとの報告が多数挙げられているが、今回の実験により、生体活性

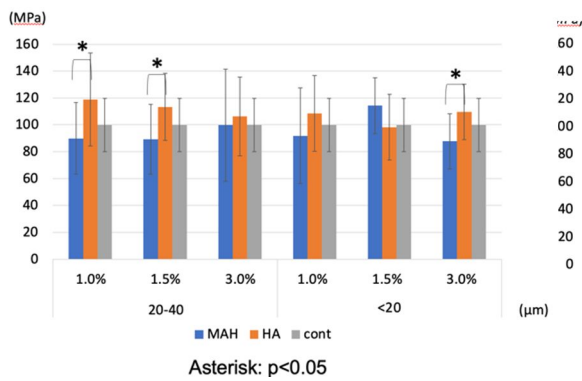


Fig. 4 圧縮強度

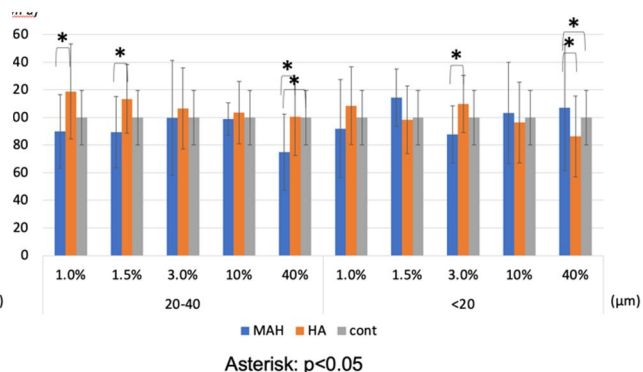


Fig. 5 圧縮強度

MAH: 混酸加熱処理 HA: フッ化水素酸処理
 数字 μm: チタン粉末粒径 数字%: チタン粉末添加割合

処理がセメントの結合・硬化反応に有利に働いた可能性があり、実用化に向けて望ましい結果が得られたと考えられる。

また、GIC に銀を添加することで抗菌性を付与することが知られているが、チタンを添加することで抗菌性に変化が生じるのかを検討した。GIC にチタン粉末を 1%、1.5%、3%、10%、40% の割合で添加した試験体を作製し、最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MBC) を測定した。その結果、混酸加熱処理を施したチタン粉末を 40% 添加した群が、コントロール群と比較し有意な菌生育数の減少を認めた (Fig. 6)。

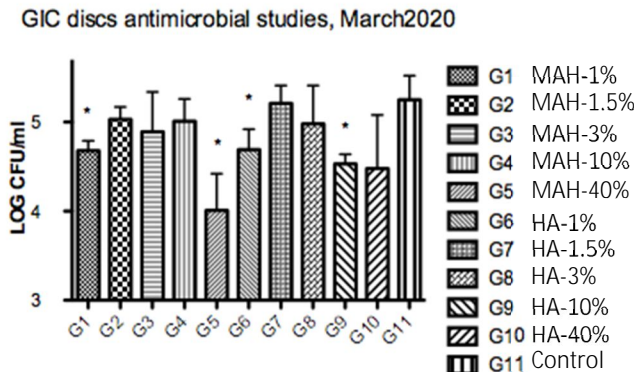


Fig. 6 抗菌試験 (S. mutans 寒天培地上での生菌数)

以上の研究結果より、生体活性処理を施したチタン粉末を医療用セメントに添加したところ、その機械的性質は保たれる、あるいは向上すること、またチタン粉末の添加量を増やすことで、抗菌作用を獲得することが明らかとなった。

これは、生体内で崩壊せず維持される十分な機械的強度を維持しつつ、抗菌作用を持ち合わせる新規骨セメントの実用化に大きく寄与できる結果であると考えられる。この新規骨セメントを使用できれば、手術時間の短縮や手術

操作の煩雑さの解消が期待できる。またその抗菌作用により、重大な術後合併症のひとつである術後感染を予防できる可能性が考えられる。今後は生体内でこの新規骨セメントの骨形性能を検討し、臨床実用化を目指していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsumoto Keisuke, Mano Takamitsu, Inoue Kazuya, Yamamoto Kayoko, Imagawa Naoko, Takahashi Ayaka, Ueno Takaaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Investigation of Implant Stability Quotient Values of Dental Implants Placed in Vascularized Bone Grafts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 55 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.31.55	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imagawa Naoko, Inoue Kazuya, Matsumoto Keisuke, Ochi Ayako, Omori Michi, Yamamoto Kayoko, Nakajima Yoichiro, Kato-Kogoe Nahoko, Nakano Hiroyuki, Matsushita Tomiharu, Yamaguchi Seiji, Thi Minh Le Phuc, Maruyama Shinpei, Ueno Takaaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Mechanical, Histological, and Scanning Electron Microscopy Study of the Effect of Mixed-Acid and Heat Treatment on Additive-Manufactured Titanium Plates on Bonding to the Bone Surface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 5104 ~ 5104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13225104	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Kei, Nakano Hiroyuki, Kato-Kogoe Nahoko, Inoue Kazuya, Omori Michi, Imagawa Naoko, Suwa Yoshifumi, Yamamoto Kayoko, Kamiya Kuniyasu, Ikehara Satoyo, Tamaki Junko, Hoshiga Masaaki, Ueno Takaaki	4. 巻 29
2. 論文標題 A Preliminary Study of the Relationship between Oral and Vascular Function in the Elderly Population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 161 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.29.161	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imagawa Naoko, Kato-Kogoe Nahoko, Suzuki Kei, Omori Michi, Suwa Yoshifumi, Inoue Kazuya, Nakano Hiroyuki, Yamamoto Kayoko, Kamiya Kuniyasu, Ikehara Satoyo, Hoshiga Masaaki, Tamaki Junko, Kawata Ryo, Ueno Takaaki	4. 巻 29
2. 論文標題 Relationship between Oral Function and Occlusal Bite Force in the Elderly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 165 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.29.165	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Yoichiro, Omori Michi, Inoue Kazuya, Nakano Hiroyuki, Fukui Nozomu, Kato-Kogoe Nahoko, Yamamoto Kayoko, Suwa Yoshifumi, Sunano Akihiro, Ueno Takaaki	4. 巻 28
2. 論文標題 Removal of a Fixation Screw That Was Forced Into the Postsuperior Maxillary Sinus Wall	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Implant Dentistry	6. 最初と最後の頁 313 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ID.0000000000000867	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Kazuya, Nakajima Yoichiro, Omori Michi, Suwa Yoshifumi, Kato-Kogoe Nahoko, Yamamoto Kayoko, Kitagaki Hisashi, Mori Shigeo, Nakano Hiroyuki, Ueno Takaaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Reconstruction of the Alveolar Bone Using Bone Augmentation With Selective Laser Melting Titanium Mesh Sheet	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Implant Dentistry	6. 最初と最後の頁 602 ~ 607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ID.0000000000000822	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasuya Shin, Inui Shihoko, Kato-Kogoe Nahoko, Omori Michi, Yamamoto Kayoko, Inoue Kazuya, Ito Yuichi, Nakajima Yoichiro, Hirata Azumi, Ueno Takaaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Evaluation of Guided Bone Regeneration Using the Bone Substitute Bio-Oss and a Collagen Membrane in a Rat Cranial Bone Defect Model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 79 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.27.79	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Kayoko, Yamaguchi Seiji, Matsushita Tomiharu, Mori Shigeo, Hirata Azumi, Kato-Kogoe Nahoko, Nakano Hiroyuki, Nakajima Yoichiro, Nishitani Yoshihiro, Nagatsuka Hitoshi, Ueno Takaaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Osteogenic capacity of mixed-acid and heat-treated titanium mesh prepared by a selective laser melting technique	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 26069 ~ 26077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ra04193h	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasuya Shin, Kato-Kogoe Nahoko, Omori Michi, Yamamoto Kayoko, Taguchi Shogo, Fujita Hiroshi, Imagawa Naoko, Sunano Akihiro, Inoue Kazuya, Ito Yuichi, Hirata Azumi, Ueno Takaaki, Moy Peter K.	4. 巻 27
2. 論文標題 New Bone Formation Process Using Bio-Oss and Collagen Membrane for Rat Calvarial Bone Defect	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Implant Dentistry	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/id.0000000000000738	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inui Shihoko, Yamamoto Kayoko, Kato-Kogoe Nahoko, Nakajima Yoichiro, Inoue Kazuya, Nakano Hiroyuki, Yamaguchi Seiji, Hirata Azumi, Kondo Yoichi, Ueno Takaaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Biological Safety of Mixed Acid Heat Treatment in SLM (Selective Laser Melting Technique) Titanium Mesh	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Oral Tissue Engineering	6. 最初と最後の頁 27~31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 1.Yamamoto K, Kato-Kogoe N, Imagawa N, Inoue K, Nakajima Y, Nakano H, Matthew I, Ueno T
2. 発表標題 Evaluation of titanium mesh sheet prepared by selective laser melting technique for alveolar ridge augmentation: clinical case reports.
3. 学会等名 The 25th European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto K
2. 発表標題 Good oral health is important: the reality of dental care in Canada.
3. 学会等名 The 1st Annual Meeting of the International Society of Oral Care
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ogura A, Yamaguchi S, Yamamoto K, Inoue K, Nakajima Y, Nakano H, Ueno T
2. 発表標題 Apatite formation of blast and acid etched commercial dental Ti implant induced by heat treatment: effect of kinds of blast particles on apatite formation
3. 学会等名 11th World Biomaterials Congress
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大森実知, 小越菜保子, 福居希, 越智文子, 山本佳代子, 寺井陽彦, 早瀬友克, 田野智之, 宇根秀則, 植野高章
2. 発表標題 造血器腫瘍患者の化学療法によるOral Microbiomeの変化に関するメタゲノム解析
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本佳輔, 井上和也, 中島世市郎, 山本佳代子, 今川尚子, 田口尚吾, 諏訪吉史, 植野高章
2. 発表標題 埋入部位がインプラント安定指数(ISQ値)に及ぼす影響
3. 学会等名 第50回日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamamoto K, Palma-Dibb RG, Ueno T, Manso AP, Carvalho RM
2. 発表標題 Mechanical properties of chemical treated titanium-enriched glass ionomer cement
3. 学会等名 The 98th International Association for Dental Research General Session (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木慶, 中野旬之, 井上和也, 山本佳代子, 溝渕祥, 植野高章
2. 発表標題 下顎骨CTデータから取得したパラメータの性識別判定への有効性の検証
3. 学会等名 第64回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本佳輔, 井上和也, 中島世市郎, 山本佳代子, 今川尚子, 植野高章
2. 発表標題 歯科インプラント安定指数(ISQ値)変化に影響を与える要素の検討
3. 学会等名 第49回日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamamoto K, Palma-Dibb RG, Ueno T, Manso AP, Carvalho RM
2. 発表標題 Mechanical properties of titanium-enriched glass ionomer cement
3. 学会等名 The 97th International Association for Dental Research General Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ochi Ayako, Kato-Kogoe Nahoko, Yamamoto Kayoko, Inoue Kazuya, Inui Shihoko, Ueno Takaaki
2. 発表標題 Clinical Evaluation of Titanium Mesh Prepared Using Selective Laser Melting Technique (Additive Manufacturing) for Alveolar Ridge Augmentation
3. 学会等名 24th European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Ochi Ayako, Kato-Kogoe Nahoko, Yamamoto Kayoko, Inoue Kazuya, Inui Shihoko, Ueno Takaaki
2. 発表標題	Bone Augmentation Performed with SLM Titanium Mesh: A Case Report
3. 学会等名	24th European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Inui Shihoko, Kato-Kogoe Nahoko, Yamamoto Kayoko, Inoue Kazuya, Ueno Takaaki, Ochi Ayako
2. 発表標題	iological Safety of SLM Titanium Mesh
3. 学会等名	24th European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	松本佳輔、中野旬之、中島世市郎、井上和也、小越菜保子、山本佳代子、越智文子、今川尚子、植野高章
2. 発表標題	積層造形チタン人口骨を用いた骨形成過程の観察
3. 学会等名	第22回公益社団法人日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	越智文子、小越菜保子、山本佳代子、井上和也、乾志帆子、植野高章
2. 発表標題	選択的レーザー溶融技術 (Selective Laser Melting = SLM法) を用いて作製したチタンメッシュの臨床使用経験
3. 学会等名	第22回公益社団法人日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会
4. 発表年	2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------