

平成23年 5月20日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592200

研究課題名(和文)

新規コーティング材による歯科チタンインプラント骨結合能の三次元解析

研究課題名(英文)

Three-dimensional analysis of dental titanium implant coated by a new biomaterial

研究代表者

高木 慎 (TAKAGI SHIN)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：40116471

研究成果の概要(和文)：

歯科インプラントの欠点である生体骨との持続的接着性といった問題点を解決するため、我々はCaTiO₃-Cという全く新しい複合物を開発した。本研究では新規コーティング材をインプラントコーティングし、骨結合能を検討した。培養実験から本材料が骨芽細胞へ優れた細胞増殖能、細胞分化能を与えることを示し、また、動物実験から本材料により長期的な骨結合能が得られることを明らかにした。以上の結果から、CaTiO₃-Cが新規インプラントコーティング材として有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：

In this study, we analyzed the effect of CaTiO₃-C coating material in vitro and in vivo. Cells cultured on CaTiO₃-C coated Ti plates showed good cellular proliferation and osteoblastic differentiation. Furthermore, CaTiO₃-C coated implant showed satisfying bone attachment. These results suggest that CaTiO₃-C plays a dominant effect on tissue response, and could be considered as a useful biomaterial for dental implants.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：口腔外科学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：チタン酸カルシウム、コーティング材、インプラント、歯科材料、骨結合

1. 研究開始当初の背景

医療材料の開発は、高齢化社会、疾患・事故等の再生医療に於いて根幹を成している。

医療材料に於いて利用されている金属材料は、

その加工性、生体親和性の条件で、チタン、チタン合金、ステンレススチール等である。これらを骨内に植立した場合、初期には骨結合をもたらすが、骨改造現象(吸収と形成)

により長期経過するとその維持力は次第に低下する。すなわち、生体骨との持続的接着性（生体活性）が問題となる。

生体骨との持続的接着性といった問題点を解決するため、CaTiO₃-Cという全く新しい複合物をインプラントコーティングし、各種インプラントの骨結合能実験をする着想に至った。

歯科インプラントは純チタン（Ti）の単独よりも、インプラント体表面にプラズマ溶射方法（2万℃）によるHAコーティングすることが骨結合を最も強固にすることから臨床応用されている。しかし、コーティングしたHA層が厚いため（30-50μm）、溶解・剥離・亀裂を生じ、チタン界面が露出し、骨結合が低下、脆弱化することが指摘されている。そこで接着材としてインプラント界面（TiO₂）にイオン結合する合成チタン酸カルシウム、ペロブスカイト（CaTiO₃）が接着材として利用することが研究され始めた。（請川、1992）

（Zhou. P and AKAO, 1997）（石垣ら2000、2003 福原2005）

我々はインプラント（チタン）界面に熱分解法、ディッピング法により、500-650℃焼結により、膜状のチタン酸カルシウム-非晶質炭素複合物（CaTiO₃-C）という複合物を開発した。この複合物は構造モデルとして、非晶質のカーボン（C）を含むことから、従来の製法（乾式法）である、炭酸カルシウム（CaCO₃）と二酸化チタン（TiO₂）の混合粉末を1200℃で加熱して作る合成チタン酸カルシウム

（CaTiO₃）と異なる複合物のコーティング材である。

2. 研究の目的

歯科インプラントでは骨結合を最も強固にすることからチタンにHAコーティングを施し

た材料が臨床応用されている。しかし、従来技術ではコーティング層が厚く剥離、亀裂を生じやすく耐用年数が短い欠点があった。生体骨との持続的接着性といった問題点を解決するため、我々はCaTiO₃-Cという全く新しい複合物を開発した。本研究では新規コーティング材をインプラントコーティングし、その骨結合能を検討する。

3. 研究の方法

(1) 培養実験

チタン（Ti）プレート上にCaTiO₃-CコーティングおよびHAコーティングを行い、その基本的性質について検討した。

我々が新規に開発した改良型熱分解法にてTiプレートへのコーティングを行った。コーティングプレートの物性試験は、走査型電子顕微鏡にて表面形態の観察、また、表面粗さはカラー3Dレーザー顕微鏡を用いて測定した。コーティング層の確認として、X線回折により、結晶構造を確認した。マウス骨芽細胞培養株（MC3T3-E1）を用いて骨芽細胞分化能実験を行った。細胞形態は、CaTiO₃-C、HAコーティング、Ti、プラスチックプレート上に細胞を播種し、1週後の細胞形態を走査型電子顕微鏡にて観察した。細胞接着性については、1、3、24時間後、MTSアッセイにて評価し、細胞増殖能については、1、3、7日にMTSアッセイにて評価した。また、細胞分化については、培養3、7、14、21日にALP活性測定によって評価を行った。

(2) 動物実験

直径1mmのチタンpin上にCaTiO₃-C及びHAコーティングを行った。各コーティングチタンpin及び非コーティングチタンpinをラット（Wistar系雄性、8週齢）脛骨へ埋入、3日、1週、2週、4週、8週間後、組織を摘出し、

通法に従いHE標本を作製、光学顕微鏡において観察した。

4. 研究成果

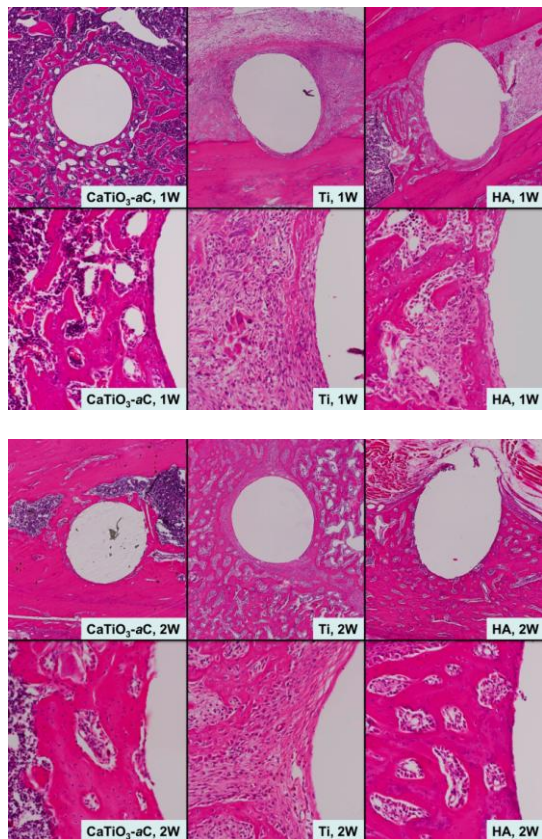
(1) 培養実験

細胞接着試験から、CaTiO₃-C コーティングは、HA コーティングより高い接着能を示した。細胞増殖実験の結果からプラスチック>Ti>CaTiO₃-C>HA コーティングの順で細胞増殖の減少が示された。Ti と CaTiO₃-C コーティングでは、高い ALP 活性を示した。

以上の結果より、新規生体材料 CaTiO₃-C は、今まで用いられてきた HA より細胞増殖能、細胞接着能、細胞分化能において優れた材料であると考えられた。

(2) 動物実験

チタン pin を用いた動物（ラット）実験により新規コーティング材の骨形成能の検討を行った。



CaTiO₃-C 及び HA コーティング群では非コーティング群と比べ埋入 1 週から多量の骨形成を認めた。また、CaTiO₃-C コーティング群では埋入 1 週から、HA コーティング群では埋入 2 週において線維性被膜を介さない骨との直接的な結合を示した。4 週および 8 週では、CaTiO₃-C コーティング群は HA コーティング群と同程度の骨形成能を示した。また、埋入 3 日後においては CaTiO₃-C 群と HA 群との間に有意な差は認められなかった。これらの結果から、CaTiO₃-C は長期的な骨結合能を有し、新規インプラントコーティング材として有用であると考えられた。

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 6 件)

①Rodriguez AP, Inoue M, Tanaka T, Miyake M, Sfer AM, Kishimoto E, Tsujigiwa H, Rivera RS, Nagatsuka H. Effect of CaTiO₃(3)-CaCO₃ prepared by alkoxide method on cell response. J Biomed Mater Res A. 査読有, 93(1), 2010, 297-303

②Inoue M, Rodriguez AP, Takagi T, Katase N, Kubota M, Nagai N, Nagatsuka H, Inoue M, Nagaoka N, Takagi S, Suzuki K. Effect of a new titanium coating material (CaTiO₃-aC) prepared by thermal decomposition method on osteoblastic cell response. J Biomater Appl. 査読有, 24(7), 2010, 657-72

③Okauchi-Yabuuchi M, Tamamura R, Nagaoka N, Takagi S, Kishimoto E, Takagi T, Rodriguez A, Inoue M, Nagatsuka H, Akao M, Nagai N. Chemical Analysis of a Novel Coating Material, CaTiO₃-aC. Journal of Hard Tissue Biology. 査読有, 17(3), 2008,

115-120

[学会発表] (計6件)

①平田泰久、新規コーティング材 CaTiO₃-aC の細胞生物学的・組織学的検討、第19回硬組織再生生物学会総会・学術大会、平成22年9月4日、岡山

②玉村 亮、新規コーティング材 CaTiO₃-aC の組織学的検討、第18回硬組織再生生物学会総会・学術大会、平成21年9月5日、札幌

③松田寛之、新規生体材料(チタン酸カルシウム-非晶質炭素複合物 CaTiO₃-aC) の細胞学的検討、第17回硬組織再生生物学会総会・学術大会、平成20年8月30日、徳島

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 慎 (TAKAGI SHIN)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：40116471

(2) 研究分担者

永井 教之 (NAGAI NORIYUKI)

岡山大学・名誉教授

研究者番号：90085770

長塚 仁 (NAGATSUKA HITOSHI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70237535

水川 展吉 (MIZUKAWA NOBUYOSHI)

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：00263608

玉村 亮 (TAMAMURA RYOU)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：00403494

岸本 悦央 (KISHIMOTO ETSUO)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：20091316