

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592258

研究課題名(和文)：歯肉貫通部の防御機能を向上させる新たなデンタルインプラント表面の構築

研究課題名(英文)：The new implant surface which plays defensive function to bacteria at gingival penetration part.

研究代表者：

富塚 健 (TOMIZUKA KEN)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：80251297

研究成果の概要(和文)：

様々な医療用デバイスの表面にコーティングされ、用いられているMPCポリマーの特徴は極めて高い生体適合性である。近年、歯科臨床で広く用いられるようになってきたインプラントにこのポリマーをコーティングすることによってインプラントの周囲の組織の反応の様子を観察した。まず手始めにインプラントを臨床で使う際に部分的に骨が結合しないようにさせるために必要なポリマーの種類、濃度を検討した。

研究成果の概要(英文)：

The feature of MPC Polymer that is coated to the surface of the device for various medical treatments, and used is an extremely high biocompatibility. The purpose of this study is to investigate the surrounding tissue of the implants which was coated by MPC polymer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴理工系歯学

キーワード：歯科インプラント

## 1. 研究開始当初の背景

失われた咀嚼機能や審美性を回復する手段としてのデンタルインプラント治療は、近年になって症例数が飛躍的に増加してきており、この背景の一つには骨移植術、GBR、骨延長法、骨補填材、サイトカインなどを応用した骨造成法が適用されるようになってきたことが挙げられる。また、インプラン

ト体の表面性状の改良や埋入後のインプラント体への荷重をコントロールすることによって、症例によっては1回法による埋入や埋入後早期に上部構造を装着して、咬合機能を付与することが可能になってきている。

このような osseointegration をより早期

に、確実に獲得する方法が確立されることはデンタルインプラントの臨床成績の安定に大きく寄与するものである。しかし、たとえ osseointegration が獲得されていても、あくまで異物であるインプラント体が上皮を貫通するという環境はデンタルインプラント治療では避けられない。したがって、この歯肉貫通部においてプラークの沈着を抑制し、いかにインプラント体周囲に炎症を起こさせないかは長期にわたりデンタルインプラントを機能させるための重要なポイントの一つである。特に2回法インプラントでは、アバットメントとフィクスチャー接合部に介在する微小間隙はインプラント周囲の炎症の惹起しやすくし、また、2次手術時にいわゆるヒーリングキャップ上やインプラント体の頂部に形成された骨を除去することによって一時的に局所の骨吸収が生じ、歯肉上皮のdown growth が引き起こされやすい。その結果、よりプラーク沈着の生じやすい状況を招き、場合によっては審美性が損なわれてしまうことも临床上問題である。

最近、組織工学的手法を用いた再生医療が注目され、研究が進められているが、この中で 高い生体適合性を有する合成高分子材料が開発され人工臓器や医療用デバイス、バイオサイエンス用デバイスとして用いられるようになってきている。これらの中でもMPCポリマーは生体膜リン脂質類似の表面構造を有し、タンパク質や細胞などの生体成分の吸着や構造変化を起こしにくい生体適合性ポリマーである(Ishihara K, T Ueda and N Nakabayashi: Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membranes. Polym J 22(5) 355-360 1990、次頁の図を参照)。医療分野への応用ではMPCポリマーによる表面処理をすることにより医療用デバイスの生体適合性・血液適合

性を飛躍的に改善できることが明らかにされている。

MPCとは 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine の略称であって、そのポリマー(以下、MPCポリマー)は生体適合性ポリマーバイオマテリアルを創製する中で生み出された物質であり、我が国のオリジナルなポリマーバイオマテリアルである。なお、既に、MPCポリマー処理した医用材料(カテーテル、ステント、人工肺)は厚生労働省や米国食品薬品許可局(FDA)の認可を受け、臨床応用されている。

## 2. 研究の目的

MPCポリマー(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)は生体膜リン脂質類似の表面構造を有し、タンパク質や細胞などの生体成分の吸着や構造変化を起こしにくい生体適合性ポリマーである。今回我々はこのMPCポリマーに着目し、これをインプラント体の表面に適用することにより、インプラント周囲、特に歯肉貫通部付近においてその細胞接着抑制効果を基盤に組織のリモデリングを理想的に促し、かつプラークの付着を抑制する効果がどの程度発揮されるかについて検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

リン脂質極性基を有する MPC (2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)を成分とするポリマー(以下 MPC ポリマー、とする)を材料の表面にコーティングすることにより細胞やタンパク質の接着、吸着を抑制する効果が発揮されることが明らかになっている。これによって、医療用デバイスの生体適合性、血液適合性を飛躍的に改善させることが可能である。インプラント体への細胞接着性を制御して、より長期にかつ確実にインプラントを生体内で機能させる

ことを目的として、MPC ポリマーのインプラント体への応用の可能性を検討する。まずチタン表面への細胞接着を阻害するために必要な最低の MPC ポリマーの種類、濃度の検討を行った。まず、マウス未分化間葉系幹細胞株 C3H10T1/2 にレトロウイルスベクターを用いて GFP 遺伝子を導入し、安定して GFP 蛍光を発現する細胞株を作成した。この細胞を 6 well plate に播種し、(  $10^5$  cells/well ) 1 日後に種々の MPC ポリマー共重合体( PMB、PMD、PMS ) をコーティングしたチタンプレートおよび未処理のチタンプレートを細胞上に置き、チタン表面への細胞接着の状態を 1 日から 14 日間経時的に観察した。

#### 4 . 研究成果

チタン表面への細胞接着の状態を

1 日から 14 日間経時的に観察した結果、PMB、PMS は同等に細胞接着を阻害すること、PMD は細胞接着の阻害効果が低いことが判明した。ただし、チタンプレートの表面の研磨状態などにより、細胞が接着する様子も観察されたため、既に製品として販売されているインプラント体の素材と同じチタン合金のプレートを用いることとし、ポリマーは PMB を採用して同様の実験を行った。その結果、チタン合金への細胞接着阻害効果が認められた。

#### 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 7 件 )

Takano R, Stegaroiu R, Nagasawa M, Uoshima K: Towards the establishment of a 3-D finite element model to investigate stress distribution around an

implant under excessive load in a rat model: optimal implant location and dimensions. *Revista Romana de Stomatologie (Ro J Stomatol)* 57(1): 62-66, 2011. ( 査読有 )

Akiba Y., Tomizuka K., Kaku M., Kawasaki M., Nagasawa M., Takano R., Uoshima K.: Analysis of patients visiting Niigata Medical and Dental Hospital with chief complaints of dental metal allergy and/or dental focal infection in the previous 8 years. *The Indonesian Journal of Dental Research* 1(2) in press, 2011 ( 査読有 )

Moro T., Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga KI, Nakamura K, Kawaguchi H: Surface grafting of biocompatible phospholipid polymer MPC provides wear resistance of tibial polyethylene insert in artificial knee joints. *Osteoarthritis Cartilage* 18; 1174-82, 2010. ( 査読有 )

Kyomoto K, Moro T., Iwasaki Y, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Lubricity and stability of poly(2-methacryloyloxyethyl

phosphorylcholine) polymer layer on Co-Cr-Mo surface for hemi-arthroplasty to prevent degeneration of articular cartilage. *Biomaterials* 31: 658-68, 2010. ( 査読有 )

Kyomoto M, Moro T., Takatori Y., Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K: Self-initiated surface grafting with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on poly(ether-ether-ketone).

*Biomaterials* 31: 1017-24, 2010. ( 査読有 )

Kyomoto M, Moro T., Iwasaki Y, Miyaji F,

Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Superlubricious surface mimicking articular cartilage by grafting poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on orthopaedic metal bearings. J Biomed Mater Res A 91: 730-41, 2009. (査読有)

Moro T, Kawaguchi H, Ishihara K, Kyomoto M, Karita T, Ito H, Nakamura K, Takatori Y: Wear resistance of artificial hip joints with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafted polyethylene: Comparisons with the effect of polyethylene cross-linking and ceramic femoral heads. Biomaterials 30: 2995-3001, 2009. (査読有)

〔学会発表〕(計 8 件)

川崎真依子, 吉田恵子, 加来賢, 長澤麻沙子, 藤井規孝, ロサレス・マルセロ・, アルアミン・ピヤン, マムヌル・ラシッド, 魚島勝美: 咀嚼能率検査と QOL アンケートによる固定性インプラント義歯と可撤性部分床義歯の比較, 第 119 回日本歯科補綴学会学術大会, 東京, 2010 年 6 月 12 日, 日本補綴学会雑誌 119(2):196 頁, 2010

長澤麻沙子, 高野遼平, 吉田恵子, 川崎真依子, 前田健康, 魚島勝美: ラット咬合モデルを用いた咬合力に対するインプラント周囲骨変化の組織学的観察, 第 119 回日本歯科補綴学会学術大会, 東京, 2010 年 6 月 12 日, 日本補綴学会雑誌 119(2):106 頁, 2010

長澤麻沙子, 高野遼平, Bhuiyan Md Al-amin, Mamunur Md Rashid, 前田健康, 魚島勝美: 荷重インプラント周囲骨の組織学的変化. 平成 22 年度新潟歯学会第一回例会, 新潟, 2010 年 7

月 10 日, 平成 22 年度新潟歯学会第一回例会抄録集:10 頁,2010

Nagasawa M., Yoshida K., Takano R., Maeda T., Uoshima K.: The Risk of Early and Over Loading of the Implants. IADR/AADR 88th General Session, Barcelona, SPAIN, J. Dent. Res 89(B);S0975, 2010.7.15

Rosales J.M., Kaku M., Akiba Y., Kawasaki M. Nagasawa M., Uoshima K.: Mineralization Ability of Periosteum Derived Cells. IADR/AADR 88th General Session, Barcelona, SPAIN, J. Dent. Res 89(B);1732, 2010.7.15

高野遼平, 長澤麻沙子, Stegaroiu Roxana, 魚島勝美: 3 次元有限要素法によるシミュレーションと実際の骨改造との相関性検証を目的としたモデル構築. 第 40 回日本口腔インプラント学会学術大会, 札幌, 2010 年 9 月 17-19 日, 第 40 回日本口腔インプラント学会学術大会プログラム・抄録集, 290 頁, 2010.

Kawasaki M, Kaku M, Rosales M, Nozawa M, Uoshima K.: Mechanical Loading Induces the MMP-13 induction at Epithelial Rests of Malassez. International Joint Symposium on Oral Science, Bali, INDONESIA, 2010 年 12 月 17 日

Nagasawa M., Uoshima K., Maeda T.: Histological Investigation on the Bone Surrounding Dental Implant upon Occlusal Load Using a Novel Rat Model. International Joint Symposium on Oral Science, Bali, INDONESIA, 2010 年 12 月 17 日

〔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 該当なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

富塚 健 (TOMIZUKA KEN)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号:80251297

### (2) 研究分担者

茂呂 徹 (MORO TORU)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号:20302698

魚島 勝美 (UOSHIMA KATSUMI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号:50213400