

令和 6 年 9 月 26 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10050

研究課題名（和文）表面電荷制御された生体活性型インプラントの臨床応用に向けた基礎的研究

研究課題名（英文）Fundamental research on surface charge-controlled bioactive implants for clinical application

研究代表者

上野 剛史（Ueno, Takeshi）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：30359674

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：インプラント表面と細胞の関係において、表面電荷が重要なファクターであるという考え方は従来よりあったものの、これを制御することは困難であり、関連する研究も少ない。本研究では、チタンインプラントの表面電荷を実験的に制御し、細胞接着タンパクや骨芽細胞との親和性を評価した。表面電荷の制御には、チタン表面にリチウムイオンの取り込みを試みた。その結果、チタン表面の電荷が正方向に変位したことが確認され、細胞接着タンパク量や骨芽細胞の接着数がリチウム処理したチタン表面で増加した。この結果は、表面電荷の制御がインプラントの生体親和性に大きく寄与することを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

チタンは元々生体親和性の高い材料であることが知られているが、実際の骨-チタン接触率は、長期の治癒時間を待っても30-60%程度であることが報告されており、この生体の反応に幅があることについての要因を提示した研究は少ない。本研究はまずチタンの生体親和性を向上させる新しい方法を提案した。本研究の方法は、従来からある技術を応用したものであり、その有用性は高いと考えられる。得られた結果は、インプラント表面の性能を、現状よりも向上させられる可能性があることを示唆しており、今後他の物理化学的因子を検討することで、表面処理方法の最適化への発展に寄与できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Promoting osseointegration is an essential step in improving implant success rates. The incorporation of lithium ion into a titanium surface has been reported to change its surface charge, thereby enhancing its biocompatibility. In this study, we applied anodization as a novel approach to immobilize Li on a titanium surface and evaluated the changes in its surface characteristics. The objective of this study was to determine the effect of Li treatment of titanium on typical proteins in terms of their adsorption level, as well as on the attachment of osteoblasts cells. The adsorption level of extracellular matrix protein was enhanced on the Li-treated surface. The number of attached cells also increased. This study suggests that anodization could be an effective method to immobilize lithium ions on a titanium surface and that modifying the surface charge characteristics enables a direct protein-to-material interaction with enhanced biological adhesion.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：チタン インプラント 骨芽細胞 表面電荷 リチウムイオン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨結合の促進は、インプラントの成功率向上において不可欠な要素である。リチウムは骨芽細胞におけるアルカリ性ホスファターゼ活性や骨形成遺伝子発現を促進することが報告されており、近年注目されている。本研究の先行研究として、チタン表面へのリチウムイオンの修飾は、その表面電位を正方向に変化させ、細胞接着タンパクや細胞膜がマイナス電荷をもつことから、電気的な相互作用により、それらの吸着および接着を向上させることを報告した。しかしこの方法は、リチウムイオン溶液を単純にチタンに浸漬するものであり、組織液中ではイオンが早期に流れてしまい、安定した生体効果を得られない可能性が推測される。そこで本研究では、より安定したリチウムイオンの導入のため、陽極酸化処理によりチタン表面に固定化し、表面特性の変化を評価することとした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、チタンのリチウム処理が、アルブミン、ラミニン、フィブロネクチンなどの典型的な細胞外タンパク質の吸着レベルおよび骨芽細胞の接着に与える影響を明らかにすることである。

3. 研究の方法

チタンサンプルとして直径 19mm のディスクディスクを用い、これを 66wt% の硫酸により 120 °C で酸エッチングした。リチウム処理は、チタンディスクを陽極とし、白金バーを対極として、両方の電極を 1M 塩化リチウム溶液中の電気化学セルに取り付けて行った。電圧は 1、3、および 9V を一定にし、5 分間かけて処理を行った。

4. 研究成果

走査型電子顕微鏡(SEM)および共焦点レーザースキャン顕微鏡(CLSM)の観察から、サンプル間で表面形態に明らかな差異は認められなかった。一方、表面ゼータポテンシャル電位を測定したところ、3V のサンプルで、生理的 pH 7.4 において、対照群よりも表面電位が正方向にシフトしたことが確認された。興味深いことに、3V の表面上において、タンパク質の吸着レベルが有意に向上した。リチウム処理された表面上の接着細胞数も増加し、骨芽細胞における細胞骨格の伸展も顕著に認められ、さらに代表的な細胞接着タンパクであるビンキュリンの局在が 3V の表面上でより多く観察された。リチウムの最適な濃度や電圧に関するさらなる調査が必要であるが、本研究は陽極酸化処理がチタン表面にリチウムイオンを固定化する有効な手法であり、表面電荷特性の変化が、タンパク-材料間の直接的な相互作用を生じさせ、生物学的な付着を向上させる可能性を示唆した。

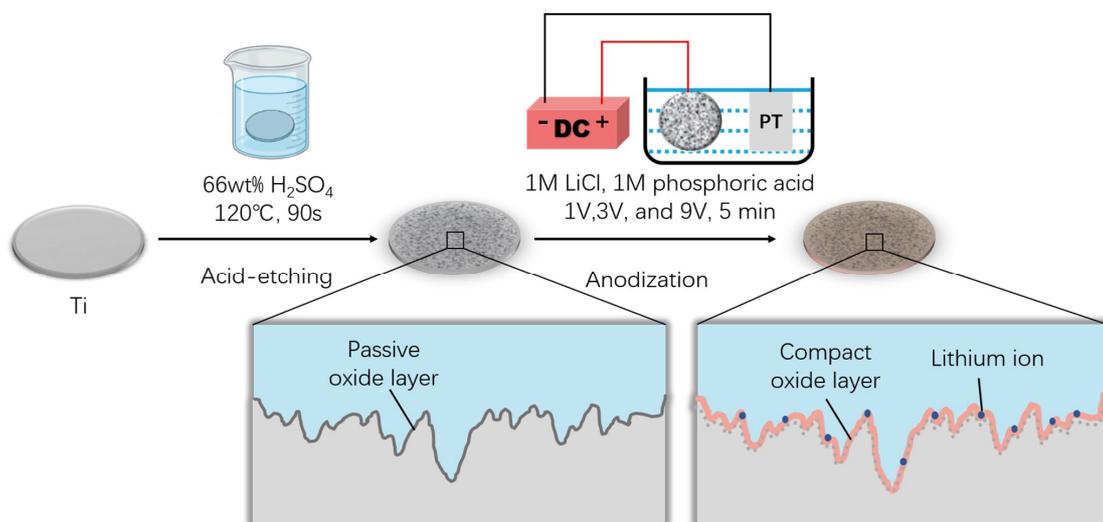


図 1 . 実験方法の模式図

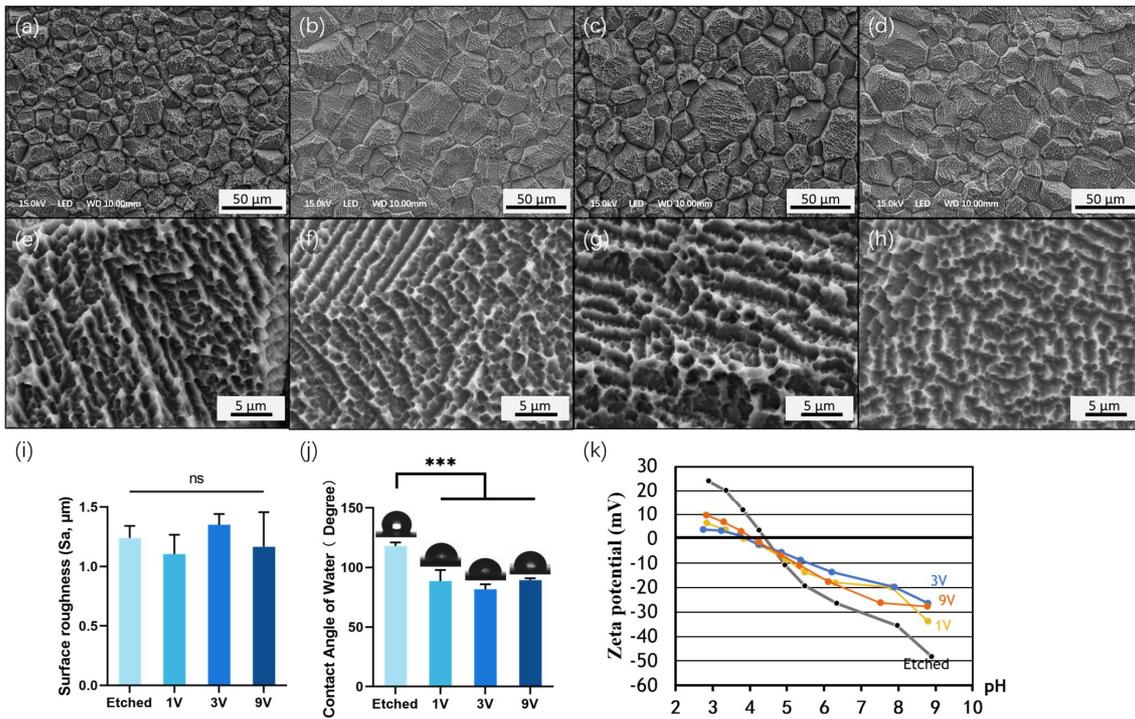


図2 . SEM による表面観察と親水性の変化および表面電荷の測定結果

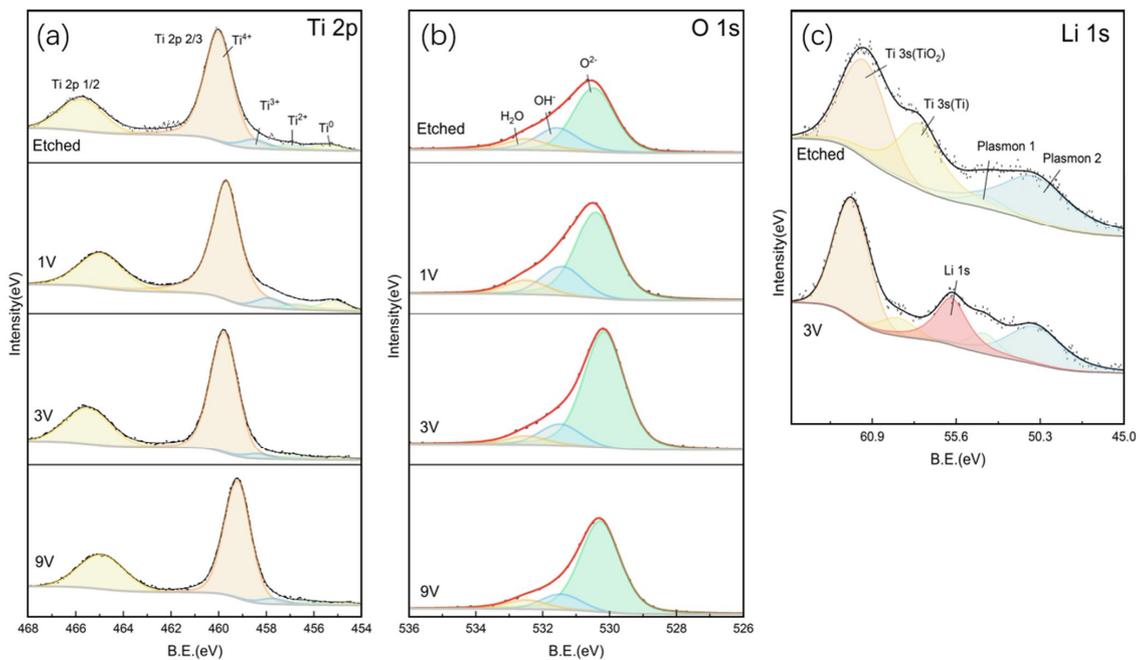


図3 . XPS による表面元素解析結果

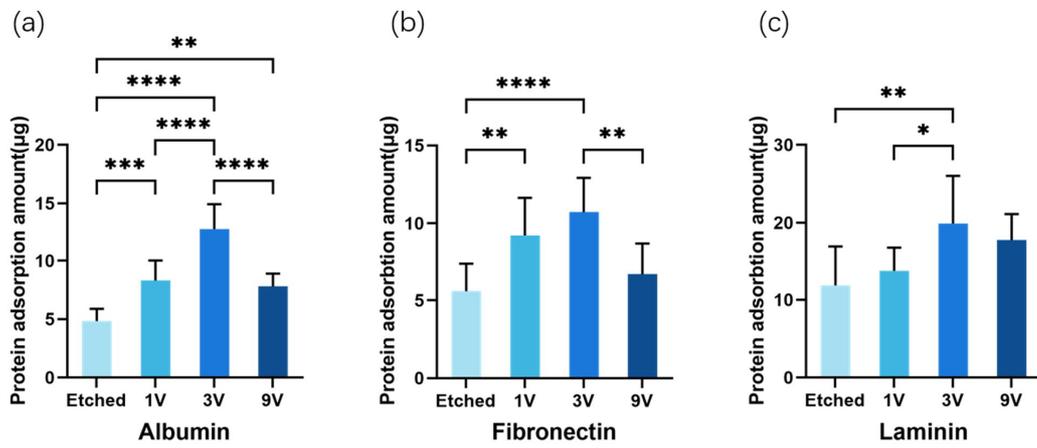


図4．生体タンパクの吸着量の結果

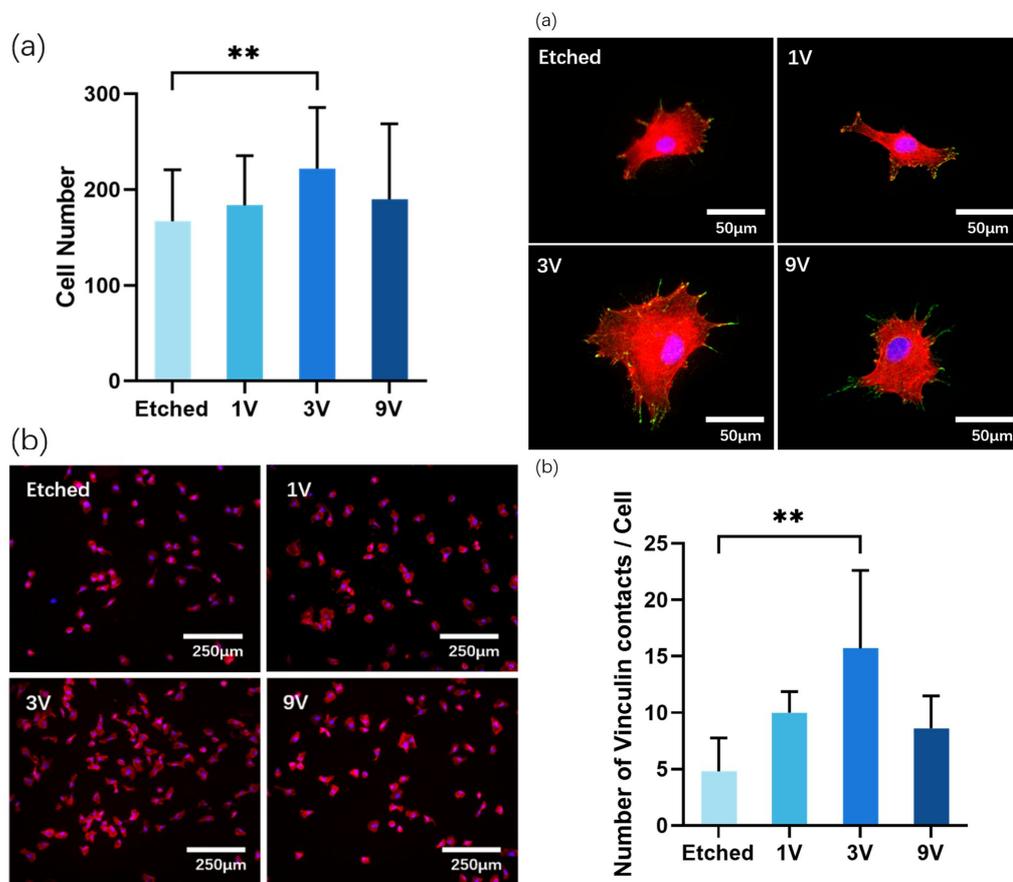


図5．接着細胞数および細胞接着タンパク（ピンキュリン）量の結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 1件）

1. 著者名 Wu Huaze, Ueno Takeshi, Nozaki Kosuke, Xu Huichuan, Nakano Yuki, Chen Peng, Wakabayashi Noriyuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Lithium-Modified TiO ₂ Surface by Anodization for Enhanced Protein Adsorption and Cell Adhesion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 55232 ~ 55243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.3c06749	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 Zhao Qian, Ueno Takeshi, Wakabayashi Noriyuki	4. 巻 59
2. 論文標題 A review in titanium-zirconium binary alloy for use in dental implants: Is there an ideal Ti-Zr composing ratio?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Dental Science Review	6. 最初と最後の頁 28 ~ 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdsr.2023.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Zhao Qian, Ueno Takeshi, Chen Peng, Nozaki Kosuke, Tan Tianbo, Hanawa Takao, Wakabayashi Noriyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Fabrication of micro-/submicro-/nanostructured surfaces on Ti-Zr alloy by varying H ₂ SO ₄ /H ₂ O ₂ treatment conditions and investigations of fundamental properties of a typical surface	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surfaces and Interfaces	6. 最初と最後の頁 102390 ~ 102390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.surfin.2022.102390	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 TAN Tianbo, ZHAO Qian, KUWAE Hiroyuki, UENO Takeshi, CHEN Peng, TSUTSUMI Yusuke, MIZUNO Jun, HANAWA Takao, WAKABAYASHI Noriyuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Surface properties and biocompatibility of sandblasted and acid-etched titanium-zirconium binary alloys with various compositions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 266 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2021-210	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 Ikeda Takayuki, Ueno Takeshi, Saruta Juri, Hirota Makoto, Park Wonhee, Ogawa Takahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Ultraviolet Treatment of Titanium to Enhance Adhesion and Retention of Oral Mucosa Connective Tissue and Fibroblasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12396 ~ 12396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222212396	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Wu Huaze, Ueno Takeshi, Xu Huichuan, Nozaki Kosuke, Wkabayashi Noriyuki
2. 発表標題 Lithium-immobilized titanium surface by anodization with enhanced biological activity
3. 学会等名 The 2023 AADOCR/CADR Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Xu Huichuan, Ueno Takeshi, Wu Huaze, Nozaki Kosuke, Wkabayashi Noriyuki
2. 発表標題 Modified-Glutathione coating immobilized on titanium surface enhances its biocompatibility
3. 学会等名 The 2023 AADOCR/CADR Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 趙 茜, 上野 剛史, 若林 則幸
2. 発表標題 H2SO4/H2O2処理によるTi-Zr合金のマイクロ/サブマイクロ/ナノ表面の作製
3. 学会等名 日本補綴学歯科学会東京支部会
4. 発表年 2021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
---------	---------