

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K17153

研究課題名（和文）Zr金属ガラスを用いた新素材歯科矯正用アンカースクリューの開発

研究課題名（英文）Mechanical properties and biocompatibility of a novel miniscrew made of Zr70Ni16Cu6Al8 bulk metallic glass for orthodontic anchorage

研究代表者

佐々木 周太郎（Sasaki, Shutaro）

東北大学・歯学研究科・非常勤講師

研究者番号：90828576

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：補助事業期間中の研究実施計画に基づき、以下の項目を行った。(1)ビーグル犬顎骨内における安定性の評価(埋入トルク値、撤去トルク値、動揺度の測定およびスクリューの歯根との近接、脱落率、荷重の有無との間の関係性の評価)、(2)血中含有元素の計測(生体毒性の評価)、(3)組織学的評価(骨形態計測による評価)、(4)走査型電子顕微鏡(SEM)による実験前後のスクリューの表面構造の評価、(5)引張り試験、ねじり曲げ試験による機械的特性の評価、以上の研究結果をもとに研究論文を作製、Scientific reportsに投稿した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨の再生医療分野においては、生体金属材料の実用化はチタンの他にはなく、臨床上の問題点も存在する。そのため、より材料と骨組織の境界面で親和性が高く結合し、組成金属イオンが溶出せず、骨に近い弾性率を有した新たな生体金属材料の開発が期待されていた。本研究は、新規組成のスクリューを開発して、安全性有効性の高い医療機器を目指すという、非常に独自性の高い取り組みであった。また、開発した金属ガラススクリューは、サイズが小さくても矯正力などの荷重に対する機能を果たすことができ、歯科矯正用アンカースクリューを現在よりも小型化して、歯根に安全で有効性の高いデザインにすることが可能であると証明された。

研究成果の概要（英文）：Based on the research implementation plan during the subsidized project period, the following items were carried out.(1) Evaluation of stability within the jawbone of beagle dogs (measurement of insertion torque value, removal torque value, degree of mobility, and evaluation of the relationship between the proximity of the screw to the tooth root, dropout rate, and presence or absence of load), (2) Measurement of elements contained in blood (evaluation of biotoxicity), (3) Histological evaluation (evaluation by bone morphometric measurement), (4) Evaluation of screw surface structure before and after experiment by scanning electron microscope (SEM), (5) Evaluation of mechanical properties by tensile test and torsional bending test. Based on the above research results, a research paper was prepared and submitted to Scientific reports.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：歯科矯正用アンカースクリュー 骨形成 機械的特性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

歯科矯正用アンカースクリューには、埋入の際に隣在歯歯根の損傷を起こす危険性、スクリュー破折などの強度の問題、矯正治療中の動揺や脱落などの問題がある。これらの問題点を改善するには、歯科矯正用アンカースクリューの太さを減じること、高い強度を有すること、骨組織とのオッセオインテグレーションが高いことなどが必要である。しかしながら、歯科矯正用アンカースクリューをはじめ、金属製生体材料のサイズを減ずると、強度が低下し、破折や変形の原因となってしまうことや、骨組織との接触面積が減少し、金属製生体材料の動揺や脱落が増加することなどにより、骨内安定性が低下するといった問題が生じる。

臨床の場においてはチタン合金製の生体材料が広く用いられており、主な組成としては Ti-6Al-4V 合金が用いられている。矯正歯科治療においてもチタン合金製の歯科矯正用アンカースクリューが広く使用されている。しかし、この Ti-6Al-4V 合金の弾性係数は 100-130 GPa 程であり、海綿骨の弾性係数(< 3 GPa)や緻密骨の弾性係数(12-17 GPa)に比べて大きく、弾性係数の差が金属製生体材料周囲の骨組織に応力遮蔽を生じ、この応力遮蔽が整形外科領域では、インプラント周囲の骨萎縮を招き、補正のための再手術が必要となり、歯科領域ではアンカースクリューの脱落する原因の 1 つであると考えられている(Mattia et al., EFORT Open Rev, 2018; Shi et al., PloS ONE, 2013)。

近年、金属ガラスが、物理的、機械的、化学的にも優れた性質を有することから新たな機能的生体材料としての可能性を秘め、注目されている。これらの金属ガラスのうち、Zr 基金属ガラスは高強度、高耐食性を有し、優れたガラス形成能をもつ材料だと言われている。さらに Zr 自体、生体親和性に優れた元素であり、多くのさまざまな組成の Zr 基金属ガラスが解析、開発されていることから、Zr 基金属ガラス製の医療用生体材料の開発に期待が寄せられている。また、Zr 基金属ガラス上の細胞特性に関する研究も進められており、優れた生体親和性を有することが報告されている。中でも  $Zr_{70}Ni_{16}Cu_6Al_8$  金属ガラスは弾性係数が 70 GPa と Ti-6Al-4V 合金の弾性係数(100-130GPa)に比べて小さいため、周囲骨組織との間に応力遮蔽を生じにくく、さらに、ジルコニウムの含有率を高くすることで、引張強さが 1500 MPa、ビッカース硬さは 395 kg/mm<sup>2</sup> と従来の金属ガラスに比べ高い圧縮強度を持つことが報告されている。このため、小さなサイズに加工しても十分な強度を有し、優れた生体親和性、骨組織に近似した弾性係数を有することから応力遮蔽を生じることなく、高いオッセオインテグレーションが得られると考えられる。

### 2. 研究の目的

新規の金属製生体材料である  $Zr_{70}Ni_{16}Cu_6Al_8$  金属ガラスを組成とした世界最小の歯科矯正用アンカースクリューのプロトタイプを作製し、ビーグル犬の顎骨内における安定性や機械的特性について、既存のチタン合金製歯科矯正用アンカースクリューと比較、検討することである。骨の再生医療分野においては、現在、生体金属材料の実用化はチタンの他にはなく、臨床上の問題点も存在する。そこでより一層、材料と骨組織の境界面で親和性が高く結合し、組成金属イオンが溶出せず、骨に近い弾性率を有した新たな生体金属材料の開発が期待されている。しかし、チタンにかわる生体金属材料の開発はこれまで世界的に例がない。本研究は、新規組成の Zr 系金属ガラススクリューを開発して、安全性有効性の高い医療機器を目指すという、医工学連携によって申請者らのみが成し遂げられる非常に独自性の高い取り組みである。また、申請者らが開発中の金属ガラススクリューは、サイズが小さくても矯正力などの荷重に対する機能を果たすことができると予測され、歯科矯正用アンカースクリューを現在よりも小型化して、歯根に安全で有効性の高いデザインにするという、独創的なアイデアが実現可能である。

### 3. 研究の方法

矯正歯科臨床で用いられている既承認品のチタン合金製歯科矯正用アンカースクリューにおける最小の直径は、1.2mm である。申請者は学位論文にて、直径 1.4mm の  $Zr_{70}Ni_{16}Cu_6Al_8$  金属ガラス製スクリューとチタン合金製スクリューのビーグル犬顎骨への埋入試験を行い、金属ガラス製スクリューがチタン合金製スクリューよりも高い骨組織内での安定性と新生骨形成能を示し、同程度の生体安全性を示すことを明らかにした。そこで本研究は、直径 1.2mm、1.1mm、1.0mm、0.9mm、0.7mm の  $Zr_{70}Ni_{16}Cu_6Al_8$  金属ガラス製歯科矯正用アンカースクリューのプロトタイプを作製し、ビーグル犬顎骨に埋入し、同形状、同サイズのチタン合金製スクリューと下記の項目について比較検討する。また、スクリューへの即時荷重の影響を評価するため、200g の即時荷重の有無による比較やスクリューの機械的特性試験も行ない、有効性・安全性を考慮した最小の形状を明らかにする。

#### (1) ビーグル犬顎骨内における安定性の評価

トルクゲージを用いた歯科矯正用アンカースクリュー埋入時の埋入トルク値、および埋入 8 週後の撤去トルク値、動揺度測定装置 Periotest を用いた埋入時から埋入 8 週間まで 2 週間毎のスクリューの動揺度を計測する。また、スクリュー埋入後にデンタル X 線写真を撮影し、スクリ

ユーの歯根との近接、スクリユーの直径、およびスクリユーの脱落率、荷重の有無ととの間の関係性を評価する。

(2)スクリユー周囲骨の遺伝子発現の評価

トレフィンバーを用いてスクリユー周囲骨を採取し、total RNA を抽出し、cDNA を合成した後、リアルタイム PCR にて、骨形成マーカーである ALP、Runx2、OCN、Col-1、OSX、骨吸収マーカーである RANK、RANKL、OPG、カテプシン K について遺伝子発現を定量的に評価する。

(3)血中含有元素の計測（生体毒性の評価）

埋入前、埋入 8 週後、24 週後時点でビーグル犬の後足伏在静脈から血液を採取し、ICP 質量分析（ICP-MS）による血液中の含有元素濃度の測定を行なう。測定元素として、金属ガラスおよび Ti-6Al-4V の組成である、アルミニウム、ニッケル、銅、バナジウム、ジルコニアとチタンの含有量を計測し、長期間埋入における生体毒性の評価を行なう。

(4)組織学的評価（骨形態計測による評価）

実験期間終了後、トレフィンバーにより、歯科矯正用アンカースクリユー周囲の組織に囲まれた骨ブロック体を摘出し、樹脂包埋後、組織切片を作製し、実験中にカルセイングリーンおよびテトラサイクリンを用いて生体染色した切片から mineral appositional rate ( $\mu\text{m}/\text{day}$  MAR) および bone formation rate ( $\mu\text{m}/\text{day}$  BFR) を計測し、各スクリユーにおける周囲骨の骨形成速度の違いを評価する。続いて切片をピラヌエバ骨染色液により染色し、bone-to-implant contact (% BIC) ( $\mu\text{m}$ ) と bone area (% BA) ( $\mu\text{m}^2$ ) を計測し、各スクリユーにおける周囲の骨形成度の違いを評価する。

(5)実験前後のスクリユーの表面構造の評価

実験前後の歯科矯正用アンカースクリユー表面を走査型電子顕微鏡（SEM）にて撮影し、スクリユー刃部の表面性状、エッジ部の形態、ピッチ間距離などの表面構造の変化を観察する。

(6)引張り試験、ねじり曲げ試験による機械的特性の評価

JIS T 0311「金属製骨ねじの機械的試験方法」を参考に、各種歯科矯正用アンカースクリユーに対して引張り試験、ねじり曲げ試験を行い機械的特性を評価する。

#### 4. 研究成果

補助事業期間中の研究実施計画に基づき、以下の項目を行った。

(1)ビーグル犬顎骨内における安定性の評価(埋入トルク値、撤去トルク値、動揺度の測定およびスクリユーの歯根との近接、脱落率、荷重の有無ととの間の関係性の評価)

研究の結果、既存の歯科矯正用アンカースクリユーと比較し、同等の埋入トルク値、撤去トルク値を示し、小さなサイズのスクリユーほど動揺度は少なくなった。また、小さなサイズのスクリユーほど歯根とは近接しておらず、脱落率も低いことがわかった。また、荷重の有無に関してはこれらの測定に影響がないこともわかった。

(2)血中含有元素の計測（生体毒性の評価）

埋入前と埋入後 8 周目の血液を比較した結果、血液への構成元素の溶出は認められず、生体安全性が高いことがわかった。

(3)組織学的評価（骨形態計測による評価）

既存の歯科矯正用アンカースクリユーと比較して、スクリユー周囲の新生骨の形成を促進すること、これにより高いオッセオインテグレーションを獲得できることが判明した。

(4)走査型電子顕微鏡（SEM）による実験前後のスクリユーの表面構造の評価

実験前後のスクリユーの表面構造を比較した結果、小さなサイズのスクリユーであってもスクリユーの埋入や荷重の負荷によるスクリユーの破折や変形は認められなかった。

(5)引張り試験、ねじり曲げ試験による機械的特性の評価

既存の歯科矯正用アンカースクリユーと比較して、小さなサイズのスクリユーでも臨床応用に十分な強度の機械的性質を有することが判明した。

以上の研究結果をもとに研究論文を作製、Scientific reports に投稿した。

2023 Feb 21;13(1):3038. doi: 10.1038/s41598-023-30102-3.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Sasaki Shutaro, Seiryu Masahiro, Ida Hiroto, Miyashita Shunro, Takeshita Nobuo, Irie Daiki, Yokoyama Yoshihiko, Takano-Yamamoto Teruko	4. 巻 13
2. 論文標題 Mechanical properties and biocompatibility of a novel miniscrew made of Zr70Ni16Cu6Al8 bulk metallic glass for orthodontic anchorage	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-30102-3	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------