

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390458

研究課題名(和文) 骨表面における骨増量のための自家骨再生法

研究課題名(英文) Osteogenesis by gradually expanding the interface between bone surface and periosteum

研究代表者

川村 仁 (KAWAMURA, HIROSHI)

東北大学・歯学研究科(研究院)・大学院非常勤講師

研究者番号：00110651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,000,000円、(間接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は骨表面から骨膜を徐々に持ち上げ骨表面に新生骨を誘導する研究を進めている。本研究ではこの誘導した新生骨に、より適したデンタルインプラントシステムの開発を行った。RFマグネトロンスパッタリング法で吸収性非晶質リン酸カルシウムを薄くコーティングしたインプラントは早い段階で周囲骨からのdistance of osteogenesisのみでなくコーティング薄膜表層からのinner osteogenesisを生じさせる可能性を示した。機械的固定力も速やかに高まった。結果として、吸収性非晶質リン酸カルシウムを薄膜でコーティングしたインプラントは骨反応を促進し速やかに機械的固定力高めることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We are investigating to regenerate bone by osteogenesis using gradually expanding the interface between bone surface and periosteum. In this study we developed the new dental implant system to obtain quick and broad adherence to surrounding bone to use for the regenerated bone. We evaluated thin amorphous calcium phosphate films coated on the surface of titanium dental implants using magnetron sputtering. The coated thin amorphous phosphate films induced early not only distance osteogenesis from the bone surrounding implants but also inner osteogenesis in the surface layers of the films. The implants showed early good mechanical fixation. These results suggested that implants coated with thin amorphous phosphate layers improve implant fixation and accelerate bone response.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学

キーワード：骨膜伸展 自家骨再生 デンタルインプラント 薄膜コーティング 非晶質リン酸カルシウム RFマグネトロンスパッタリング チタン

1. 研究開始当初の背景

骨再建を必要とする骨表面に生じた骨欠損あるいは骨萎縮に対して、骨に本来備わっている創傷治癒能力に着目し、骨骨膜間を徐々に拡大することで、同部の修復能を賦活し骨再生を促すことが可能であるという独創的な考えを抱き、研究を進めている。実際に、ウサギの頭頂骨表面で、独自に開発した骨膜伸展装置を、骨と骨膜の間に装着し、骨と骨膜間を徐々に拡大することで骨表面に新生骨を誘導できることを実証した。この骨再生法を臨床応用できるようにするには、安全性・確実性等について研究をさらに進めることが求められる。

2. 研究の目的

先天的にも後天的にも骨萎縮や欠損を招き、著しく生活の質を損なう場合が多数見られる。本研究は、生体が本来備えている骨修復能を骨表面に賦活することにより、骨表面に生じた骨萎縮や欠損表面に必要なだけの骨再生を誘導する、安全低侵襲の骨再建法を確立することである。本法の骨再建の主たる目的は運動機能への寄与であり、機能に寄与できなければ再生した骨は萎縮し消失することが予想される。骨表面に増生した再生骨を利用する運動機能への寄与として、デンタルインプラントを適用することを考えたとき、再生骨をより能動的に支持するデンタルインプラントが必要であり、そのための新たなデンタルインプラントの開発を当面の研究の目的に据えた。再生骨をより能動的に支持するインプラントは通常の利用においても、早期機能化に大きな利点を提供できると考える。

3. 研究の方法

新たなインプラント体：

デンタルインプラントの形態は日常臨床に広く使用されているスレッドタイプのもので、チタン製のもの (Nobel Biocare, Gothenburg, Sweden) を選択した。ただ、インプラント体と埋入したときの周囲骨との反応を早めるために、インプラント体を、我々のこれまでの研究成果から非晶質リン酸カルシウムを選択し、 $0.5\mu\text{m}$ の均一な薄膜で、RF マグネトロンスパッタリング法を用いコーティングしたものを作製し検討対象とした。

生体外評価：

x-ray diffraction analysis, energy-dispersive x-ray spectroscopy, scanning electron microscopy 等により、コーティング状態が想定された様に $0.5\mu\text{m}$ の均一な薄膜でなされていることを確認した。また、人工疑似体液でのコーティング膜の吸収を確認した。

生体内評価：

生体外評価で、想定した状態でコーティングされていることを確認後、その方法で仕上

げたデンタルインプラントをウサギの大腿骨に埋入し、生体での反応を評価した。コーティングしていないものを対照とした。評価法としては Resonance Frequency Analysis, Measurement of the Removal Torque Values, Histologic and Histomorphometric analysis 等を用い、インプラント体とウサギの骨との反応を経時的に観察した。

4. 研究成果

本研究目的は骨表面に生じた骨萎縮や欠損部に、必要なだけの骨の再生を誘導する安全低侵襲の骨再建法を確立することである。私たちは骨表面から骨膜を剥離し、骨膜と骨表面間に、自作の骨膜延長器を装着し、骨表面から骨膜を徐々に持ち上げることで、骨表面に新生骨を誘導できるとことを示した。さらに、同様の方法で骨膜を徐々に持ち上げるとともに、その部分に自家骨髄から採取した幹細胞を注入することで新生骨の形成を増大させることができることも示した。骨表面への骨増生の目的は、骨の機能的改善が主であり、機能的寄与が無ければ増生した骨は再び萎縮し、消失することが予想される。

一方歯を失うことで生じる口腔機能の劣化の改善にデンタルインプラントが広く応用されている。デンタルインプラントの素材としては骨との親和性が良好なチタンやチタン合金を用いるのが一般的である。しかし、チタンインプラントが周囲骨に密着するには数ヶ月を要し良好な結果を期待するには埋入部位の骨質や骨量に左右されることが知られている。それに対し骨質や骨量が十分でない部分に骨伝導能を有するハイドロキシアパタイトをコーティングしたものを応用することで良好な結果が得られるとの報告が多数見られる。ただ、ハイドロキシアパタイトは $30\mu\text{m}$ 以下の膜厚の制御が困難であり、その結果として基盤との密着性に問題が見られる。さらに、膜組成の不均一からの膜の部分的溶解が生じ膜の基盤からの剥離や破折が見られるなどの欠点が指摘されている。

骨膜伸展により骨表面に増生した骨の機能化のためにインプラントの適用を考えたとき、ハイドロキシアパタイトコーティングインプラントのように周囲骨からより能動的に骨反応を引き出すシステムでハイドロキシアパタイトの欠点を改善したインプラントが必要であると考えた。

我々はすでにインプラント体と周囲骨との界面での骨反応を促進し早期に機能化させることのできるインプラントの開発を進めてきたので、本研究ではその研究をさらに進めることにした。

本研究は、より現実性を重要視し研究を進めた。すなわち、検討インプラント体としては臨床に広く用いられているスレッドを有するものを選択した。コーティング剤として

も、人工骨として臨床に用いられている -TCP を構成しているリン酸カルシウムを選択した。

本研究では、骨膜伸展により骨表面に増生した骨であっても適用できるインプラントシステムの開発であり、インプラント適用の骨質としては通常の中でもより厳しい状況を想定した。すなわち、より能動的にかつ速やかにインプラント周囲に良質の骨を誘導できるインプラントシステムの開発を目標とした。

まず、薄膜コーティングが困難であるハイドロキシアパタイトの欠点を補うために、リン酸カルシウムを薄膜で均一にコーティングする方法として RF マグネトロンスパッタリング法を検討し、シンプルな棒状の形態で $0.5\mu\text{m}$ の均一コーティングが達成できることを確認した。

リン酸カルシウムとしては吸収性のものと吸収を少し抑制したものを作製し、検討した結果、吸収性非晶質リン酸カルシウムで、埋入インプラント周囲骨との反応において良好な結果を得ることができた。私たちは、コーティングリン酸カルシウムが吸収される中で周囲骨に反応し、より速やかにかつ健全な骨がインプラント周囲に形成されると考え、検討を進めている。

本研究対象のインプラントは日常臨床に広く用いられているスレッドを有するやや複雑な形態のインプラント体であり、RF マグネトロンスパッタリング法で非晶質リン酸カルシウムを $0.5\mu\text{m}$ の均一な薄膜でコーティングが達成できることを確認から始めた。均一な薄膜コーティングが可能であることを確認するとともに、このリン酸カルシウムが人工の疑似体液でも生体に埋入しての検討でも早期に溶解し、生体では吸収されることを確認した。しかも生体において、インプラント周囲に異常細胞の発現は生じなかった。生体内における非晶質リン酸カルシウム薄膜コーティングインプラント体と周囲骨との界面の観察評価は対照とは異なり周囲骨からの distance osteogenesis のみでなくコーティング薄膜表層からの inner osteogenesis を生じさせる可能性を示唆していた。そして、共鳴振動周波数分析と埋入インプラントを緩めるための強さの検討は非晶質リン酸カルシウムを薄膜でコーティングしたものはコーティングを行わなかったものに比較し優位に早い時期に固定力が高まることを示した。

すなわち、本研究は通常のチタンインプラント体に非晶質リン酸カルシウムを $0.5\mu\text{m}$ の薄膜で均一にコーティングすることで、周囲骨からの骨反応を早め、インプラント体の周囲骨への固定を向上させることができることを示唆し、骨膜伸展による骨表面へ増生した骨を利用しての骨の機能化において有利に働く可能性が示された。

今後の検討課題として、骨膜伸展による骨

増生を行ったときの骨質や骨量のコントロールについて、インプラント体へのコーティングの膜の適正な厚みについて、実際に増生骨にデンタルインプラントを適用したときの増生骨とインプラント体との反応について等があげられ、検討の継続が重要であると考える。

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)

Y Yokota, N Nishijima, K Ueda, I Narushima, H Kawamura T Takahashi: Evaluation of Thin Amorphous Calcium Phosphate Coating on Titanium Dental Implants. Implant Dentistry 査読有 23(3): 1-8 2014.

DOI: 10.1097/ID.000000000000098.

Y Yagishita, T Fukumoto, A Sugawara, H Kawamura, T Takahashi, A PiJ Uruno, M Yamamoto: Nrf2 protects pancreatic -cells from oxidative and nitrosative stress in diabetic model mice. Diabetes 査読有 63(2):605-618 2014.

DOI: 10.2337/DB13-0909.

Z Aymach, H Kawamura : Facilitating ramus lengthening following mandibular-dependent surgical closing of a skeletal open bite with short ramus: a new modified technique.

J Craniomaxillofac Surg 査読有 40(2): 169-72 2012.

DOI: 10.1016/j.jcms.2011.03.015

J Sugawara, Z Aymach, H Nagsaka, H Kawamura, R Nanda: Non-surgical correction of skeletal open bite: A goal-oriented approach evaluate by CBCT. J Clin Orthod 査読有 45(3): 145-155 2011.

Z Aymach, H Nei, H Kawamura, J Van Sickels: Evaluation of skeletal stability after surgical-orthodontic correction of skeletal open bite with mandibular counterclockwise rotation using modified inverted L osteotomy.

J Oral Maxillofac Surg 査読有 6(3): 853-860 2011.

DOI: 10.1016/j.joms.2010.05.020.

Z Aymach, H Nei, H Kawamura, W Bell: Biomechanical evaluation of a T-shaped miniplate fixation of a modified sagittal split ramus osteotomy with buccal step. a new technique for mandibular orthognathic surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 査読有 111(1): 58-63 2011.

DOI: 10.1016/tripleo.201003028.

〔学会発表〕(計 7 件)

川村 仁、日本口腔外科学会学術大会、
2013 年 10 月 12 日、福岡

上顎変形の問題解決に挑む Maxillary
Osteotomies .

川村 仁、日本口腔外科学会学術大会
2012 年 10 月 20 日、横浜

多様な上顎変形に対応するための Le Fort
I 型骨切り術をコントロールする .

横田 聡, 川村 仁, 成島 尚之, 他、
日本顎顔面インプラント学会学術大会、
2012 年 12 月 1 日、北九州市

RF マグネトロンスパッタリング法による
非晶質リン酸カルシウムコーティングの
評価 .

川村 仁、日本口腔外科学会体会、
2011 年 10 月 22 日、大阪

顎変形を改善するための上顎骨骨切り術
を考える-Le Fort I 型骨切り術を中心に
- .

〔図書〕(計 1 件)

J Sugawara, Z Aymach, S Yamaguchi, H
Nagasaka, H Kawamura, and R Nanda
ELSVEIER Esthetics and Biomechanics
in Orthodontics : Surgery First: The
Protocol of Innovative Surgery
Orthodontics, Second Edition 2014,
442-479 .

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

川村 仁 (KAWAMURA, HIROSHI)

東北大学・大学院歯学研究科・非常勤講師

研究者番号 : 00110651

(2) 研究分担者

成島 尚之 (NARUSHIMA TAKAYUKI)

東北大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号 : 20198392