

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年4月30日現在

機関番号： 11301

研究種目： 挑戦的萌芽研究

研究期間： 2011～2012

課題番号： 23659894

研究課題名（和文）

超高純度鉄の歯科治療への応用

研究課題名（英文）

Application of Super High-Purity Iron for Dental Treatment

研究代表者

渡邊 誠 (MAKOTO WATANABE)

東北大学・大学院歯学研究科・客員教授

研究者番号： 80091768

研究成果の概要（和文）： 歯科用金属は、修復材料として患者の QOL を高めてきたが、口腔疾患の原因となる可能性が指摘され、より安全な代替材料の開発が望まれるようになった。本研究の目的は、東北大学金属材料研究所で開発された“超高純度鉄（UHP-Fe）”の生体材料としての安全性を、我々が開発した実験動物モデルを用いる独創的な安全性試験モデル（ICP-MS 法）により検証することにある。5 日間マウス皮下に埋入した超高純度鉄のワイヤーおよびその周囲組織の溶解液を分析した結果、超高純度鉄の表面には腐食がなく、皮下周囲の炎症もほぼ認められなかった。以上より、超高純度鉄は生体に安全な次世代材料であり、将来的に新しい医療生体材料になりうることを示唆される。

研究成果の概要（英文）： Dental metal has increased the patient's QOL as a repair material. However, safer alternative materials are desired, because there is a possibility that several oral disease may be caused by dental metal. The "ultra-high purity iron (UHP-Fe)" that is the next-generation material unparalleled in the world has been generated in the Institute for Materials Research at Tohoku University. We also developed the novel safety test for evaluating biomaterials using experimental animal model. In this study, our purpose is to examine whether UHP-Fe is valuable for safer biomaterials in the clinical application using the safety test *in vivo*. We injected the wire of UHP-Fe into the mice subcutaneously, Five days later we obtained the surrounding tissue embedded in the metal wire. To investigate the elution of metal ions in the *in vivo*, we were dissolved the surrounding tissue and the solution was analyzed by mass spectrum analysis metal ions quantitative analysis technique (ICP-MS method). In addition, the removed wires were detected the corrosion of metal surfaces by scanning electron microscopy (SEM method). There is almost no corrosion of the surface ultra-high purity iron and inflammation of the subcutaneous tissue was not observed. Therefore, ultra-high purity iron is a safe biological material, suggesting that it will become a new medical biomaterial in the future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 歯学・補綴系歯学

キーワード： 超高純度鉄、臨床応用、*in vivo* 安全性試験、加工技術、代替材料

1. 研究開始当初の背景

医学の進歩によって、多くの医療用生体材料が開発され臨床応用されている。歯科治療においては、金属やレジン、セラミックスなどの材料が多く用いられている。特に金属は、その物質的特性である剛性、弾性、延性および加工のしやすさから、義歯材料、歯冠修復材料、インプラント体ならびにその上部構造材料等として頻用され、患者の QOL を高めてきた。しかしその一方で、金属による炎症や口腔疾患、アレルギー性皮膚炎が誘導される場合があり、その危険性は以前から指摘されてきた。また、歯科金属として多用されているパラジウム(Pd)は、近年話題となっているレアメタルであり、本邦の政策的問題としても代替金属が待ち望まれている。

研究協力者の安彦兼次（東北大学金属材料研究所・教授）らは、金属材料学の観点から研究を進め、鉄の超高純度化に世界で初めて成功した。安彦らの開発した「超高純度鉄」は純度 99,9996%以上の測定限界を超える純金属であり、これまでの「鉄」のイメージを覆す機械的性質をもった次世代マテリアルとして多くの分野での応用が期待されている。歯科的には、白金加金に相当する審美的に優れた要素を兼ね備えている。

超高純度鉄は従来の「鉄は錆びる。」という既存の概念では、推し量ることのできない、まったく新しい金属素材である。実際、原子力発電プラントやロケット、戦闘機など高い耐久性が求められる材料としての応用が期待されている。鉄は高純度にする、延性が向上するとともに、金属表面に均一な酸化被膜ができるために、耐食性が飛躍的に高まる。鉄などの金属の腐食は、結晶構造の粒界面からおこることが多く、超高純度にするだけで均一な酸化被膜に守られることによって粒

界面腐食が起こりにくくなる。このような特性から、工業的に応用しようとする試みは数多くあったが、医療への応用は申請者が初の試みとなる。

口腔内環境を考えると、歯科金属は耐久性および安全性が求められる。これまで、金属アレルギーは金属イオンがその原因とされていることから、イオンになりにくい物質、例えばゴールドやチタンなどが安全な生体金属材料として研究されてきた。しかし、ゴールドなどイオンになりにくい金属でもアレルギー疾患を引き起こすことが明らかになってきた。

さらに研究分担者の小笠原康悦（東北大学加齢医学研究所・教授）は、独創的アイデアで金属アレルギー・炎症モデルを開発した。本モデルは世界的に評価が高い。

2. 研究の目的

以上の背景から申請者らは、「イオンになりにくい金属よりも、生体に存在して生きていくうえで必要な金属ほど安全な金属である。」という逆転の発想、斬新なアイデアで「鉄」の生体材料への応用を着想した。すなわち、超高純度鉄は、*in vitro* のこれまでの研究で極めて耐食性が高くイオンになりにくい材料であるが、万が一イオンになったとしても、生体内に存在するイオンであり安全性は極めて高いと考えられる。また、小笠原らの金属アレルギー・炎症モデルは、安全性評価には極めて有用である。そこで、をもちいて *in vivo* 安全性試験を行い、「超高純度鉄」の医療材料としての可能性を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

in vitro において超高純度鉄の金属イオン

の溶出を検討する。ワイヤー状および板状の試験片を作製し、まず単独での生理食塩水、細胞培養培地中に浸漬した場合の自然電極電位の測定を行うとともに、浸漬液中のイオン溶出挙動について溶出量の経時的变化を定量分析にて解析する。さらに腐食前後の金属表面の状態変化を、走査電子顕微鏡 (SEM) にて組織学的観察検討を行う。

in vivo における金属イオンの溶出を検討する。マウス背部皮下に金属ワイヤーを埋め込み (直径 0.8mm, 長さ 5mm)、経時的にワイヤー周囲の組織を採取して、質量スペクトル分析金属イオン定量分析法 (ICP-MS 法) およびプラズマ発光法による金属イオン定量解析技術 (ICP-AES 法) による解析で、時間ごとの金属イオン溶出量を測定する。経時的にワイヤーを取り出し、走査電子顕微鏡 (SEM 法) にて金属表面の腐食を検出する。

小笠原らの開発した *in vivo* 安全性試験法を用いて、超高純度鉄が炎症やアレルギーを引き起こすか、否かを検討する。また、小動物用内視鏡を用いて、時間を追って超高純度鉄の炎症状態を観察し、10日後にワイヤー取り出し、ワイヤーの表面状態を走査電子顕微鏡で観察する。

4. 研究成果

生理食塩水、細胞培養培地中に浸漬した場合の *in vitro* における超高純度鉄の金属イオンの溶出を検討した。鉄イオンの溶出量は、超高純度鉄と通常の純度の鉄との間では、若干、超高純度鉄の方が溶出量が小さい傾向が認められたが、有意というほどではなかった。また表面変化も、*in vitro* での浸漬では、腐食が起こるような変化までは認められなかった。

マウス背部皮下に金属ワイヤーを埋め込み (直径 0.8mm, 長さ 5mm)、経時的にワイヤー周囲の組織を採取して、質量スペクトル

分析金属イオン定量分析法 (ICP-MS 法) およびプラズマ発光法による金属イオン定量解析技術 (ICP-AES 法) による解析で、*in vivo* 金属イオン溶出量を測定した。*In vivo* において、鉄は赤血球にも含まれる成分であり、ワイヤー周囲の組織を溶解して測定した際、赤血球の混入があったため、正確な鉄の溶出量を測定することは困難であった。ICP-MS 法および ICP-AES 法の両方を用いても、超高純度鉄の溶出のみを確実にとらえることはできなかった。

しかし、内視鏡画像において、超高純度鉄を埋入した場合は、炎症症状は認められず、生体適合性は高いと判断できた (図1)。

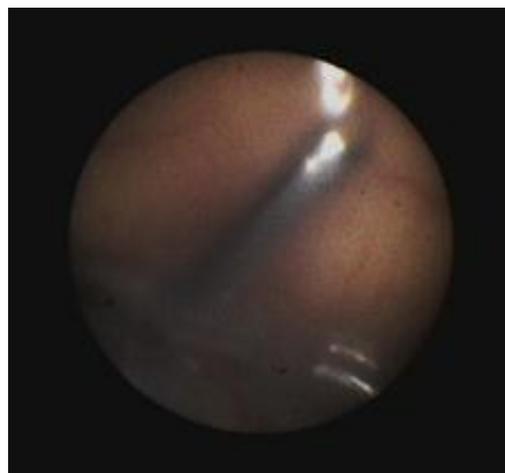


図1 内視鏡画像 (超高純度鉄の埋入)

また、埋入した超高純度鉄を5日後に取り出し、金属の表面状態を走査顕微鏡にて観察したところ、表面には均一な被膜が結合しており、腐食は全く認められなかった。超高純度鉄に結合した被膜成分について、今後解析を進める予定である。

また、実験動物をもちいた *in vivo* における炎症、アレルギーの評価については、ワイヤー埋め込み実験で示されたのと同様に、鉄溶液接種においても、炎症は認められなかった。アレルギーに関しても、同様であった。

以上の結果から、超高純度鉄は、生体適合

性が高く、安全な金属であることが判明した。
このことから、超高純度鉄は、医療用生体材料として有望な、バイオマテリアルであることが明らかとなり、今後の臨床応用へ向けた研究の展開が期待される。

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0件)

〔学会発表〕(計1件)

小笠原康悦 金属アレルギーにおける免疫制御 日本分子生物学会 2012年12月11日-2012年12月14日 福岡

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡邊 誠 (MAKOTO WATANABE)

東北大学・大学院歯学研究科・客員教授

研究者番号: 80091768

(2) 研究分担者

小笠原 康悦 (KOUETSU OGASAWARA)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号: 30323603

坪井 明人 (AKITO TSUBOI)

東北大学・東北メディカル・メガバンク
機構・教授

研究者番号: 00241646

(3) 連携研究者

()

研究者番号: