

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5月31日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23792294

研究課題名（和文） エキシマレーザを用いたチタン製インプラント表面処理の開発

研究課題名（英文） Effect of Excimer UV lamp radiation on titanium

研究代表者

片岡 有 (KATAOKA YU)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：90527300

研究成果の概要（和文）：超高齢社会における歯科医療において、歯科インプラント治療は選択肢の一つである。また、高い生体親和性から歯科インプラント体材料としてチタンおよびチタン合金が用いられ、さらに早く機能回復をもたらすためにさまざまな表面処理が検討されている。今研究においてエキシマランプ照射装置を新たに開発し、照射によりチタン製インプラント表面の生体親和性を向上させることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）： There have been a number of reports of surface treatment of titanium to acquire osseointegration earlier. Ultraviolet (UV) lamp have attracted much attention in recent years because of promoting cellular attachment and proliferation by their radiation effect to titanium.

The purpose of this study has been to compare the ability of these types UV lamp, excimer UV lamp (EX-UV) and the low-pressure Hg-UV lamp (LP-UV).

Generally, when an electron at ground state has received high energy, it transits to an outer orbit having higher energy. This status is an excited status and each of elements has individual energy level. When the electron has transited back to the inner orbit having lower energy, light corresponding to the difference of energies is irradiated.

It has been felt that the excimer UV lamp offers shortening radiation time to get the same effect of LP-UV. In addition we will attempt analysis of surface chemical constitution change before and after the UV radiation, and cellular responses *in vitro* and *in vivo*.

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	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：歯科医用工学・再生歯学

科研費の分科・細目：歯学、歯科医用工学・再生歯学、歯科インプラント学

キーワード：歯根膜、放電加工、口腔インプラント、歯科インプラント学、再生、チタン、インプラント、エキシマランプ

1. 研究開始当初の背景

口腔インプラント治療が、歯牙欠損部への補綴治療の一つの選択肢として定着している。しかしながら、未だ内包する問題点は多

く、インプラント治療を躊躇する臨床家および患者も多い。現在議論となっているのは、より早期に機能回復させるための技術である。申請者は、様々な表面処理を施され生体

親和性が高いとされているチタンおよびチタン合金表面での骨形成を促進させることで臨床に還元したい。また、高い生体親和性と同時に抗菌性も付与し長期維持を目標としている。そのための、表面改質後の表面状態の維持は必要不可欠であり、申請者はエキシマ UV 光に焦点を当てる。今まで発表した生体親和性および抗菌性をに技術を応用し、最大限の表面改質効果を発揮できる技術を検討する。

国内外においても光による表面処理については、最近特に多く報告されて、インプラント治療に携わる多くの臨床家がチタン表面洗浄改質技術に注目しているにもかかわらず、実用化に至っていない。特に UV 光による表面処理技術が検討されているが、処理時間がかかることなど操作性に劣ることと、波長の分布が均一でないなどの問題が残っている。機械加工によって得られた Machined surface は、親水性に優れている。また濃硫酸で酸処理 (75% H_2SO_4 , 120 $^{\circ}C$, 75 秒) して得られた Acid-etched surface は、さらに親水性に優れた超親水性である。しかしながら、保管と共にチタン表面へ炭素などの不純物が付着しぬれ性は低下することが報告されている。小川らのグループはこれら汚染された表面に紫外線でも波長の異なる UVA ($\lambda=360 \pm 20nm$, 低圧水銀ランプ) または UVC ($\lambda=250 \pm 20nm$, 殺菌ランプ) を照射することでぬれ性が回復することを報告している (Wael Att: Biomaterials 30(2009):4268-76)。一方、申請者が以前より報告しているワイヤ放電加工により得られる EDSurface は加工直後において超親水性でありさらにその効果が持続する。さらに、申請者が新たに応用を試みようとしているエキシマ UV 光は、洗浄およびコーティングなどの工業分野で既に利用されているが、医療界での応用について評価されていない。現在報告されている他機関のデータと比べてもその波長分布や照射時間という問題を解決するにあたって独創的な技術である。また、照射時間が短いにもかかわらず現在報告されている紫外線照射以上の効果が期待できる。申請者がこれまで報告したワイヤ放電加工による表面処理技術との併用で、インプラント治療による早期機能回復に寄与する可能性は計り知れない。また、前述したコーティングインプラントのコーティング膜の脱理、剥離といった問題にもアプローチできる先駆的なものである。

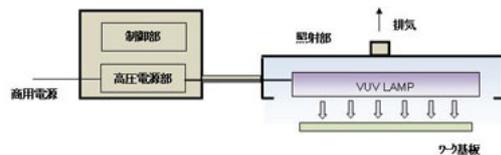
2. 研究の目的

本研究の目的は、チタン製インプラントの表面改質技術によって得られた高い生体親和性および抗菌性を持った表面を最大限活用させるため迅速的な表面改質技術の開発および生体適合性検討である。本研究では、

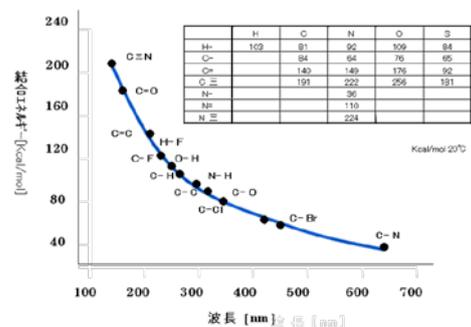
エキシマ放電により得られたエキシマ UV 光を用い、新たな表面処理を検討する。エキシマ UV 光は、工業界ですでに実用化されており、残留有機物除去や親水性向上などの洗浄技術やコーティングなどの密着性や均一性が求められる分野で広く活用されている。申請者は、エキシマ UV 光によって処理されたインプラント体表面を、マイクロレベルおよびナノレベルで分析し、*in vitro*での生体親和性を評価し、*in vivo*で小動物の大腿骨にインプラント体を埋入することで、その有効性を検討する。さらに、実験モデルとして有効であることを明らかにする。科学研究費の交付により、本技術実用化に向けての研究を迅速に行う計画である。

3. 研究の方法

高い生体親和性を得るためには、表面汚染がないことおよびぬれ性が高いことなどがあげられる。また、*in vitro*および*in vivo*での評価が裏付けとなる。そこで、申請者が現在までに研究し一定の評価が得られてきたワイヤ放電加工された表面 (EDSurface) を用い、エキシマ UV 光を併用することで、様々な生体現象を比較していきたい。



有機物の結合・解離エネルギー
Energy of Bond and Dissociation

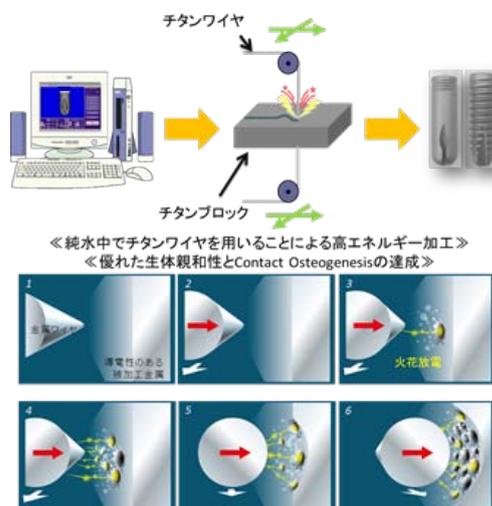


評価する項目として、マクロレベル、マイクロレベルおよびナノレベルでの分析が必要不可欠であり、電子顕微鏡 (SEM)、原子間力顕微鏡 (SPM)、赤外線分光装置 (FT-IR)、X線回折 (XRD) 装置、X線電子分光分析 (EPS)、(EPMA) を適宜用い分析していく。また、*in vitro*での評価においてはより生体を模した評価が必要であり、分化誘導培地を用い培養を行い、最終的に遺伝子レベルでの分析を Real-time PCR 法を用い定量的に評価する。*in vivo*においては、単に平面の組織切片を得るだけでなく、マイクロ CT を併用することで 3次元化させ立体的に評価するとともに数値化し活用する。

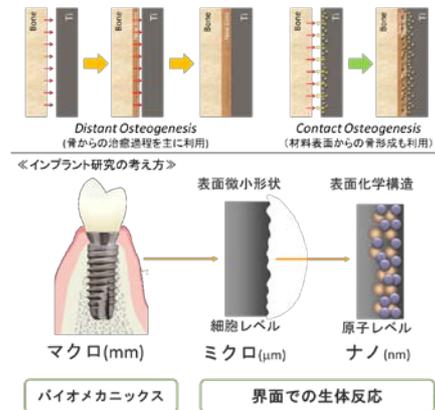
4. 研究成果

(1) インプラント治療に携わる多くの臨床家がチタン表面洗浄改質技術に注目しているにもかかわらず、光による材料学的機序の解明に至っていない。特に UV 光による表面処理技術が検討・報告されているが、処理時間がかかることなど操作性に劣ることと、波長の分布が均一でないなどの問題が残っている。機械加工によって得られた Machined surface は、親水性に優れている。また濃硫酸で酸処理 (75% H_2SO_4 、120°C、75 秒) して得られた Acid-etched surface は、さらに親水性に優れた超親水性である。しかしながら、保管と共にチタン表面へ炭素などの不純物が付着しぬれ性は低下することが報告されている。小川らのグループはこれら汚染された表面に紫外線でも波長の異なる UVA (Length=360±20nm、低圧水銀ランプ) または UVC (Length=250±20nm、殺菌ランプ) を照射することでぬれ性が回復することを報告している (*Wael Att: Biomaterials 30(2009):4268-76*)。しかし、示されているメカニズムはチタン酸化膜に特有の光触媒効果ではなく、一般的な UV ランプの洗浄効果のみであるが、我々は酸化膜に対する効果を明らかにできた。

(2) 研究費の交付 (若手B) により、ワイヤ放電加工を応用したチタン表面 (EDSurface) を研究モデルとしてきた。EDSurface は機械加工表面 (Machined Surface) に比べ、アナターゼ型酸化チタンの高い表面エネルギーを有し、*in vitro* でタンパク吸着および初期細胞接着が向上すること (*Kataoka Y, et al. Biomed Mater Eng. 2011, 21(2):113-21*)、また、間葉系骨髄細胞が骨芽細胞に早期に分化し、骨形成することを明らかにした (*Otsuka F, Kataoka Y, et al. Dent Mater J. 2012, 31(2):309-15*)。



in vivo では、ウサギ大腿骨を用いた実験で *Contact Osteogenesis* が積極的に生じることを明らかにした (*Yamaki K, Kataoka Y, et al. Dent Mater J. 2012, 31(3):427-32*)。



(3) 今回申請者が提案・開発したエキシマ UV ランプの技術は、その封入体の材料を工夫することで他機関で既に報告のある UV ランプよりも、波長が短く、そのピークが極めて限局されている。科学研究費の交付 (若手 B) で試作機を製作し、波長特性を確認した。また現在、低圧水銀ランプにおいても一般的なものと違う波長分布がきわめて限局するランプを開発中し、試作機が完成した。申請者が検討してきたワイヤ放電加工の技術と統合することで表面改質のメカニズムを解明でき、早期の機能回復および長期機能に向けたインプラント材料の開発が可能となった。

(4) 申請者の所属する研究室では幅広く表面処理技術も検討してきた。グロー放電モデルを用いナトリウムを主体にしたバイオミネラリゼーションの機序を解明し

(*Biomaterials* . 2004

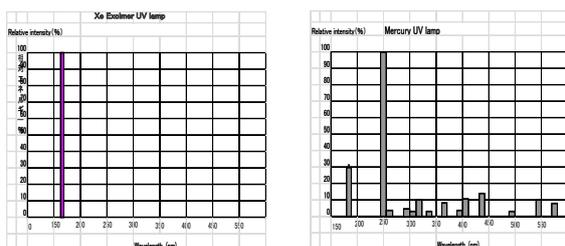
May;25(10):180 5-11)、同モデルを応用することでタンパク吸着においてもナト

リウムとリン酸基が主体であることを報告した (*J Dent Res. 2005 Jul;84(7):668-71*)。液中放電を用いたモデルではチタン表面に抗菌性と高い生体親和性の両方を併せ持つ処理についても言及している (*Nanomedicine. 2012 Apr;8(3):374-82.*)。その中で、チタン表面の酸化チタンがアナターゼ型であり適度な厚さを有すれば、紫外線照射により活性酸素が表面に発生し、その結果、骨質が改善



されることを近年報告した (*J Mech Behav Biomed Mater.* 2012 Jan 31)。今回、申請者が提案しているワイヤ放電加工表面も類似したアナターゼ型酸化チタン表層であることがすでに分かっており、上記の今まで検討した表面と比較検討することで新たな表面処理方法を提案できた。

(5) 新たに研究・開発に至ったエキシマ UV ランプは、工業分野で既に利用されているが、医療界での応用について評価されていない。現在報告されている他機関のデータと比べてもその波長分布が限局していることで実験モデルとして最適であり、ワイヤ放電加工の技術と合わせることで表面のオッセオインテグレーションの分子レベルでの解明ができる独創的な技術である。照射時間が短いにもかかわらず現在報告されている紫外線照射以上の効果が期待できるものとなった。申請者がこれまで報告したワイヤ放電加工による表面処理技術との併用で、インプラント治療による早期機能回復に寄与する可能性は計り知れない。また、コーティングインプラントのコーティング膜の破壊や剥離の改善にも貢献できる可能性を秘めた先駆的なものである。



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 件計 4 件)

(1) Kataoka Y.

Contact osteogenesis of titanium implants stimulated by wire-type electric discharge machining.

The 1st Trilateral “Zirconia and Titanium Today”

(2) Kataoka Y., Tamaki Y, Miyazaki T.
Synergistic responses of superficial chemistry and micro topography of titanium created by wire-type electric discharge machining.

Biomed Mater Eng. 2011;21(2):113-21.

doi: 10.3233/BME-2011-0661.

(3) Yamaki K, Kataoka Y., Ohtsuka F,

Miyazaki T.

Micro-CT evaluation of in vivo osteogenesis at implants processed by wire-type electric discharge machining. *Dent Mater J.* 2012;31(3):427-32.

(4) Otsuka F, Kataoka Y., Miyazaki T.
Enhanced osteoblast response to electrical discharge machining surface. *Dent Mater J.* 2012;31(3):427-32.

[学会発表] (計 3 件)

(1) Kataoka Y., Takiguchi Y, Ikeda S, Miyazaki T.

Effect of Excimer ultraviolet to titanium by Wire-type EDM

(The 21th EAO Annual Congress, 2012 年 10 月 10 日、コペンハーゲン)

(2) Takiguchi Y, Kataoka Y., Ikeda S, Miyazaki T.

Effect of Excimer UV lamp radiation on titanium

(The 20th EAO Annual Congress, 2011 年 10 月 12 日、アテネ)

(3) 片岡 有, 滝口裕一、大塚福長、堀田康弘、玉置幸道、宮崎 隆

エキシマランプ照射によるチタン表面改質

(歯科チタン学会、2012 年 2 月 18 日、名古屋)

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片岡 有 (KATAOKA YU)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：90527300