

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463008

研究課題名(和文) 新世代Bioactiveインプラントの開発

研究課題名(英文) Development of new generation of bioactive implant

研究代表者

渡邊 悦子 (WATANABE, Etsuko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・客員研究員

研究者番号：00325664

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ジルコニアの焼結時に2種類の粒径のジルコニアビーズを圧接焼結し、表面に凹凸の形状を付けた後で、その上にバイオガラスを焼結する方法を確立し、細胞増殖性(骨芽細胞様細胞(MC3-T3-E1))についての実験を行った。ビーズを使用しないディスク試験片も作製した。また、それぞれ種類のディスクにゾルゲル法によりバイオガラスを焼結固着(1200℃ 1時間)したディスク試験片も作製した。表面性状については、表面が粗い方の試験片の細胞増殖性が増加し、バイオガラスコーティングすることでも細胞増殖性が有意に増加した。バイオガラスをコーティングしたジルコニアインプラントの開発が可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, the zirconia discs coated with zirconia beads and coated with the 45s5 bioactive glass sol, made by the sol-gel method. Homogeneous and thin BG layer was successfully coated on the surface after blasting the substrates by alumina powder and dipping in the bioactive glass sol and sintering at 1200°C for 1 h. strongly adhered thin BG layer covered all surface after sintering. MC3-T3-E1 cells were used for cell morphology and cell viability evaluations. The Bioactive glass coated substrates showed higher viability among all samples. Bioactive glass was coated on the zirconia successfully by dipping the substrates into the bioactive glass sol.

研究分野：生体材料学

キーワード：バイオガラス ジルコニア

1. 研究開始当初の背景

インプラント治療は、非常に効果的な補綴処置の選択肢として認識され、日常臨床で多く用いられているが、術後、根治が困難なインプラント周囲炎に罹患する場合があることが最大の欠点である。インプラント周囲炎のひとつの原因として、インプラント周囲軟組織(上皮と歯肉)の生体材料への極めて弱い封鎖性がもたらす恒常的な感染のリスクが挙げられる。逆説的にはこの感染リスクを減少させることができれば、インプラント周囲炎の予防に大きく貢献できると考えられるが、インプラントの粘膜貫通部における軟組織封鎖性にとって何が重要であるかを分子生物学的に明らかにした報告はない。

近年のインプラント材料はチタンが主流であるが、二価カチオン処理されたチタンには、骨芽細胞、ならびに口腔上皮細胞や線維芽細胞がその接着性を増加させることが報告されている。これはCaCl₂やMgCl₂水溶液水熱処理(200 24時間)による二価陽イオン修飾チタンが細胞接着効果を示すものであり、我々もチタンのカチオン処理による線維芽細胞の接着性や増殖性について検討を行い、その効果を証明してきた

一方、ヨーロッパの一部では近年、高強度・高靱性セラミックスとして知られるイットリウム部分安定化ジルコニア(Y-TZP)によるメタルフリーのインプラント体やアバットメントの開発が行われている。我が国でもY-TZPのフィクスチャーへの応用が期待されているが、Y-TZPは生体組織と直接結合できない材料であり、臨床応用には生体組織結合性(=生体活性)を付与する必要がある。しかしY-TZPは、長時間の水熱環境下(100 200)で強度が大きく低下する低温劣化現象(LTD)を有し、上記で引用した水熱カチオン処理を応用すると、低温劣化が惹起されて過酷な口腔環境下での長期的安定性を補償することはできない。そこで、Y-TZPの性状を変化させないまま生体活性を付与する新たな試みとして、骨伝導性を有するバイオガラスを用いる方法が考えられる。同じセラミックス材料であるバイオガラスは生理的環境下でCa²⁺、PO₄³⁻、Mg²⁺、Si⁴⁺、Na⁺、K⁺などのイオンを放出し、表層でのハイドロキシアパタイト(HAp)の形成を助長する。また、従来のコーティングに頻用されるHApに比べ、組成の大半がSiO₂のため強度に優れる。一方近年、バイオガラスの浸透培養液を用い、ヒト歯根膜線維芽細胞が骨芽細胞へと分化する可能性を見出した。この結果は、バイオガラス表面のCaとMg、ならびにそれらのイオン放出が口腔上皮細胞や線維芽細胞への接着性の向上にも効果的に寄与する可能性を示しており、これらの細胞とバイオガラスとの封鎖性が向上して細菌侵入阻止効果が期待できる。つまりY-TZPへバイオガラスを結合させて生体活性を付与できれば、Y-TZPインプラントが早期オッセオインテグレーション

の獲得とインプラント周囲炎の予防の両方に効果を有する可能性が極めて高いと考え、本研究を着想したのが当初の背景である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、細胞の活性化を促進する生体組織結合性バイオガラスをイットリウム部分安定化ジルコニアに焼結固着して新しいインプラントを開発し、オッセオインテグレーションが早期に獲得でき、上皮細胞や歯肉線維芽細胞の細胞挙動を変化させてインプラント周囲炎の予防につなげることが出来るかを、臨床応用を視野に入れて明らかにすることである。

3. 研究の方法

イットリウム部分安定化ジルコニア(Y-TZP)の焼結時に2種類の粒径(50, 125 μm)のYTZPビーズを圧接焼結(1,400 , 3時間)し、表面に凹凸の形状を付けた後で、その上にバイオガラス(BG45s5)を焼結する方法を確立し、細胞増殖性についての実験を行った。実験では2種類の粒径のジルコニアビーズを使ったディスク状試験片(直径10mm、厚さ1mm)とビーズを使用しないディスク試験片を作製した。また、それぞれの種類のディスクにゾルゲル法によりバイオガラスを焼結固着(1,200 , 1時間)したディスク試験片も作製した。細胞増殖性試験には早期オッセオインテグレーションの確認のため骨芽細胞様細胞(MC3-T3-E1)を使用し、2日、4日、6日後の細胞増殖性について調べた。

4. 研究成果

図1aにジルコニアビーズを圧接焼結した試験片の断面の電子顕微鏡(SEM)像を示す。

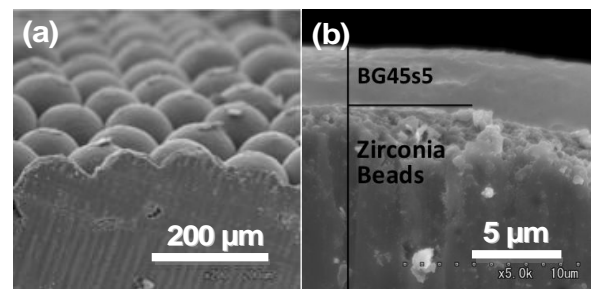


Fig. 1 the SEM images for cross-sectional view of zirconia beads (B125) coated plates (a) and BG covered zirconia beads coated plates (b).

ジルコニアビーズが強固にジルコニアに固着されているのが解かる。図1bはバイオガラスをゾルゲル法でコーティングし、1,200 1時間で焼結固着した試験片の断面SEM像である。コーティング層はゾルゲル法で均一にすることができた。すべての面がバイオガラスでカバーされているのが解かる。図2はバイオガラスコーティング前後の細胞接着像である。バイオガラスコーティングすることでも細胞増殖性が増加している。

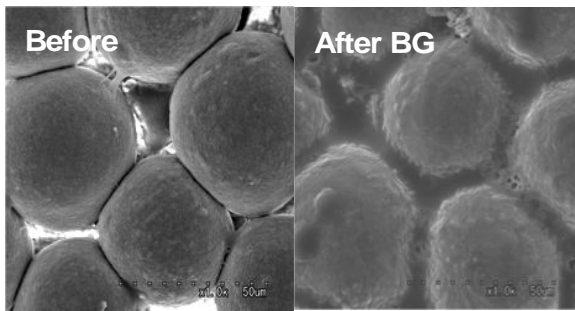


Fig. 2 SEM images of cell morphology for beads (B53) coated zirconia before and after BG

図3、4に細胞増殖性の結果を示す。細胞増殖期間の4日、6日において、バイオガラスコーティング有りは、無しに比べて有意に高い細胞増殖性を示した(図3)

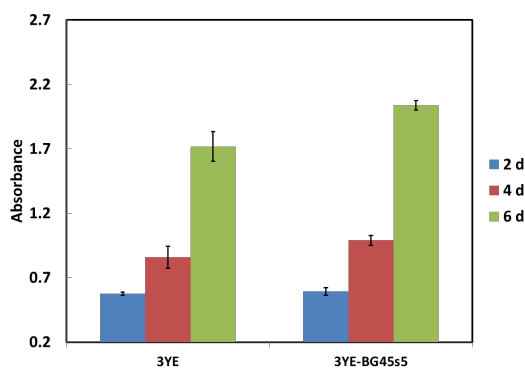


Fig. 3 Effect of BG coating on the cell proliferation.

ビーズのサイズが大きい方の細胞増殖性が増加することも解かった(図4)

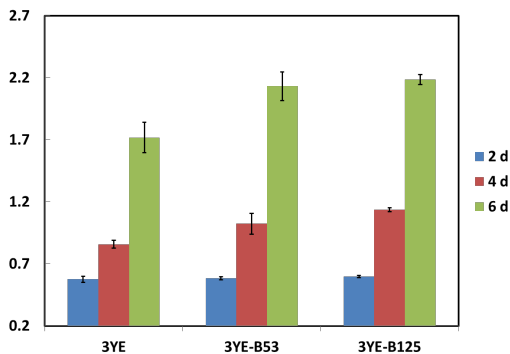


Fig. 4. Effect of roughness and surface chemistry on the cell proliferation.

さらに、ビーズ無しのジルコニアより、ビーズ有の方が、その細胞増殖性が増加することも解かった。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計10件)

Takase K, Watanabe I, Kurogi T, Murata H: Evaluation of glass transition temperature and dynamic mechanical properties of autopolymerized hard

direct denture relines resins. Dent Mater J 34(2):211-218, 2015(査読有).
Matsunaga J, Watanabe I, Nakao N, Watanabe E, Elshahawy W, Yoshida N. Joining characteristics of titanium-base orthodontic wires connected by laser and electrical welding methods. J Mater Sci Mater in Med. 26:5391-5399. 2015(査読有).
Tsujimoto M, Irifune Y, Tsujimoto Y, Yamada S, Watanabe I, Hayashi Y. Comparison of Conventional and New-generation Nickel-Titanium Files in Regard to Their Physical Properties. J Endodont 40:1824-1829, 2014(査読有).
Okumura Y, Shiraishi T, Yoshida K, Kurogi T, Watanabe I, Murata H. Influence of composition and powder/liquid ratio on setting characteristics and mechanical properties of autopolymerized hard direct denture relines resins based on methyl methacrylate and ethylene glycol dimethacrylate. Dent Mater J. 33:522-529. 2014(査読有).
Matsuda S, Ohba S, Yoshimura H, Kobayashi J, Watanabe I, Sano K. Assessment of Migrated Foreign Bodies in the Maxillae by X-ray Fluorescence Spectrometry. Journal of Craniofacial Surgery. 25:233-235. 2014(査読有).
Muratomi R, Kamada K, Taira Y, Higuchi S, Watanabe I, Sawase T. Comparative study between laser sintering and casting for retention of resin composite veneers to cobalt-chromium alloy. Dent Mater J. 32:939-945, 2013(査読有).
Yoshida K, Kurogi T, Torisu T, Watanabe I, Murata H. Effects of 2,2,2-trifluoroethyl methacrylate on properties of autopolymerized hard direct denture relines resins. Dent Mater J, 32: 744-752, 2013(査読有).
Hirakawa Y, Jimbo R, Shibata Y, Watanabe I, Wennerberg A, Sawase T. Accelerated bone formation on photo-induced hydrophilic titanium implants; an experimental study in dog mandible. Clin Oral Implants Res, 24: 139-144, 2013(査読有).
Odatsu T, Jimbo R, Wennerberg A, Watanabe I, Sawase T. Effect of polishing and finishing procedures on the surface integrity of restorative ceramics. Am J Dent 26:51-55, 2013(査読有).
Elshahawy W, Ajlouni R, James W, Abdellatif H, Watanabe I. Elemental

iron release from fixed restorative materials into patient saliva. J Oral Rehabil 40(5): 381-388, 2013(査読有).

[学会発表](計8件)

Valanezhad A, Shiraishi T, Sawase T, Watanabe I: Mechanical and biological performance of glass ionomer cement modified by bioactive glass nanoparticles. 27th Symposium and Annual Meeting of The International Society for Ceramics in Medicine, October 27-29, Bali, Indonesia, 2015 {Abstract No. P29, 2015}

Nourani M, Sumita Y, Valanezhad A, Watanabe I, Asahina I: Evaluation of the bone regeneration potential of bioactive glass enhanced with PRP and BMP2 in an augmentation model. A comparative study. The 15th Meeting of Iranian Academy of Periodontology, October 6-9, Tehran, Iran, 2015{Abstract}

Valanezhad A, Watanabe I: Effects of bioactive glass nanoparticles on glass ionomer cement properties. International Porous Powder Materials (PPM), September 15-18, Izmir, Turkey, 2015 {Abstract No. 701, 2015}

中尾紀子, 迫田 敏, 渡邊郁哉: ジルコニア材料の高速研削性に関する研究, 第64回日本歯科理工学会学術講演会, 10月4-5日, アステールプラザ(広島市){日本歯科理工学会誌, 33(5): p. 410, 2014}

中尾紀子, 松永淳子, 渡邊悦子, 吉田教明, 渡邊郁哉: 電氣的/レーザー溶接法による矯正用ワイヤー接合法の評価, 第63回日本歯科理工学会学術講演会, 4月12-13日, タワーホール船堀(東京都){日本歯科理工学会誌, 33(2): p. 111, 2014}

中尾紀子, 松永淳子, 渡邊悦子, 吉田教明, 渡邊郁哉: 矯正用チタン合金ワイヤーの電氣的溶接法による接合, 第62回日本歯科理工学会学術講演会, 10月21-22日, 日本歯科大学(新潟市){日本歯科理工学会誌, 32(5), p. 347, 2013}

中尾紀子, 松永淳子, 渡邊悦子, 吉田教明, 渡邊郁哉: 矯正用チタン合金ワイヤーの電氣的溶接法による接合, 第62回日本歯科理工学会学術講演会, 10月21-22日, 日本歯科大学(新潟市){日本歯科理工学会誌, 32(5), p. 347, 2013}

中尾紀子, 松永淳子, 渡邊悦子, 吉田教明, 渡邊郁哉: 審美性を考慮した矯正用アーチワイヤーの摩擦特性, 第61回日本歯科理工学会学術講演会, 4月13-14日, タワーホール船堀(東京都){日本歯科理工学会誌, 32(2), p. 120, 2013}

(1)研究代表者

渡邊 悦子(WATANABE, Etsuko)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・
客員研究員
研究者番号: 00325664

(2)研究分担者

渡邊 郁哉(WATANABE, Ikuya)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・
教授
研究者番号: 00274671

(3)研究分担者

黒嶋 伸一郎(KUROSHIMA, Shinichiro)
長崎大学・病院(歯学系)・講師
研究者番号: 40443915