

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K06074

研究課題名(和文)インプラント周囲炎抑制のための軟組織との接着を可能にする表面改質プロセスの確立

研究課題名(英文) Development of surface modification process enabling adhesion with soft tissue for suppressing peri-implantitis

研究代表者

水谷 正義 (Mizutani, Masayoshi)

東北大学・工学研究科・准教授

研究者番号：50398640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：歯の健康は生活の質(QOL)向上に密接な関係がある。歯の健康を維持する方法の一つとしてインプラント治療によって欠損歯を補綴することが行われているが、この方法では細菌感染による炎症が問題になっている。この課題に対し、本研究ではレーザー加工により材料表面の微細構造と化学的性質変化を同時に行うことで、生体適合性と細菌付着抑制の性質 - 疎水性、光触媒能など - を両立したインプラントにとって理想的な機能性表面の創成を目指した。その結果、細菌付着抑制効果と細胞の成長促進に適切な表面形状(構造)について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、インプラント治療で問題となっている細菌感染への対応が求められているが、解決策の確立には至っていない。この課題に対し、本研究では薬剤耐性菌の存在が世界的に問題視される中、薬剤を用いることなく細菌感染抑制を検討した点と、同一表面に対して細菌と骨芽細胞様細胞を用いた評価を行い、溝形状が細菌付着抑制かつ生体適合性を両立する機能性表面創成の可能性を示した点において医・工学的に意義深いものである。なお、本研究の継続により溝形状と細菌・骨芽細胞様細胞との関係性をより詳細に調査することで、さらなる性能向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Dental health is closely related to quality of life (QOL) improvement, and implant therapy is effective in prosthesis for missing teeth and recovery of QOL. Currently, however, inflammation caused by bacterial infection is a problem in implant therapy. The purpose of this study is to create ideal functional bio-interfaces that have both biocompatibility and anti-bacterial adhesion properties, e.g. hydrophobicity and photocatalytic activity by the simultaneous process of microfabrication and chemical property changes on the material surface with laser processing. In conclusion, functional bio-interfaces for dental implants may be realized by forming grooves suppressing bacterial adhesion and suitable micro-irregularities promoting cell growth.

研究分野：生産工学・加工学

キーワード：レーザー加工 表面改質 歯科インプラント 細胞親和性 生体適合性 抗菌性

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

歯科インプラント治療の著しい普及に伴い、インプラント周囲に炎症を起こす“インプラント周囲炎”の罹患率も増加している。具体的には、インプラント治療を受けた患者の11~47%が、5~10年でインプラント周囲炎に罹患することが報告されている¹⁾。その一方で、インプラント周囲炎を抑制する、あるいは治療する適切な方法は確立されていないのが現状である。

現在のインプラントでは、骨などの硬組織との接着について数多く研究がなされており、接着までに一定の期間を要するもののインプラントと硬組織は強固に接着する。それに対して図1に示すような軟組織（上皮組織）との接着は脆弱であり²⁾、インプラント周囲炎が発症しやすく、骨吸収による脱落の危険も孕んでいる。したがって、インプラント治療において軟組織との接着は、細菌の侵入や骨吸収を防止するためにも極めて重要となる。

軟組織と接触する部位において、現状では表面を鏡面状に仕上げることによって繊維性結合組織の収縮により物理的に封鎖するという手法が行われている。これに対し最近では、組織との確実な接着を獲得し、いわゆる“生物学的封鎖”を達成するための方法が検討されている。例えば、表面に50 μ m程度の周期的な溝や孔を作成することにより、インプラントの長軸方向と垂直に配向する軟組織との接着を狙った研究がなされている³⁾。また、幾何学的な形状ではなく、表面処理により接着性タンパクを介して軟組織との接着を実現するといった研究も行われている⁴⁾。

以上、要するに軟組織との接着において鍵となるのは「幾何学形状」と「表面性状」であり、これらについて研究レベルでは2000年代前半から検討されてきた。ただし、世界的に見ても、現在までのところ軟組織との接着を積極的に得るための製品は実用されておらず、インプラント治療にとって解決することが急務な課題となっている。本研究ではこの課題の解決を目指して遂行したものである。



図1 インプラントに対する組織の接着

2. 研究の目的

当該研究者は、デンタルインプラントの歯根部として広く用いられる純チタンを対象とし、レーザー加工により被処理材表面に熱が加わることで生じる酸化反応を利用して、“幾何学形状”と“表面性状（結晶構造）”を同時に制御し、骨芽細胞との親和性を向上させることに成功している。

さらに本手法により、ラットへの埋入試験による病理組織学的な評価においても良好な「骨との生着」を獲得できることを明らかにしている（図2）。

つまりこれまでの結果は、申請者が提案する手法が、「幾何学形状」と「表面性状」を一つのプロセスで同時に制御可能となる特殊な表面改質であることを示すとともに、その相乗効果により骨生着性に優れる表面を創成可能なことを示すものであった。ただし現段階では、どのような条件でレーザーを加工すると、どのような形状ができるのか、あるいは、そのときに表面性状がどう変化するかについては不明であり、表面の機能を制御するまでには至っていない。また、これまでの研究成果から、申請者が提案する手法により骨組織との親和性が高いことが確認されているが、本研究で対象とする軟組織に対して適合（親和）するかどうか、あるいはどのような振舞いをするかは明らかになっていない。

当該研究者はこうした状況を受け、レーザー加工プロセス中に加工面で生じる現象について解明し、インプラントに対する表面改質法の実用プロセスとして確立するとともに、それが軟組織の接着に及ぼす影響を解明することを考えた。

そこで本研究では、インプラント周囲炎を抑制可能とする軟組織に適合したインプラントの開発に向けて、以下の2点について明らかにすることを目的とした。

(1) レーザ加工によるインプラントの表面改質法の確立

材料にレーザーが照射された際に生じる現象について実験的・解析的に解明し、その制御を可能とすることでインプラントの表面改質法として確立する。また、得られた知見を基に軟組織との接着を可能とする「幾何学形状」と「表面性状」の創成を狙う。

(2) レーザ加工により創成された改質面の生物学的評価

レーザー加工により改質された表面の生物学的安全性について、細胞培養実験および動物実験の2つの観点から検証を行い、その有効性について確認する。

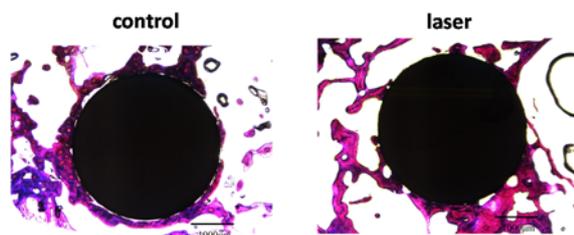


図2 ラットへの埋入試験による病理組織学的評価 - レーザ加工を行うことで良好な「骨生着性」を獲得できる。

3. 研究の方法

研究目的を達成するにあたり、まずは『レーザ加工によるバイオインプラントの表面改質法の確立』を目標として、(1)シミュレーションによる加工現象の解析、(2)「幾何学形状」と「表面性状」の実験的検証を行い、(3)(1)、(2)の結果を踏まえ、レーザ加工による表面改質法の確立を目指した。その後、得られる表面に対し、軟組織の接着に関する(4)繊維芽細胞を用いた細胞学的評価、(5)動物実験による病理組織学的評価を行うことにより、加工面上でどのような機序で軟組織の接着が起こるのかについて解明することを目指した。最終的には、各項目で得られた知見を統合化することにより軟組織の接着に適した表面設計を行った。

4. 研究成果

具体的な研究成果の一例を示す。まず、インプラント材として注目されるチタン・チタン合金の1種であるTi-6Al-4V合金に対してナノ秒パルスレーザを利用した加工を施し、加工条件の違いにより表面に異なる形状を創成したことを確認した(図3(a)-(c)および図4)。加工面の濡れ性は時間とともに変化し、最終的に加工前よりも疎水化した。この現象は表面形状と表面の化学的安定性の変化によるものだと示唆された。また、加工条件によっては試料表面にアナターゼ型TiO₂、ルチル型TiO₂の他、TiO、Ti₃O₅の存在を確認した。ここで、TiOとTi₃O₅はレーザ照射部で還元反応が生じたことで酸素欠陥が導入されて生じたと考えられ、レーザ加工による光触媒能向上の可能性が示唆された。

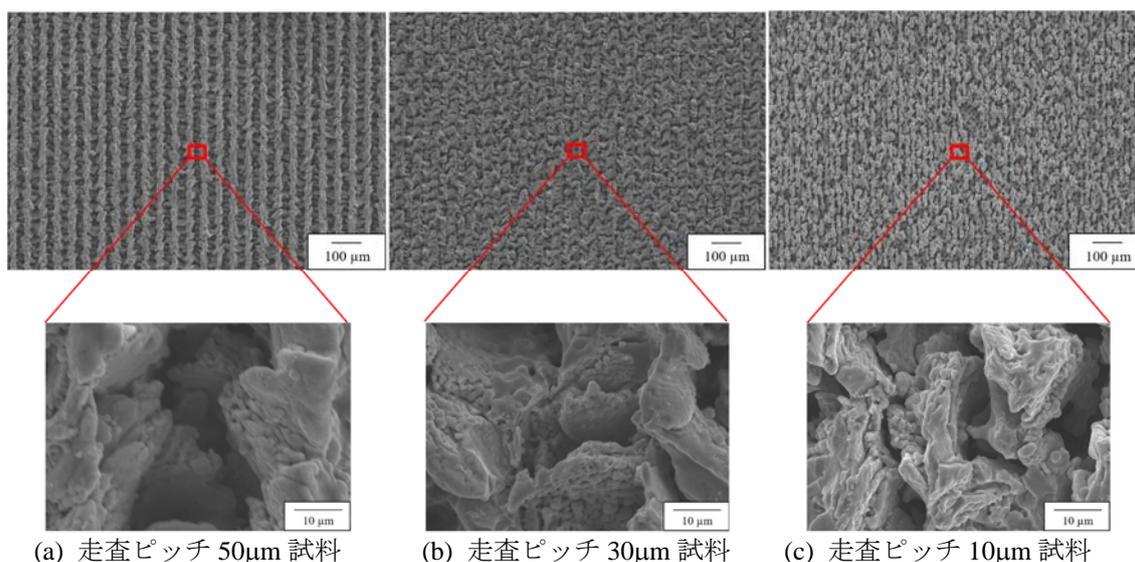


図3 加工条件の違いによる表面形状の変化

次に加工試料に対して大腸菌と黄色ブドウ球菌を用いた評価を行った。その結果、細菌付着抑制には濡れ性ではなく表面形状の影響が大きく、先行研究で考案された空気層介在による細菌付着抑制を狙った微細構造は細菌付着促進に繋がることと、溝形状は細菌間連絡を分断し成長を抑制する可能性が示唆された。ただし、加工試料の可視光応答性は確認されず、最適な割合でアナターゼ型TiO₂、ルチル型TiO₂と酸素欠陥導入を実現する加工条件の検討が求められる。

骨芽細胞様細胞を用いた評価を行った結果、増殖・分化の度合いは通常の研磨を施した試料と低出力でレーザを照射した試料(低出力試料)は同程度で、走査ピッチ30μm試料は抑制されることが確認された。粗造面は細胞の形態を変化させることで増殖・分化を促進する利点と、細胞の伸展と細胞接着分子の発現を阻害することで増殖・分化を抑制する可能性が報告されている。低出力試料は微細凹凸の形成が抑えられたことで優れた細胞の成長が生じなかった一方で、走査ピッチ30μm試料は微細凹凸の存在が細胞成長に悪影響を及ぼした可能性があることから、微細凹凸の影響についてさらに考慮する必要がある。細菌試験の結果と併せると、溝形状が目的とする性質を持つ形状に近いこと示唆された。

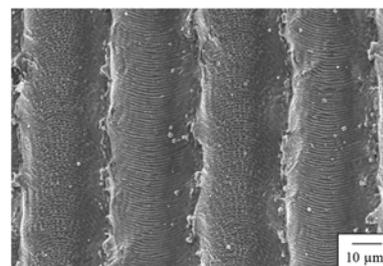


図4 低出力でレーザを照射した試料

- 参考文献：1) American Academy of Periodontology Report, *J Periodontol*, 84, (2014), 436-443.
2) Ikeda H. et al., *J periodontal*, 71, (2000), 961-973.
3) Yoshinari M. et al., *J Biomed Mater Res*, 65A, (2003), 359-368.
4) Hayakawa T. et al., *Biomater*, 25, (2004), 119-127.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kodama Shuhei, Suzuki Shinya, Hayashibe Kazuya, Shimada Keita, Mizutani Masayoshi, Kuriyagawa Tsunemoto	4. 巻 55
2. 論文標題 Control of short-pulsed laser induced periodic surface structures with machining - Picosecond laser micro/nanotexturing with ultraprecision cutting	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Engineering	6. 最初と最後の頁 433 ~ 438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.precisioneng.2018.10.013	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 -
1. 著者名 Yuta Kurashina, Atsushi Ezura, Ryo Murakami, Masayoshi Mizutani, Jun Komotori	4. 巻 30, Article57
2. 論文標題 Effect of hydroxy groups and microtopography generated by a nanosecond-pulsed laser on pure Ti surfaces	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Materials Science: Materials in Medicine	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -
1. 著者名 HIROTA Masatsugu, HARAI Tomohiro, ISHIBASHI Shinji, MIZUTANI Masayoshi, HAYAKAWA Tohru	4. 巻 38
2. 論文標題 Cortical bone response toward nanosecond-pulsed laser-treated zirconia implant surfaces	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 444 ~ 451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2018-153	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 -
1. 著者名 Kodama S., Yamaguchi H., Shimada K., Mizutani M., Kuriyagawa T.	4. 巻 60
2. 論文標題 Control of short-pulsed laser induced periodic surface structures with machining -picosecond laser nanotexturing with magnetic abrasive finishing-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Engineering	6. 最初と最後の頁 428 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.precisioneng.2019.06.015	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 該当する

1. 著者名 MIZUTANI Masayoshi、OTSUKA Yuichi、KIKUCHI Shoichi	4. 巻 68
2. 論文標題 Forefront in Biomedical Materials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Society of Materials Science, Japan	6. 最初と最後の頁 723 ~ 729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2472/jsms.68.723	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 -

1. 著者名 Harai Tomohiro、Hirota Masatsugu、Hayakawa Tohru、Shimada Keita、Mizutani Masayoshi、Kuriyagawa Tsunemoto	4. 巻 83
2. 論文標題 Imparting Biocompatibility to Zirconia Implants with Nanosecond Pulsed Laser: Formation of Microgrooves and Investigation of Heat Effects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Japan Institute of Metals and Materials	6. 最初と最後の頁 37 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2320/jinstmet.J2018043	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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Masayoshi Mizutani、Shinji Ishibashi、Takumi Mizoi、Masaki Tsukuda、Keita Shimada、Shoichi Kikuchi、Yoshikazu Nakai、Tsunemoto Kuriyagawa
2. 発表標題 Design of Bio-Functional Porous Structure Adopting Metal Additive Manufacturing -Effects of the Porosity and Its Orientation on the Mechanical Property-
3. 学会等名 First European Conference on Structural Integrity of Additively Manufactured Materials (ESIAM19) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinji Ishibashi、Masataka Chuzenji、Takumi Mizoi、Masaki Tsukuda、Hidekazu Maehana、Keita Shimada、Masayoshi Mizutani、Tsunemoto Kuriyagawa
2. 発表標題 Design of Pore Morphology in Porous Metal Manufactured via Selective Laser Melting
3. 学会等名 8th International Conference of Asian Society for Precision Engineering and Nanotechnology (ASPEN 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Harai、Keita Shimada、Masayoshi Mizutani、Satomi Oizumi、Keisuke Nakamura、Masatsugu Hirota、Tohru Hayakawa、Hitoshi Ohmori、Tsunemoto Kuriyagawa
2. 発表標題 Wettability and Osteoblast-Like Cell Behavior on Zirconia Surface Irradiated with Nanosecond Pulsed Laser
3. 学会等名 The 22nd International Symposium on Advances in Abrasive Technology (ISAAT 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝井琢巳、石橋信治、中善寺優昂、佃将希、前花英一、金高弘恭、佐々木理、嶋田慶太、水谷正義、厨川常元
2. 発表標題 高機能性インプラントの実現を目指した根状多孔質構造体の創成
3. 学会等名 2019年度精密工学会春季大会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中善寺優昂、石橋信治、溝井琢巳、嶋田慶太、水谷正義、厨川常元
2. 発表標題 金属積層造形による根状多孔質構造体に関する研究
3. 学会等名 2019年砥粒加工学会先進テクノフェア (ATF2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原井智広、水谷正義
2. 発表標題 レーザー照射ジルコニアの黒化と制御
3. 学会等名 日本材料科学会 第2回北海道・東北支部 材料科学コロキウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中善寺優昂、石橋信治、溝井琢巳、前花英一、嶋田慶太、水谷正義、厨川常元
2. 発表標題 選択的レーザー溶融法による根状多孔質構造体の創成
3. 学会等名 2019年度精密工学会秋季大会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大崎航平、菊池将一、中井善一、石橋信治、嶋田慶太、水谷正義、厨川常元
2. 発表標題 選択的レーザー溶融法により作製した3D積層造形Ti-6Al-4V合金の4点曲げ疲労特性に及ぼすレーザー走査条件の影響
3. 学会等名 日本機械学会 M&M材料力学カンファレンス2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harai Tomohiro, Hirota Masatsugu, Hayakawa Tohru, Shimada Keita, Mizutani Masayoshi, Kuriyagawa Tsunemoto
2. 発表標題 Improvement of biocompatibility by nanosecond pulsed laser
3. 学会等名 The 5th International Symposium on Micro/Nano Mechanical machining and Manufacturing (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原井智広、廣田正嗣、早川徹、嶋田慶太、水谷正義、厨川常元
2. 発表標題 ナノ秒パルスレーザー照射によるジルコニアインプラントの表面改質に関する基礎的検討
3. 学会等名 2018年度精密工学会東北支部学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧田千秋、原井智広、嶋田慶太、水谷正義、厨川常元
2. 発表標題 レーザー照射によるチタン酸化皮膜の結晶構造制御に関する研究
3. 学会等名 2018年度精密工学会東北支部学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原井智広、廣田正嗣、早川徹、嶋田慶太、水谷正義、厨川常元
2. 発表標題 ナノ秒パルスレーザーによる ジルコニア製インプラントへの生体親和性付与 ~レーザー照射による微細凹凸の付与および熱影響の検討~
3. 学会等名 日本材料学会 第66期通常総会・会学術講演会
4. 発表年 2017年

〔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
研究分担者	菅野 太郎 (Kanno Taro) (30302160)	東北大学・歯学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	中村 圭祐 (Nakamura Keisuke) (30431589)	東北大学・歯学研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	早川 徹 (Hayakawa Tohru) (40172994)	鶴見大学・歯学部・教授 (32710)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	廣田 正嗣 (Hirota Masatsugu) (50734860)	鶴見大学・歯学部・学部助手 (32710)	