

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11807

研究課題名（和文）光機能化テクノロジーの広範囲顎骨支持型顎顔面補綴装置への応用に関する基礎的研究

研究課題名（英文）Pilot study on the advantages of photofunctionalization technology for wide-scale bone-anchored facial prosthetics

研究代表者

會田 英紀（AITA, Hideki）

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：10301011

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、埋入前のチタンインプラントに対する紫外線照射（光機能化）により骨との結合能を高めることで、顎顔面領域の腫瘍等によって生じた顎欠損部に埋入したインプラントの長期的な安定を目指すことである。実験的骨粗鬆症ラットモデルにおける逆トルク試験の結果より、チタンインプラントを光機能化することで骨代謝が低下した状態でも骨とインプラントの結合強度が有意に増大することが確認できた。本研究の成果より、顔面インプラントの治療成績を向上させる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

顎顔面補綴診療ガイドライン2019によると顎欠損患者の形態と機能を回復するための顎顔面補綴治療にインプラントを使用することは補綴装置の維持・安定ならびにQOLの向上の面からも望ましいとされているが、デンタルインプラントに比べて生存率が低いとの報告が多い。本研究の遂行により、インプラントの長期的な安定が得られにくい部位における光機能化処理の有効性が示されることから、2012年4月に保険収載されたインプラント支持「広範囲顎骨支持型装置」の治療成績を向上させる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to examine whether UV light-induced biofunctionalization of titanium can enhance the stability of facial implants placed for maxillofacial prosthesis. Removal torque tests revealed that photofunctionalization significantly increased the bone-implant integration strength in the osteoporotic-like condition of ovariectomized rats. Our study indicates that the bone-implant integration capability restored by photofunctionalization could provide an excellent prognosis of wide-scale bone-anchored facial prosthetics.

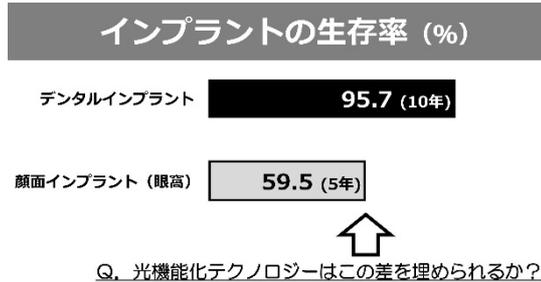
研究分野：医歯薬学

キーワード：歯学 生体材料 インプラント 顎顔面補綴装置 光機能化

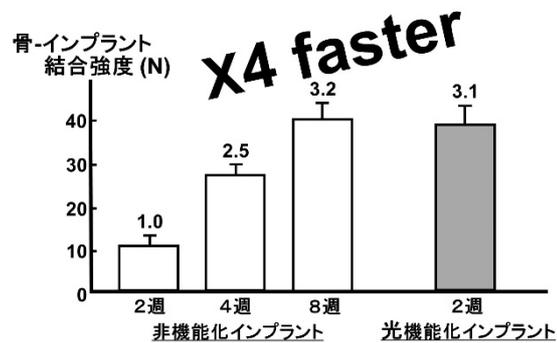
## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた今、ケアからケアへの医療のパラダイムシフトが起こっており、腫瘍等による広範囲顎欠損症例においても、形態・機能の回復だけでなく QOL の回復まで求められている。2012 年 4 月に保険収載されたインプラントを支台とした「広範囲顎骨支持型装置」は正にその期待を担っている。しかしながら、このような顎欠損部位では術後の放射線治療などによって骨代謝が著しく低下していることから、インプラントの短期的ならびに長期的な安定をはかることは極めて困難である。研究開始当時に公開されていた顎顔面補綴診療ガイドライン 2009 でも、顔面欠損患者に対するエピソード治療にインプラントを使用することは装置の維持・安定ならびに QOL の向上の面からも推奨してよいとされているが、デンタルインプラントに比べて生存率が低いとの報告が多かった。また、その 10 年後に公開された 2019 年度版のガイドラインでも同様に記載されており、この臨床重要な問題はいまだに解決していない。



われわれは 2003 年にチタンインプラントの新規表面改質法として光機能化処理法を発明し、ラットモデルにおいて骨伝導能と骨-インプラント結合強度が飛躍的に向上することを示した (Aita et al. Biomaterials 2009)。この光機能化処理により、従来は最大で 60-70% にとどまっていた骨-インプラント接触率が 98.2% まで増加し、埋入後 2 週の光処理機能化酸処理チタン表面のオッセオインテグレーション強度は、無処理の酸処理チタン表面の 3.1 倍 (埋入後 8 週とほぼ同値) を示したことより、この新規表面改質法はオッセオインテグレーションの獲得を大幅に加速する可能性を有していることが確認された。光機能化に関する最初の学術論文 (Aita et al. Biomaterials 2009) が発表された翌年の 2010 年 2 月に、光機能化インプラントは日本において世界で初めて臨床応用が開始された。さらに翌 2011 年 1 月より一般臨床医への光機能化装置 (セラビーム<sup>®</sup> アフィニー, ウシオ電機株式会社) の販売が始まり、研究開始時点では全国の大学付属病院をはじめとして約 220 施設に既に導入されていた。この間、光機能化処理による 治療期間の短縮、適応症の拡大、成功率・生存率の向上を示す臨床論文も公表され (Funato et al. Int J Oral Maxillofac Implants 2013) 着実に臨床エビデンスが蓄積されてきていた。



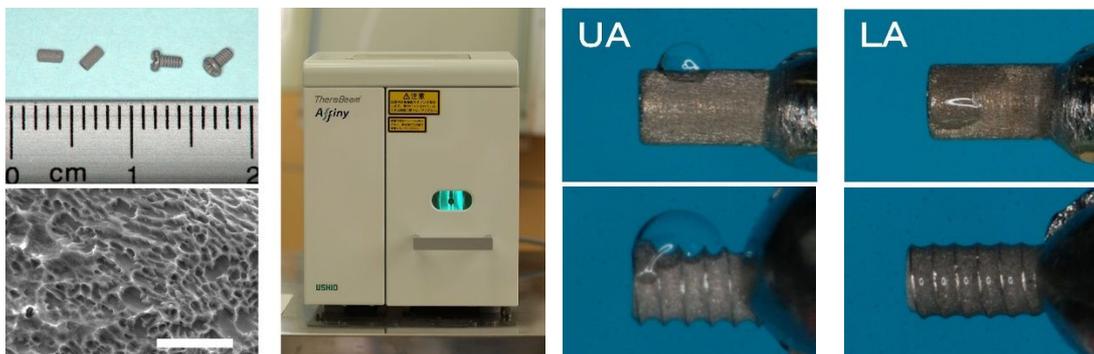
そこで、この光機能化テクノロジーを顔面インプラントに応用して、広範囲顎欠損部位に強力なオッセオインテグレーションの獲得を目指すという着想に至った。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、ラット顔面インプラントモデルの確立とオッセオインテグレーションの獲得が極めて困難な部位における光機能化処理の有効性を調べることである。本研究の遂行により、光機能化テクノロジーを広範囲顎骨支持型顎顔面補綴装置へ応用するための基礎データが得られ、顎骨再建後の機能回復に大きく貢献できる。

### 3. 研究の方法

(1) 試作チタンインプラントの準備とラット顔面インプラントモデルの確立  
シリンダー型ならびにスクリュー型試作純チタンインプラント (ともに直径 1 mm × 長さ 2 mm、JIS 第二種) に 19% フッ化水素酸と 64% 硫酸を用いて、二重に酸処理を施したものをインプラント体として準備した。酸処理後、1 か月間暗所にて保存したものを対照群 (UA) とし、埋入前に光機能化装置を用いて 15 分間の短波長紫外線照射を行ったものを実験群 (LA) とした。



試作チタンインプラントと光機能化装置

光機能化に伴うぬれ性の変化

試作チタンインプラントは、光機能化処理によって疎水性から超親水性に変わることが確認された。

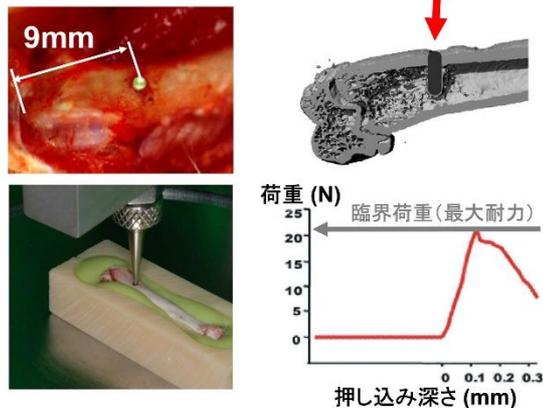
各スクリュー型試作インプラントを6週齢 Sprague-Dawley (SD) 系雄性ラットの上顎骨前頭突起起始部の左右それぞれの位置に埋入した。埋入後3、6週に微小トルク計を用いた逆トルク試験を行い、骨-インプラント結合強度を評価した。なお、本実験は北海道医療大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った(承認番号048号)。



顔面インプラントの埋入と逆トルク試験

(2) 骨粗鬆症ラットモデルの確立

8週齢で卵巣摘出をした12週齢雌性SDラットの左右大腿骨遠心骨端9mmの位置に各シリンダー型試作インプラントを埋入した(OVX-UA、OVX-LA群)。また、卵巣摘出をしない12週齢雌性SDラットにはUAのみ埋入した(Con-UA群)。これらのラットモデルに対して、埋入後2週に摘出したインプラント体を含む大腿骨に対して、卓上試験機(EZTest、島津製作所)を用いた押し込み試験を行い、臨界荷重を測定し、骨-インプラント結合強度を評価した。なお、本実験は北海道医療大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った(承認番号19-053号)。



押し込み試験

(3) 骨粗鬆症ラットモデルにおける顔面インプラントの逆トルク試験

各スクリュー型試作インプラントを8週齢で卵巣摘出をした12週齢雌性SDラットの上顎骨前頭突起起始部の左右それぞれの位置に埋入した(OVX-UA、OVX-LA群)。また、卵巣摘出をしない12週齢雌性SDラットにはUAのみ埋入した(Con-UA群)。埋入後3週に微小トルク計を用いた逆トルク試験を行い、骨-インプラント結合強度を評価した。なお、これらの動物実験はすべて北海道医療大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った(承認番号:048、19-053号)。

(4) インプラント表面のSEM観察ならびにEDX分析

走査電子顕微鏡(SEM)を用いて、逆トルク試験ならびに押し込み試験後のインプラント表面を観察し、さらにEDXにより表面元素分析を行った。

4. 研究成果

(1) 顔面インプラントの逆トルク試験

6週齢で顔面インプラントを埋入した雄性SDラットに対する埋入後3週の逆トルク試験において、対照群と実験群の除去トルク値は、それぞれ  $2.68 \pm 0.54$ ,  $3.80 \pm 0.67$  N·cm であり、骨-インプラントの結合強さを示す除去トルク値は光機能化処理によって1.4倍に有意に増大した( $p < 0.05$ )。さらに、埋入後6週の逆トルク試験において、対照群と実験群の除去トルク値は、それぞれ  $3.45 \pm 0.30$ ,  $4.75 \pm 0.38$  N·cm であり、骨-インプラントの結合強さを示す逆トルク値は光機能化処理によって1.4倍に有意に増大していた( $p < 0.05$ )。

本実験の結果から、ラット顔面インプラントモデルにおいても光機能化処理の効果は埋入後6週まで維持されていることが確認された(図1)。

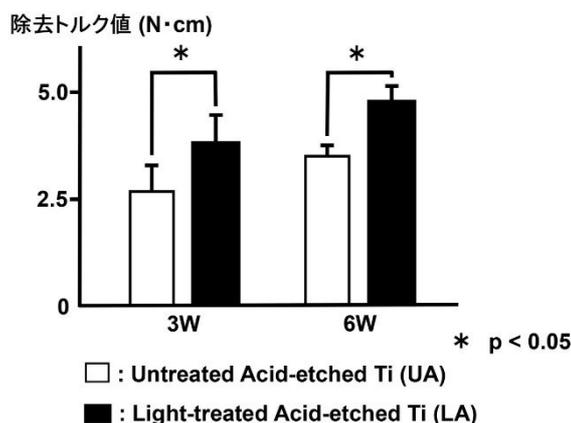


図1 逆トルク試験の結果

(2) 骨粗鬆症ラットモデルにおける押し込み試験

埋入後2週の押し込み試験において、卵巣摘出をしていないSDラットに埋入した対照群インプラント(Con-UA)および卵巣摘出をしたSDラットに埋入した対照群インプラント(OVX-UA)と実験群インプラント(OVX-LA)の骨との結合強度を示す臨界荷重は、それぞれ  $41.7 \pm 3.3$ ,  $33.2 \pm 4.6$ ,  $48.3 \pm 11.7$  N であり、卵巣摘出によって骨-インプラント結合強さは約20%低下したが、光機能化処理によって、卵巣摘出をしていないラットに埋入した対照群インプラントと同程度まで回復した( $p < 0.05$ ) (図2)。

(3) 骨粗鬆症ラットモデルにおける顔面インプラントの逆トルク試験

埋入後3週の逆トルク試験において、卵巣摘出をしていないSDラットに埋入した対照群インプラント (Con-UA) および卵巣摘出をしたSDラットに埋入した対照群インプラント (OVX-UA) と実験群インプラント (OVX-LA) の骨との結合強度を示す除去トルク値は、それぞれ  $0.87 \pm 0.06$ 、 $0.50 \pm 0.10$ 、 $1.13 \pm 0.21$  N·cm であり、卵巣摘出によって骨 - インプラント結合強さは約43%低下したが、光機能化処理によって、卵巣摘出をしていないラットに埋入した対照群インプラントと同程度まで回復した ( $p < 0.05$ ) (図3)。

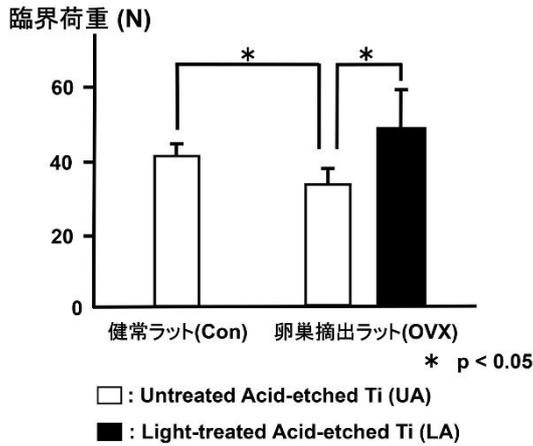


図2 押し込み試験の結果

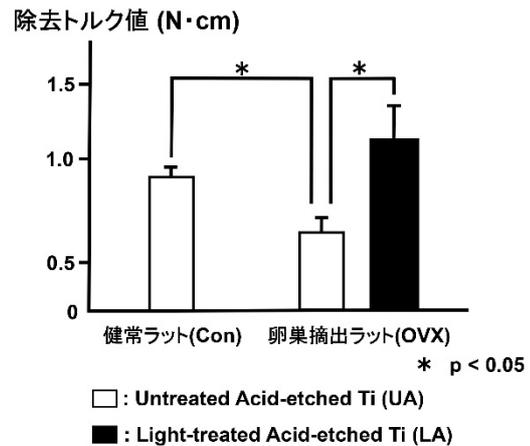


図3 逆トルク試験の結果

(4) SEM 観察ならびに EDX 分析の結果

バイオメカニカル試験後の光機能化群のインプラント表面には対照群と比較して多くの骨様組織の付着が認められた。さらに、光機能化インプラント表面の石灰化組織は対照群と比較して高度に石灰化していることが EDX 分析の結果から確認された (図4)。

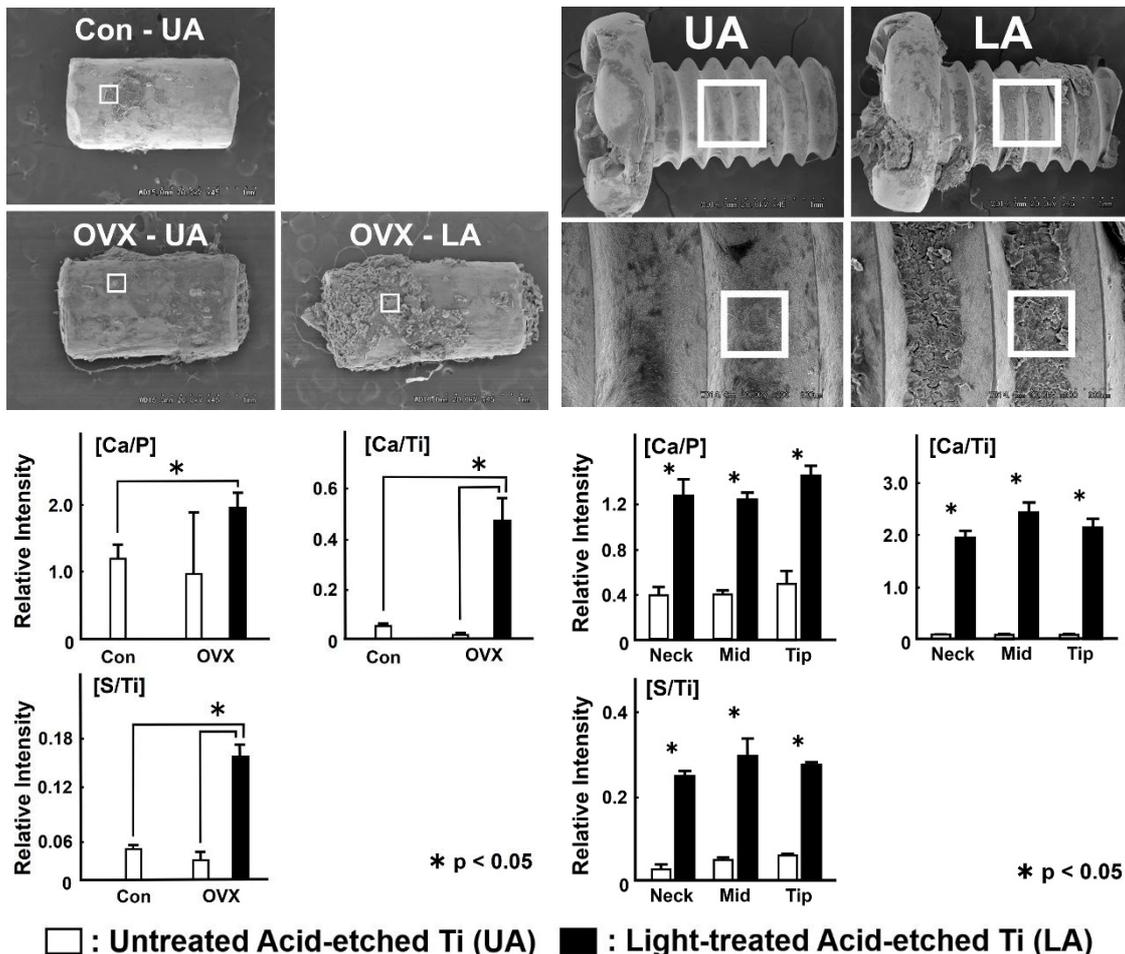


図4 バイオメカニカル試験後のインプラント表面の SEM 像ならびに EDX 分析

本研究成果から、広範囲顎欠損を想定した顔面インプラントモデルにおいてもインプラントを光機能化することで卵巣摘出によって低下した骨代謝能を補償しうることが確認されたため、広範囲顎骨支持型装置に応用される顔面インプラントの予後を改善する可能性が示唆された。

<引用文献>

厚生労働省、広範囲顎骨支持型装置および広範囲顎骨支持型補綴に関する評価の新設、2012  
<[https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/iryuhoken15/dl/h24\\_01-07-7.pdf](https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/iryuhoken15/dl/h24_01-07-7.pdf)> [accessed 20.5.28].

日本顎顔面補綴学会編、顎顔面補綴診療ガイドライン 2019、2019 <<https://jamfp.sakura.ne.jp/wp-content/uploads/3d177a32ca7866e8bf0c896147ad56f6.pdf>> [accessed 20.5.28].

Aita H, Hori N, Takeuchi M, Suzuki T, Yamada M, Anpo M, Ogawa T, The effect of ultraviolet functionalization of titanium on integration with bone, *Biomaterials*, 30, 2009, 1015-25

Funato A, Yamada M, Ogawa T, Success rate, healing time, and implant stability of photofunctionalized dental implants, *Int J Oral Maxillofac Implants*, 28, 2013, 1261-71

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kado T, Aita H, Ichioka Y, Endo K, Furuichi Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Chemical modification of pure titanium surfaces to enhance the cytocompatibility and differentiation of human mesenchymal stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dent Mater J	6. 最初と最後の頁 1026-1035
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4012/dmj.2018-257	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Aita H, Kemuriyama S, Kono M, Maida T, Hikita K, Koshino H, Ogawa T
2. 発表標題 Ultraviolet photofunctionalization of titanium enhances bone-implant integration in osteoporotic-like condition
3. 学会等名 2019 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 煙山修平、河野 舞、舞田健夫、越野 寿、會田英紀
2. 発表標題 卵巣摘出がラットモデルにおけるオッセオインテグレーション獲得におよぼす影響と光機能化処理の効果
3. 学会等名 北海道医療大学歯学会第38回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aita H, Kemuriyama S, Kono M, Maida T, Hikita K, Koshino H, Ogawa T
2. 発表標題 Ultraviolet photofunctionalization of titanium maintains long-lasting superiority in bone-implant integration
3. 学会等名 2018 IADR/PER General Session & Exhibition UK (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 煙山修平、河野 舞、舞田健夫、越野 寿、會田英紀
2. 発表標題 光機能化処理はビスホスホネート製剤による骨 - インプラント結合強度の低下を補償する
3. 学会等名 平成30年度公益社団法人日本補綴歯科学会東北・北海道支部総会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 煙山修平、會田英紀、河野 舞、坂田美幸、舞田健夫、遠藤一彦、越野 寿
2. 発表標題 光機能化処理によって増強された骨-インプラント結合強度は長期間安定している
3. 学会等名 第47回日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aita H
2. 発表標題 Paradigm shifts in surface modification of titanium implant -Reconsidering and refining osseointegration-
3. 学会等名 41st Annual conference of the European Prosthodontic Association (招待講演) (国際学会)
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	河野 舞  (KONO Mai)  (90586926)	千葉県立保健医療大学・健康科学部・准教授    (22501)	

## 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
研究協力者	煙山 修平  (KEMURIYAMA Shuhei)	北海道医療大学・歯学部・大学院生	
研究協力者	小川 隆広  (OGAWA Takahiro)	カリフォルニア大学・歯学部・教授	