

平成 31 年 4 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17180

研究課題名(和文)インプラントから溶出したチタンイオンがephrinとEphの相互作用に与える影響

研究課題名(英文)Effect of the interaction between ephrin and Eph by titanium ions elution from the surface of dental implant.

研究代表者

和智 貴紀(WACHI, TAKANORI)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：00778863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：口腔インプラント治療の成功のためには、メンテナンスを続けながら、合併症のひとつであるインプラント周囲炎を予防することが必要である。インプラント体によく用いられるチタンは高い耐腐食性や生体親和性を併せ持っているが、酸性環境下でフッ化物に暴露されるとチタン表面が腐食することが知られている。溶け出したチタンイオンが、細菌が産生した内毒素と共存した環境が、骨代謝経路の一つであるephrin/Eph経路にどのような影響を与えるか解析した。その結果、ephrin/Eph経路に大きな影響を与えないことが分かり、インプラント周囲炎における骨吸収にはRANKL/RANK経路がより関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然歯に対して開発されたフッ化物を含有する各種材料を、インプラントが存在する口腔内に応用する際には注意が必要である。これまで、チタンに対する影響についてのみ議論されることが多かったが、フッ素によりチタンが溶出した場合に、その溶出したチタンイオンがインプラント周囲組織にどのような影響を与えるのかまで検証した研究は過去の我々の研究を除いて極めて少ない。その点で、本研究は非常に独創的である。

研究成果の概要(英文)：It is necessary to prevent the peri-implantitis which is one of the complications while continuing maintenance for the success of the oral implant treatment. Commonly used titanium has excellent corrosion resistance and biocompatibility. However, it has been reported that titanium was corroded by low pH solution. The state that the titanium ion which had melt from the dental implant with the endotoxin which bacteria produced had what kind of influence on the ephrin/Eph pathway that was one of the bone metabolic pathways or analyzed it. As a result, little influence on the ephrin/Eph pathway, and it was suggested that RANKL/RANK pathway participated in bone resorption in the peri-implantitis.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：インプラント周囲炎 チタンイオン メンテナンス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

チタンはイオン化傾向が大きいにも関わらず、その表面に強固な不導体膜である酸化チタン層を形成しているため優れた耐食性と生体適合性を有し(Wataha JC, et al. J Oral Rehabil 1996)、適度な機械的性質を発揮することから、医科では人工関節、歯科では歯冠補綴物やインプラント体等に広く用いられている(Long M, et al. Biomaterials 1998)。しかしながら、チタンは酸性環境下においてフッ素化合物(以下、フッ化物)に暴露されるとその表面の不導体膜が破壊・腐食され、一部のチタンをイオン化するとされている(Nakagawa M, et al. Dent. Mater. J. 2002)。

我々はこれまで、天然歯のう蝕予防に应用されるフッ化物の一つである NaF の溶液は、純チタン製のインプラント体やアバットメントを腐食させ、溶出したチタンイオンがインプラント周囲組織に停滞・蓄積すること、また溶出したチタンイオンが、成人性歯周炎の原因菌であり、インプラント周囲炎に罹患した組織からしばしば検出される Porphyromonas gingivalis 由来の Lipopolysaccharide(以下、P.g.-LPS)が周囲組織に与える影響を TLR-4 の発現増強を介して増悪させる因子となる可能性を解明してきた(Wachi T, et al. Toxicology 2015)。

2. 研究の目的

(1)インプラントの代表的な材料として用いられるチタンは高い生体安定性を誇るが、酸性環境下においてフッ化物に暴露されると、チタン表面の不導体膜が破壊・腐食されることは広く知られている。実際に臨床応用されているフッ化物製品を口腔内応用した場合にもチタン表面が腐食することが分かってきている。本研究では、チタン製アバットメントやインプラント体から溶出したチタンイオンが、インプラント周囲炎に罹患した組織から検出される細菌が産出する内毒素(以下、LPS)と連動して、インプラント周囲組織、特に骨組織にどのような影響を与えるかを解析することを目的とした。

(2)本研究課題にとって、どの様にすればチタンの溶出を食い止められるかを追求することも重要な課題である。(1)ではフッ化物がチタン表面を腐食することでチタンイオンが周囲に溶出することを念頭に置いている。しかしながら、近年メンテナンスにおけるプロフェッショナルケアを行う際にも、インプラント体やアバットメント表面を傷つけチタンが剥離することも分かってきている。そこで、天然歯用に開発された歯面清掃器具をインプラントに転用し、補綴装置表面を傷つけずにかつプラークを除去できる方法を解明することを目的とした。

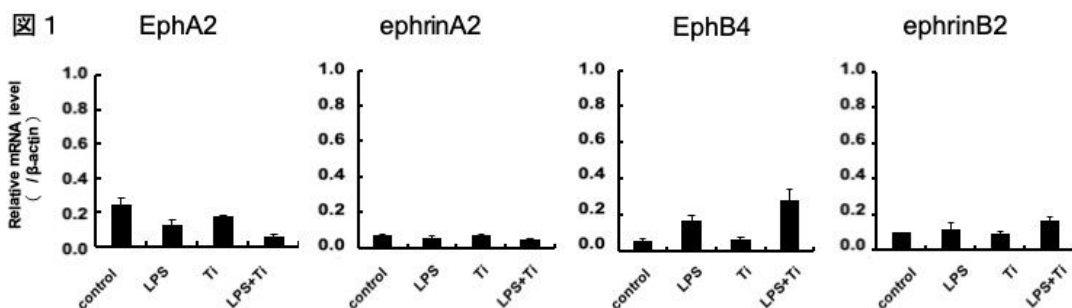
3. 研究の方法

(1)本研究では、チタンイオンとインプラント周囲炎罹患組織から高頻度で検出される種々の細菌が産生する LPS とがインプラント周囲骨代謝に与える影響について、特に ephrin/Eph 経路に焦点を当てて検討することを目的とする。*in vitro* 研究として、マウス由来骨芽細胞様細胞株(MC3T3-E1)を用いた。また、インプラント周囲炎組織からも高頻度で検出され、歯周病原菌としても知られる Porphyromonas gingivalis(以下、P.g.)の LPS を実験に用いた。培養上清に、それぞれの菌種の LPS 溶液(InvivoGen, San Diego, CA, USA)または/およびチタンイオン ICP 標準液(Merck, Darmstadt, Germany)を添加した場合の ephrin/Eph 分子発現がどう変化するかを検討した。

(2)インプラント体、アバットメントおよび上部構造を模して、純チタン板を実験に用いた。チタン版表面に人工プラークを塗布しサンプルとした。非接触型歯面清掃器具に関して併用する噴霧用パウダー(炭酸水素ナトリウム群、グリシン群、エリトリール群)によって、サンプルの表面性状に対して与える影響を SEM 観察および表面粗さ計測により解析を行った。

4. 研究成果

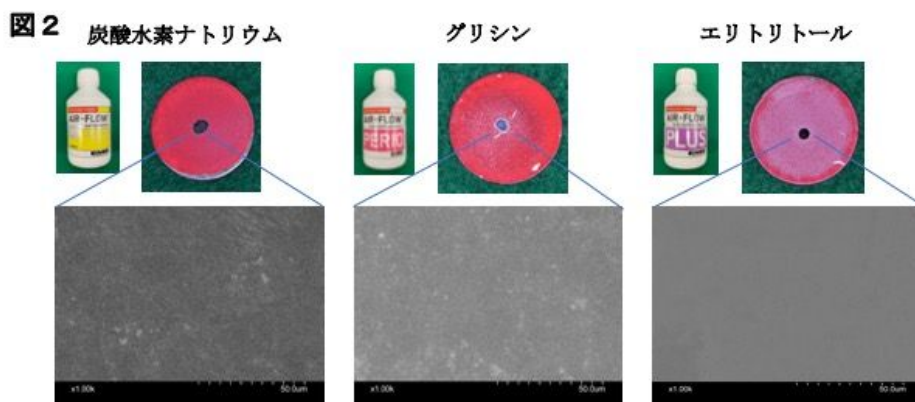
(1) Real-time RT-PCR 法の結果を図 1 に示す。チタンイオンおよび LPS が共存する環境において EphB4 と ephrinB2 の m-RNA 発現が増加傾向を示したものの、どちらか一方が存在する状態と比較して有意差を認める結果は得られなかった。



これにより、RANKL/RANK 経路で解明された溶出チタンがインプラント周囲炎の増悪に関与して

いるメカニズムは，ephrin/Eph 経路には適応されないことが示唆された．

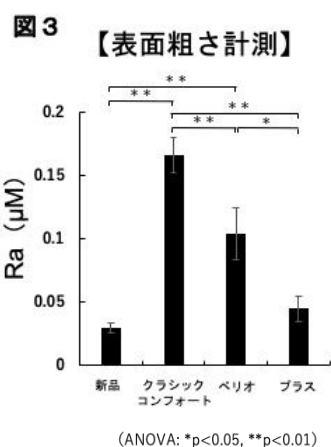
(2) サンプルに各種パウダーを噴霧した際の肉眼像および SEM 像を図 2 に示す．



すべてのパウダーにおいてプラークの除去を認めた．また，炭酸水素ナトリウム群およびグリシン群では粗像面が観察された．

次に表面粗さ計測の結果を図 3 に示す．クラシックコンフォートとペリオは新品と比較して有意に高い Ra 値を示した．

これらにより本研究で，プロフェッショナルケアにおけるメンテナンスに非接触型歯面清掃器具を使用する際には，補綴装置やアバットメント表面を傷つけにくく，かつプラーク除去可能なエリトリトール製の噴霧用パウダーを用いるのが望ましいことが示唆された．



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Roles of ephrinB2 and EphB4 in alveolar bone under initial compressive mechanical stress of dental implant replacement
Kitamura K, Yuichi Mine, Koto W, **Wachi T**, Shinohara Y, Makihira S, Koyano K
Journal of Dentistry & Oral Disorders 2018; 4(1)
査読あり

〔学会発表〕(計 3 件)

和智貴紀, 荻野洋一郎, 牧平清超, 北村和幸, 古藤航, 首藤崇裕, 濱里碧, 古谷野潔
「非接触型歯面清掃器具を用いたインプラントメンテナンスについて検討」
日本口腔インプラント学会第 36 回九州支部学術大会 沖縄、1 月、2019 年

首藤崇裕, 峯裕一, **和智貴紀**, 二川浩樹, 柿本和俊
「各種歯磨剤を用いてブラッシングしたチタンの表面性状および細胞適合性評価」
第 72 回日本歯科理工学会秋期学術講演会, 2018 年 10 月 6-7 日, 北海道

有水智香, **和智貴紀**, 柏崎晴彦, 和田尚久, 古谷野潔
「高齢インプラント患者における口腔ケアの一症例」
第 15 回日本口腔ケア学会総会学術大会, 2018 年 4 月 28-29 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：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。