

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09679

研究課題名(和文)規格化ナノ構造に接着する蛋白質が制御する細胞機能の解明

研究課題名(英文)Biological reaction control using topography regulation of nanostructured titanium

研究代表者

秋葉 陽介 (AKIBA, YOSUKE)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：70547512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：粒度の異なるチタン基板において、親水性と細胞増殖能が異なり、親水性と細胞増殖に関しては表面粗さ1.7nm、0.6nmのうち、0.6nmの超平滑基板では親水性は上昇したが、細胞増殖は表面粗さ1.7nmの基板に比較して低下した。また、細胞の配向性に関して、線状ナノ構造基板上で骨髄由来細胞を培養すると、細胞が細胞骨格、接着斑、分裂、伸長方向に配向性を持つことが観察されたが、この配向性は、基板構造高さ100nm、50nmでは観察されたが25nm以下では観察されなかった。基板構造高さ25nmが細胞の増殖方向制御感受性の限界と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により微細構造による細胞機能、組織形成が制御可能になれば、創傷治癒、再生などの研究分野に薬剤や生理活性物質を使用しない生体活性技術を提供することが可能になり、構造生体制御学研究に関する学術領域を創設できる可能性がある。規格化ナノチタン構造による周辺細胞・組織制御技術により、軟組織封鎖性向上、細菌感染抑制、歯根膜形成などの機能的付加価値を持ったインプラント、生体材料の開発が可能になる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we fabricated standardized and controlled periodic nanopatterns with nanosized surface roughness on titanium substrates and investigated their influence on bone marrow stromal cells. Cell proliferation assays revealed that the bare substrate with a 1.7 nm surface roughness showed lower hydrophilicity but higher proliferation ability than that with a 0.6 nm surface roughness. Further, with the latter substrate, directional cell growth was observed for line and groove patterns with a width of 100 nm and a height of 50 or 100 nm, but not for those with heights of 10 or 25 nm. With the smooth substrate, time-lapse microscopic analyses showed that more than 80% of the bone marrow cells on the line and groove pattern with a height of 100 nm grew and divided along the lines. As the nanosized grain structure controls the cell proliferation rate and the nanosized line and groove structure controls cell migration, division, and growth orientation.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：インプラント ナノ構造 組織制御

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

チタンは1952年にオッセオインテグレーション(骨との結合)が確認されて以来、整形外科や歯科で応用されている。

デンタルインプラントの成功率は90%以上と高く、臨床的に優れた性能を有している一方で、治療期間の長期化が問題となっており、患者、歯科医師の双方から治療期間短縮が求められている。

インプラントメーカーや研究者らはこれまでに、インプラントの材質、形状、表面性状の改良によって治療期間短縮を模索してきたが、未だ強力な科学的エビデンスの獲得を元にした治療期間短縮を達成したインプラントの開発には至っていない。

オッセオインテグレーションとは骨とチタンの直接的結合ではなく、有機物質を介した間接的な結合、接触と考えられるが、この有機質層の構成物質や、有機物結合機構は解明されていない。

インプラント表面における蛋白質結合を介した骨結合機構の解明とこれを応用した骨結合促進にはチタン表面の規格化ナノ構造形成が必要であるが、これまで技術的制約によりチタン表面のナノサイズ規格化構造形成は不可能であった。

今回、我々は早稲田大学ナノ・ライフ創新研究機構との共同研究によりチタンの規格化ナノ構造形成に成功した。ナノ構造と骨結合との関係や骨結合獲得機構、関連物質の解明が可能になると考え、本研究の立案に至った。

## 2. 研究の目的

本研究は規格化ナノチタン構造形成技術を応用して骨結合に関わる形態、構造と、接着蛋白を解析し、骨結合機構を解明し治療期間を短縮すること、更に、ナノチタン構造による細胞機能・組織形態制御機構を有する機能性生体材料の開発を目的としている。

## 3. 研究の方法

規格化ナノ構造基板による接着蛋白質を介した骨結合機構と骨形成への直接的影響の解明

- (1)細胞増殖、分化機能のある規格化ナノチタン構造解明
- (2)規格化ナノサイズ構造チタン基板による接着蛋白、多糖類の同定と定量
- (3)接着蛋白質、多糖類の細胞・組織制御機能解明
- (4)規格化ナノ構造インプラントによる周辺組織制御機能解明
- (5)規格化ナノサイズ構造チタン基板に対する骨関連蛋白質結合解明

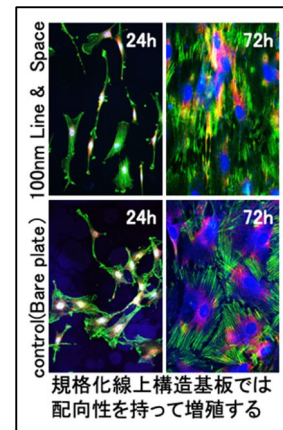
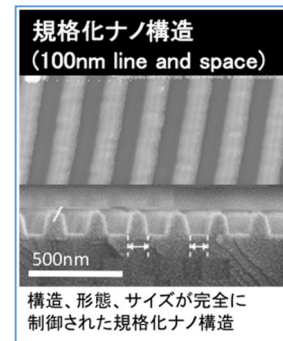
## 4. 研究成果

粒度の異なるチタン基板において、親水性と細胞増殖能が異なり、親水性と細胞増殖に関しては表面粗さ1.7nm、0.6nmのうち、0.6nmの超平滑基板では親水性は上昇したが、細胞増殖は表面粗さ1.7nmの基板に比較して低下した。

また、細胞の配向性に関して、規格化線状ナノ構造チタン基板上で骨髄由来細胞を培養すると、細胞が細胞骨格、接着斑、分裂、伸長方向に配向性を持って増殖することが観察されたが、この配向性については、基板構造高さ 100nm、50nm では観察されたが 25nm 以下では観察されなかった。

基板構造高さ 25nm が細胞の増殖方向制御感受性の限界と考えられた。

以上の結果は 2020 年 Scientific Reports 誌に報告された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Shiozawa Mayuko, Takeuchi Haruka, Akiba Yosuke, Eguchi Kaori, Akiba Nami, Aoyagi Yujin, Nagasawa Masako, Kuwae Hiroyuki, Izumi Kenji, Uoshima Katsumi, Mizuno Jun	4. 巻 10
2. 論文標題 Biological reaction control using topography regulation of nanostructured titanium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2438-2445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-59395-4	査読の有無 無
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0件

〔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	照沼 美穂 (MIHO TERUNUMA) (50615739)	新潟大学・医歯学系・教授  (13101)	
研究分担者	水野 潤 (JUN MIZUNO) (60386737)	早稲田大学・ナノ・ライフ創新研究機構・上級研究員（研究院教授）  (32689)	
研究分担者	泉 健次 (KENJI IZUMI) (80242436)	新潟大学・医歯学系・教授  (13101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------