

機関番号：37114

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007年度～2010年度

課題番号：19592276

研究課題名 (和文) 透明プラスチックインプラントを用いた骨結合達成スピードの動的評価

研究課題名 (英文) Dynamic evaluation of the speed on osseointegration achievement with translucent plastic implants

研究代表者 城戸寛史 (KIDO, HIROFUMI)

福岡歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：90169897

研究成果の概要 (和文)：本研究の目的は、老年性骨粗鬆症モデルおよび正常モデルにインプラント体を埋入し、その治癒過程を経時的に観察し、骨結合達成スピードを評価することであった。

本研究では、老年性骨粗鬆症のモデルとして16週齢の雄性のSAM P6マウスを使用し、その対照群として16週齢の雄性のSAM R1マウスを使用した。長さ3.0mm、先端径0.9mm、末端径1.0mmの亚克力樹脂材を歯科用表面滑沢処理剤にてコーティングし、DCマグネトロンスパッタリング装置を用いて表面にチタンコーティングを行い、これを実験動物埋入用インプラントとした。

インプラント体埋入28日後に実験動物を屠殺した。インプラント体が埋入されている左右脛骨を採取し、作製したインプラント体の骨結合の確認のために光学顕微鏡観察用の組織切片を作製した。

インプラント体埋入5, 7, 14, 21, 28日後に実験動物を屠殺した。インプラント体を埋入した左右脛骨を採取し、1/2 karnovsky 固定液に浸漬し固定した。これらの試料とボーンミネラル測定用のファントムをマイクロQCT装置によってスキャンして骨密度 (BMD) を測定した。インプラント周囲組織の状態を形態学的に観察するために、撮影後のCTデータは3次元骨形態計測ソフトウェアを用いて3次元画像に再構築した。

SAM P6 と SAM R1 に埋入された実験用インプラントは、埋入28日後の光学顕微鏡観察像において骨インプラント界面に新生骨が形成され、骨結合が認められた。マイクロQCTによるインプラント周囲の骨密度の観察では、インプラント表面から20 μ mの領域における皮質骨の骨密度に有意差は認められなかったが、海綿骨における同じ領域では埋入から14日後の実験群の骨密度は対照群と比較して有意に低かった。また、埋入14日後のインプラント周囲の海綿骨における骨密度はインプラント表面から100 μ mのすべての領域において骨粗鬆症モデルの骨密度は対照群と比較して有意に低かった。

本研究の結果では骨粗鬆症モデルにおいてインプラントの骨結合は達成されたが、骨粗鬆症モデルのインプラント表面に最も近い領域の海綿骨の骨密度は対照群と比較して30~40%程度低かった。すなわち、骨結合の達成において重要な時期において骨粗鬆モデルのインプラント周囲の骨密度が比較的広い領域で低かったことは、骨粗鬆症患者のインプラント治療の成績が正常者の成績と比較して不良とする臨床報告を補強するものであり、インプラント治療のリスクファクターとして考慮されるべきであることが示唆された。

骨粗鬆症モデルにおけるインプラントに最も近い領域の骨密度および骨結合達成に重要な時期の骨密度が正常群と比較して低く、老年性骨粗鬆症がインプラント治療のリスクファクターであることが示唆された。

研究成果の概要(英文): The aim of this study was to examine healing over time after implant body placement in a senile osteoporosis model and a control group.

In this study, 16-week-old male mice were used. The senile osteoporosis model consisted of SAM P6 mice and the control group consisted of SAM R1 mice. Titanium-coated plastic implants were used as experimental implants whose dimensions were 3.0 mm in length, 0.9 mm in apical diameter, and 1.0 mm in coronal diameter. Bone samples were collected at 5, 7, 14, 21, and 28 days after implant placement. A micro-quantitative computed tomography (QCT) system was used to scan these samples and a phantom for bone mineral measurements, and the bone mineral density (BMD) of each sample was measured. Each sample was also examined under an optical microscope after QCT imaging.

Optical microscopy revealed osseointegration for all implants 28 days after implant placement. When bone mineral density was compared between the experimental and control groups using micro-QCT, the experimental group had significantly lower trabecular bone density in the region 0-20 μm from the implant surface 14 days after implant placement. Compared to the control group, the osteoporosis model also had significantly lower trabecular bone mineral density in all regions 0-100 μm from the implant surface 14 days after implant placement.

Our results showed that osseointegration was achieved in the osteoporosis model. However, their trabecular bones mineral densities were 30-40% lower than those of the control group in the region closest to the implant surface. That is, peri-implant bone mineral density was lower in a relatively large area in the osteoporosis model during an important time for osseointegration. This finding supported those of clinical reports that treatment outcomes in osteoporotic patients were worse compared to the outcomes in healthy patients. Thus, this result suggested that osteoporosis should be considered as a risk factor in implant therapy.

The osteoporosis model had lower bone mineral density than the control group in the region closest to the implant during an important time for osseointegration. The result suggests that senile osteoporosis is a risk factor in implant therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：補綴理工系歯学

キーワード：歯学，インプラント，生体材料，バイオテクノロジー，骨

1. 研究開始当初の背景

現在主流となっている歯科インプラントは純チタンまたはチタン合金製であり、生体内でインプラント表面の酸化チタン層と骨

組織が光学顕微鏡レベルで直接接触することが観察されている。このような現象は骨結合（オッセオインテグレーション）という言葉で表現され、インプラントの成功の前提と

なっている¹⁾。オッセオインテグレーションの評価は動物または人体に埋入されたインプラントを周囲組織とともに摘出し、組織学的に評価されてきた。これらの組織学的評価では骨とインプラント表面の結合率を算出する方法が一般的であり、骨結合率の高いインプラントが優れているとされている。また、オッセオインテグレーションを機械的強度で評価する方法として動物にインプラントを埋入し、一定期間経過後に除去に必要な力（除去トルク）が比較されており、より早い時期に除去トルクが大きいものが優れたインプラントとして評価されている。これらの研究の多くはインプラントの表面性状を評価するために行われ、表面の滑沢なインプラントより粗面のインプラントの方がオッセオインテグレーションの獲得に有利であることを明らかにしてきた。これらの手法はインプラントが生体に埋入され、一定期間経過した時点でのオッセオインテグレーションの状態を評価するのに有効な方法である。しかし、インプラントが金属であるためインプラント表面と骨界面御石灰化組織の微細構造を評価することは困難であった。

インプラント治療の基本的なプロトコルではインプラント体を埋入した後、3～6ヵ月間の免荷期間が必要とされ、これは治療期間が長くなる原因の一つである。そこで埋入直後に上部構造を装着する、いわゆる即時負荷が試みられている。近年のインプラント治療におけるテーマの一つは治療期間を短縮させることであり、より早くオッセオインテグレーションが達成できるように、さらなる表面性状の改良や骨誘導物質の応用が試みられている。このような新しい表面性状の違いや骨誘導物質の効果、つまりオッセオインテグレーションを達成するスピードを適性に評価するためにはマイクロCTを用いた

インプラント周囲の石灰化組織の動的変化を観察する必要がある。

我々はプラスチックにチタンの薄膜をコーティングすることで透明なプラスチックインプラントの開発に成功した（基盤研究(C)，課題番号1659175）。この透明プラスチックインプラントをラット脛骨に埋入し、光学顕微鏡および電子顕微鏡で観察した結果、チタンインプラントと同様のオッセオインテグレーションが確認された。また、この方法を応用し、チタン薄膜をコーティングしたプラスチックシャーレ上で培養した骨芽細胞を裏面から観察できること確認した。

本研究では透明プラスチックインプラントを応用して病態マウスにおいてオッセオインテグレーションが獲得される過程をマイクロCTで観察し、骨結合達成スピードを評価した。

2. 研究の目的

骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折の危険が増大した疾患」と定義され、多くの中高齢者が罹患する骨質と骨強度が低下する疾患である。インプラントのリスクファクターとして骨質不良が挙げられるが、骨粗鬆症とインプラント治療成績の関連は明らかでない。インプラント治療の予後に影響すると考えられる様々な因子についての研究は数多く行われてきたが、その中で老年性骨粗鬆症におけるインプラント・骨界面の微細構造を調べた報告はない。そこで、本研究では実験群（老年性骨粗鬆症モデル）および対照群（正常モデル）にインプラント体を埋入し、その治癒過程をマイクロQCTおよび光学顕微鏡を用いて経時的に評価し、老年性骨粗鬆症がインプラント・骨結合に与える影響について考察した。

3. 研究の方法

本研究では、老年性骨粗鬆症のモデルとして16週齢のオスのSAM-P6マウスを使用し、その対照群として16週齢のオスのSAM-R1マウスを使用した。長さ3.0mm、先端径0.9mm、末端径1.0mmのテーパ状の亚克力樹脂材を歯科用表面滑沢処理剤にてコーティングし、DCマグネトロンスパッタリング装置を用いて表面にチタンコーティングを行い、これを実験動物埋入用インプラントとした。

マイクロQCT用試料の作製

インプラント体埋入5, 7, 14, 21, 28日後に実験動物を屠殺した。インプラント体を埋入した左右脛骨を採取し、1/2karnovsky固定液に浸漬し固定した。これらの試料とボンミネラル測定用のファントムをマイクロQCT装置によってスキャンして画像化し、骨密度(BMD)を測定した。インプラント周囲組織の状態を形態学的に観察するために、撮影後のCTデータは3次元骨形態計測ソフトウェアを用いて3次元画像に再構築した。

光学顕微鏡用試料の作製

インプラント体埋入5, 7, 14, 21, 28日後に実験動物を屠殺した。インプラント体が埋入されている左右脛骨を採取し、固定液に浸漬し、固定した。その後、組織学的分析のために光学顕微鏡観察用の組織切片を作製した。なお、本研究は福岡歯科大学・福岡医療短期大学動物実験倫理委員会の承諾を得て行った(承認番号:08003号)。

4. 研究成果

対照群では、インプラント体埋入14日後までに多量の新生骨の形成を認め、その後さらにその骨形成が進行し、28日後にはほぼ成熟した。実験群では、インプラント体埋入5日および7日後にはインプラント体周囲の新生骨の形成はほとんど認めなかったが、14日後

には周囲にまばらな骨形成を認めた。21日および28日後にはさらなる新生骨の形成を認めたが対照群と比較して有意に低い値であった。BMD値も対照群と比較して、有意に低い値であった。

老年性骨粗鬆症は骨芽細胞活性の低下によって骨形成が減少する低回転型骨粗鬆症とも呼ばれており、本研究の結果においてもその内容が反映されていた。インプラント体埋入後初期ではインプラント周囲の新生骨形成はまだほとんど認められなかったが、実際には新生骨形成は始まっていたかもしれない。28日後には対照群と比べて低いものの、新生骨の形成が認められたが、その後の経緯を解明するにはより長期にわたる調査が必要と思われる。また、本研究のインプラント体はレジン製であり、その表面にチタン薄膜を形成させたものなので、他の研究で見られるCT撮影時のアーティファクトの発生を回避することができた。

今回、骨粗鬆症モデルにおいてもインプラント周囲の新生骨形成は認められたが、対照群と比較して速度が遅く、その発現時期、形成開始部位および骨の成熟過程が異なっていた

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

Watazu A, Kido H, 別府 K, Teraoka K, Morinaga K, Kakura K, Sonoda T, Saito N. Observation of interaction between living bone and micro implant with titanium thin film. Journal of the Australian Ceramic Society 47(1):2011:64-67.

[学会発表] (計1件)

別府健介、城戸寛史、加倉加恵、森永健三、坂井拓弥、松浦正朗、渡津 章、寺岡 啓.

骨粗鬆症がチタンインプラントの骨結合におよぼす影響. 福岡歯科大学学会, 2010 年 12 月 12 日、福岡県歯科医師会館.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

城戸寛史 (Hirofumi Kido)
福岡歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号 : 90169897

(2) 研究分担者

松浦正朗 (Masaro Matsuura)
福岡歯科大学・歯学部・教授
研究者番号 : 10089451

渡津 章 (Akira Watazu)
産業技術総合研究所・サステナブルマテリアル研究部門・研究員
研究者番号 : 90358375

寺岡 啓 (Kay Teraokau)
産業技術総合研究所・先進製造プロセス研究部門・研究員
研究者番号 : 00357542

斎藤尚文 (Naofumi Saito)
産業技術総合研究所・サステナブルマテリアル研究部門・主任研究員
研究者番号 : 45357059

山本勝己 (Katsuki Yamamoto)
福岡歯科大学・歯学部・講師
研究者番号 : 70425312

園田 勉 (Tsutomu Sonoda)
産業技術総合研究所・サステナブルマテリアル研究部門・主任研究員
研究者番号 : 80389415