

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19216

研究課題名（和文）骨新生を有するチタン積層造形多孔体構造の解明

研究課題名（英文）Evaluation of the additive manufacture porous titanium having newly bone formation

研究代表者

井上 和也（Inoue, Kazuya）

大阪医科薬科大学・医学部・講師

研究者番号：00761503

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：当該研究を通してチタンと骨との結合様式に関する知見を得ることが可能となった。ラット頭蓋骨にチタン試験片を埋植し力学試験及び非脱灰研磨標本を用いた組織学的評価、走査型電子顕微鏡を用いた表面回析を行った。三次元積層造形技術を用いて作成したチタンは多孔構造を有し、親水性が向上すること、混酸加熱処理を加えることで早期の骨結合能を有することを明らかとした。研究機関内に海外雑誌に2編、国内学会総説1編、国際学会発表1件、国内学会発表6件の成果発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では歯科インプラントや骨の再建の際に用いられているチタンに関する研究です。骨とチタンがより強固に結合することで、歯科インプラントや再建プレートの緩みや感染などが起こりにくくなることを目的に研究を進めました。結果的に三次元積層造形技術を用いたチタンは特殊な処理を施すことで、表面にマイクロ・ナノスケールの凹凸が出来ることで、周囲の骨からの細胞誘導・分化を促進することが明らかとなりました。本技術を既存の歯科インプラントや再建プレートに応用することが出来れば、医療技術の発展に貢献できると考えています。

研究成果の概要（英文）：we were able to obtain knowledge on the bonding pattern between titanium and bone. Titanium specimens were implanted in rat calvarial bone, and mechanical tests, histological evaluation using non-decalcified polished specimens, and surface analysis using a scanning electron microscope were conducted. It was found that the titanium specimens made by 3D laminated modeling technique had a porous structure, improved hydrophilicity, and early bone-bonding ability by heat treatment with mixed acids. Two papers were published in overseas journals, one review article in a domestic academic conference, one presentation in an international conference, and six presentations in domestic academic conferences within the research institute.

研究分野：インプラント

キーワード：チタン 表面処理 ポーラス構造 骨結合能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

顎顔面領域の骨欠損に対し、3D プリンターを用いて作製されたチタン人工骨を用いた骨補填が国内外において注目されている。これらチタン人工骨は患者の三次元画像から補填すべき形状をコンピューター上でシミュレーションし、得られたデータに積層造形技術を用い作製されている。今後、腫瘍などによる顎骨欠損症例に対して積層造形チタン人工骨での骨再建を行うことが可能になると考えられていた。そこでチタンに多孔構造を付与しかつ表面処理を施すことによって骨とより強固に結合するチタン人工骨が開発できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

われわれはより生体の形態に近いチタン人工骨の開発を目的に、チタン人工骨内部に骨新生を認めかつ周囲骨と強固に接合する海綿骨様多孔構造を解明することを目的に研究を行う計画とした。

- 1) 多孔構造チタンをラット頭蓋骨内に埋植し、骨形成を評価した研究
- 2) 積層造形チタンとラット頭蓋骨表面との引き剥がし試験による骨結合力評価、走査型電子顕微鏡による組織学的評価を行った研究

3. 研究の方法

多孔構造チタンをラット頭蓋骨内に埋植し、骨形成を評価した研究
(方法) 直径 5mm × 高さ 1mm, 気孔率 65% の多孔構造を有する円柱形の積層造形 Ti デバイスを設計し、無処理積層造形 Ti と 混酸加熱処理を施した積層造形 Ti の 2 群を作製した。ラット頭蓋骨に直径 5mm のトレフィンバーを用いて骨欠損を作製し、Ti デバイスをそれぞれ埋植した。骨欠損のみ作製したものをコントロール群とした。埋植後 4, 8, 16 齢数後に安楽死させ、ラット頭蓋骨と Ti デバイスを一塊にて摘出し非脱灰研磨標本作製し、組織学的評価を行った。(結果) Ti デバイス群はコントロール群と比較し骨形成、骨占有率が大きくなる傾向が認められた。混酸加熱処理を施した群は無処理群よりも骨形成が促進された。

積層造形チタンとラット頭蓋骨表面との引き剥がし試験による骨結合力評価、走査型電子顕微鏡による組織学的評価を行った研究

(方法) 150mm の曲率を有する 10mm × 10mm × 1mm の板状の積層造形 Ti デバイスを設計し、無処理積層造形 Ti と混酸加熱処理を施した積層造形 Ti の 2 群を作製した。ラット頭蓋骨にスクリューを用いて Ti デバイスをそれぞれ固定、閉創した。埋植後 1, 4, 8, 16 後に頭部と Ti デバイスを一塊にて摘出し、オートグラフを用いた引き剥がし試験により力学的に評価した。引き剥がされた Ti 表面のアパタイト形成を走査型電子顕微鏡を用い、非脱灰研磨標本作製し骨と Ti の間の組織学的変化を光学顕微鏡にて評価した。(結果) 引き剥がし試験においては経時的に骨との結合力が両群で増加した。混酸加熱処理 Ti 群の結合力は週齢が大きくなるごとに上回った。組織学的観察においては初期に Ti と骨との間に明らかな空隙が観察されたが経時的にいずれの群でもその空隙は組織で満たされていた。混酸加熱処理 Ti では骨表面から活発な骨形成像が観察された。

4. 研究成果

論文:

① Histological Evaluation of Porous Additive-Manufacturing Titanium Artificial Bone in Rat Calvarial Bone Defects.

Naoko Imagawa, Kazuya Inoue, Keisuke Matsumoto, Michi Omori, Kayoko Yamamoto, Yoichiro Nakajima, Nahoko Kato-Kogoe, Hiroyuki Nakano, Phuc Thi Minh Le, Seiji Yamaguchi, Takaaki Ueno

Materials (Basel, Switzerland) 14(18) 2021 年 9 月 17 日

The effect of simple heat treatment on apatite formation on grit-blasted/acid-etched dental Ti implants already in clinical use.

Ayano Ogura, Seiji Yamaguchi, Phuc Thi Minh Le, Kayoko Yamamoto, Michi Omori, Kazuya Inoue, Nahoko Kato-Kogoe, Yoichiro Nakajima, Hiroyuki Nakano, Takaaki Ueno, Tomohiro Yamada, Yoshihide Mori

Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials 2021 年 7 月 29 日

Bioactivation Treatment with Mixed Acid and Heat on Titanium Implants Fabricated by Selective Laser Melting Enhances Preosteoblast Cell Differentiation
Phuc Thi Minh Le, Seine A. Shintani, Hiroaki Takadama, Morihiro Ito, Tatsuya Kakutani, Hisashi Kitagaki, Shuntaro Terauchi, Takaaki Ueno, Hiroyuki Nakano, Yoichiro Nakajima, Kazuya Inoue, Tomiharu Matsushita, Seiji Yamaguchi
Nanomaterials 11(4) 987-987 2021年4月12日

Mechanical, Histological, and Scanning Electron Microscopy Study of the Effect of Mixed-Acid and Heat Treatment on Additive-Manufactured Titanium Plates on Bonding to the Bone Surface
Naoko Imagawa, Kazuya Inoue, Keisuke Matsumoto, Ayako Ochi, Michi Omori, Kayoko Yamamoto, Yoichiro Nakajima, Nahoko Kato-Kogoe, Hiroyuki Nakano, Tomiharu Matsushita, Seiji Yamaguchi, Phuc Thi Minh Le, Shinpei Maruyama, Takaaki Ueno
Materials 13(22) 5104-5104 2020年11月12日

学会発表

①酸・ヨウ素処理により抗菌性を有するチタンデバイスの開発 / 表面分析
澤井 恭久, 山口 誠二, 井上 和也, 中野 旬之, 中島 世市郎, 真野 隆充, 植野 高章
第 67 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会 2022年11月6日

骨形成促進機能と高精度適合性を有するフルカスタム顎骨再建チタンデバイス開発
井上和也, 今川尚子, 松本佳輔, 山本佳代子, 中島世市郎, 中野旬之, 真野隆充, 植野高章
第 66 回日本口腔外科学会総会・学術大会 2021年11月14日

Evaluation of bonding capability between the cortical bone and full custom-made titanium plate with mixed-acid and heat treatment surface modification
Naoko Imagawa, Kazuya Inoue, Kayoko Yamamoto, Kei Suzuki, Michi Omori, Yoichiro Nakajima, Hiroyuki Nakano, Nahoko Kato-Kogoe, Takaaki Ueno
25th Congress of the European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery 2021年7月14日

混酸加熱処理を行った積層造形チタン人工骨の骨欠損部における組織学的観察
今川尚子, 井上和也, 越智文子, 松本佳輔, 大森実知, 小越菜保子, 中野旬之, 植野高章
第 74 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 2020年4月17日

骨欠損部における多孔体積層造形チタン人工骨の組織学的観察
今川尚子, 井上和也, 越智文子, 松本佳輔, 小越菜保子, 中野旬之, 植野高章
第 28 回硬組織再生生物学会学術大会・総会 2019年8月24日

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Imagawa Naoko, Inoue Kazuya, Matsumoto Keisuke, Omori Michi, Yamamoto Kayoko, Nakajima Yoichiro, Kato-Kogoe Nahoko, Nakano Hiroyuki, Thi Minh Le Phuc, Yamaguchi Seiji, Ueno Takaaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Histological Evaluation of Porous Additive-Manufacturing Titanium Artificial Bone in Rat Calvarial Bone Defects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 5360 ~ 5360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14185360	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 -

1. 著者名 Imagawa Naoko, Inoue Kazuya, Matsumoto Keisuke, Ochi Ayako, Omori Michi, Yamamoto Kayoko, Nakajima Yoichiro, Kato-Kogoe Nahoko, Nakano Hiroyuki, Matsushita Tomiharu, Yamaguchi Seiji, Thi Minh Le Phuc, Maruyama Shinpei, Ueno Takaaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Mechanical, Histological, and Scanning Electron Microscopy Study of the Effect of Mixed-Acid and Heat Treatment on Additive-Manufactured Titanium Plates on Bonding to the Bone Surface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 5104 ~ 5104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma13225104	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 Le Phuc Thi Minh, Shintani Seine A., Takadama Hiroaki, Ito Morihiro, Kakutani Tatsuya, Kitagaki Hisashi, Terauchi Shuntaro, Ueno Takaaki, Nakano Hiroyuki, Nakajima Yoichiro, Inoue Kazuya, Matsushita Tomiharu, Yamaguchi Seiji	4. 巻 11
2. 論文標題 Bioactivation Treatment with Mixed Acid and Heat on Titanium Implants Fabricated by Selective Laser Melting Enhances Preosteoblast Cell Differentiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 987 ~ 987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano11040987	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 Omori Michi, Kato-Kogoe Nahoko, Sakaguchi Shoichi, Fukui Nozomu, Yamamoto Kayoko, Nakajima Yoichiro, Inoue Kazuya, Nakano Hiroyuki, Motooka Daisuke, Nakano Takashi, Nakamura Shota, Ueno Takaaki	4. 巻 25
2. 論文標題 Comparative evaluation of microbial profiles of oral samples obtained at different collection time points and using different methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 2779 ~ 2789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-020-03592-y	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 Inoue Kazuya, Nakano Hiroyuki, Yonenaga Takatoshi, Ogura Ayano, Omori Michi, Yamamoto Naofumi, Nakajima Yoichiro, Ueno Takaaki	4. 巻 32
2. 論文標題 A case of coronoidectomy simulated using threedimensional models and surgical guide for severe trismus caused by bilateral coronoid hyperplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 450 ~ 453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2020.06.002	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 井上和也, 今川尚子, 松本佳輔, 山本佳代子, 中島世市郎, 中野旬之, 眞野隆充, 植野高章
2. 発表標題 骨形成促進機能と高精度適合性を有するフルカスタム顎骨再建チタンデバイス開発
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今川尚子, 井上和也, 松本佳輔, 木村基士, 中野旬之, 中島世市郎, 眞野隆充, 植野高章
2. 発表標題 骨と表面処理を施した積層造形チタンの力学および組織学的評価
3. 学会等名 第41回日本口腔インプラント学会近畿・北陸支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoko Imagawa, Kazuya Inoue, Kayoko Yamamoto, Kei Suzuki, Michi Omori, Yoichiro Nakajima, Hiroyuki Nakano, Nahoko Kato-Kogoe, Takaaki Ueno
2. 発表標題 Evaluation of bonding capability between the cortical bone and full custom-made titanium plate with mixed-acid and heat treatment surface modification
3. 学会等名 25th Congress of the European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今川尚子, 井上和也, 越智文子, 松本佳輔, 大森実知, 小越菜保子, 中野旬之, 植野高章
2. 発表標題 混酸・加熱処理を行った積層造形チタン人工骨の骨欠損部における組織学的観察
3. 学会等名 第74回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上和也, 越智文子, 松本佳輔, 今川尚子, 大森実知, 小越菜保子, 中野旬之, 植野高章
2. 発表標題 SLMチタンメッシュプレートを用いた骨造成術の検討
3. 学会等名 第74回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上和也, 中島世市郎, 山本佳代子, 今川尚子, 松本佳輔, 中野旬之, 植野高章
2. 発表標題 積層造形技術を用いたチタンメッシュプレートによる歯科インプラント骨造成術
3. 学会等名 第50回公益社団法人日本口腔インプラント学会記念学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本佳輔, 井上和也, 中島世市郎, 田口尚吾, 諏訪吉史, 今川尚子, 植野高章
2. 発表標題 埋入部位がインプラント安定指数(ISQ値)に及ぼす影響
3. 学会等名 第50回公益社団法人日本口腔インプラント学会記念学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今川尚子, 井上和也, 鈴木慶, 松本佳輔, 大森実知, 山本佳代子, 中島世市郎, 小越菜保子, 中野旬之, 植野高章
2. 発表標題 骨結合表面処理を施した3DプリンティングTiデバイスの骨結合力および骨形成組織評価
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小倉 綾乃, 山口 誠二, 澤井 恭久, 今川 尚子, 鈴木 慶, 大森 実知, 井上 和也, 小越 菜保子, 中島 世市郎, 中野 旬之, 植野 高章, 森 悦秀
2. 発表標題 加熱処理によるプラスト・酸処理チタン製歯科用インプラントへのアパタイト形成能付与
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会2021年年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 越智文子, 井上和也, 松本佳輔, 今川尚子, 大森未知 小越奈保子, 中野旬之, 植野高章
2. 発表標題 SLMチタンメッシュプレートを用いて骨造成術を行った症例の報告
3. 学会等名 顎顔面インプラント学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上和也, 越智文子, 松本佳輔, 今川尚子, 大森未知, 小越奈保子 中野旬之, 植野高章
2. 発表標題 混酸・加熱処理を行った積層造形チタン人工骨の骨欠損部における 組織学的観察
3. 学会等名 顎顔面インプラント学会
4. 発表年 2019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

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