

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462974

研究課題名(和文) 光機能化処理によって獲得した超骨結合は長期間維持されるのか？

研究課題名(英文) Ultraviolet photofunctionalization of titanium maintains the long-lasting superiority in bone-implant integration

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、光機能化インプラントが獲得した超骨結合が長期間維持されるかどうかを調べることである。バイオメカニカル試験の結果より、埋入後12か月経過しても埋入前の光機能化処理によって増大した骨-インプラントの結合強度は、依然として有意に高い値を示していた。さらに、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高度に石灰化した多くの骨様組織の付着が認められた。以上の結果より、光機能化の効果は長期間にわたって続くことが確認されたため、光機能化インプラントの長期的安定に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study was to examine the long-term effect of ultraviolet photofunctionalization on the bone-implant integration in a rat model. A series of our in vivo studies has demonstrated that photofunctionalization of titanium leads to the rapid and complete establishment of osseointegration at early healing stage of week 2. Biomechanical tests revealed that photofunctionalized implants maintain a significant superiority in bone-implant integration over untreated implants until 48 weeks after the establishment of osseointegration. SEM images revealed that the photofunctionalized surfaces were more extensively covered by bonelike tissue than the untreated control surfaces. Moreover, energy dispersive X-ray spectroscopy confirmed that the tissue residues on the photofunctionalized surfaces were highly mineralized compared to those on the untreated surfaces. These long-lasting effects may lead to long-term stability of the titanium implants.

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 光機能化

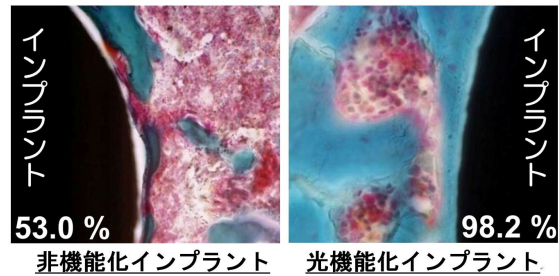
1. 研究開始当初の背景

申請者らは、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發明し、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 4 倍加速する可能性を有していると考えた。また、ラット骨髄由来間葉系幹細胞を用いた in vitro の実験系においても、光処理機能化チタン表面が骨芽細胞への分化を妨げずに間葉系幹細胞のチタン表面への接着とチタン表面での増殖とを 2 倍に高めること、さらにヒト骨髄由来の間葉系幹細胞を用いた研究でも同様の細胞親和性を示した (Aita et al. Acta Biomater 2009)。

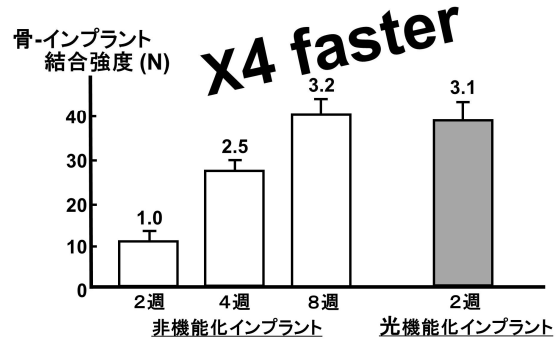
光機能化に関する最初の学術論文 (Aita et al. Biomaterials 2009) が発表されてからの 4 年間で申請者らの共同研究チームから主要な国際専門雑誌 (Biomaterials, Acta Biomater, J Dent Res, Int J Oral Maxillofac Implants 等) に 22 本の研究論文が掲載され、総獲得インパクトファクターは約 130 に達していた。近年、これらの論文に影響を受けたと思われる研究が国内外の他の研究グループからも多数発表されていて、光機能化に関するオリジナル論文はすでに引用回数が 84 回に達していた。また、光機能化インプラントは、2010 年 2 月にまず日本において世界で初めて臨床応用が開始され、翌年 1 月より光機能化装置 (セラビーム<sup>®</sup> アフィニー, ウシオ電機株式会社) の販売が開始された。2014 年の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 施設に導入され、日本国内で埋入されるインプラントの 20 本に 1 本が光機能化インプラントであるという試算されていた。また、光機能化技術による治癒期間の短縮、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。しかしながら、最長の症例でも術後 3 年半しか経過していないため、一度獲得した超骨結合が長期的にどのような経過をとるかは不明であり、インプラント周囲炎に対する抵抗性に関する基礎データも望まれていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、軟組織の介在を認めないほぼ完璧なオッセオインテグレーション (以下、超骨結合) が長期的にどのような経過をとるかを調べることである。



骨インプラント接触率

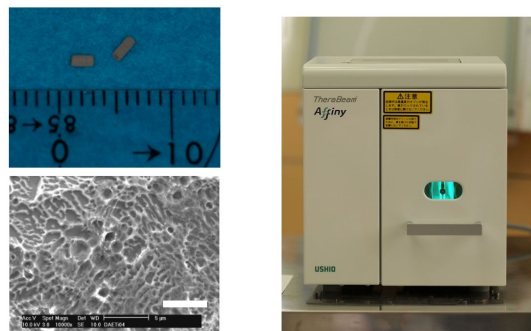


(Aita et al. Biomaterials 2009)

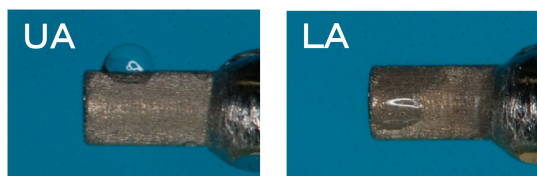
3. 研究の方法

(1) 骨-インプラント結合強度の測定

シリンダー型純チタン (直径 1 mm × 長さ 2 mm, JIS 第二種) にフッ化水素酸と硫酸を用いて、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 (NA) とし、埋入前に 15 分間の短波長紫外線照射を行ったものを実験群 (PA) とした。各試料は 8 週齢雄性 Sprague Dawley ラットの左右大腿骨遠心骨端 9 mm の位置に埋入した。埋入後 12、24、48 週目に摘出したインプラント体を含む大腿骨に対して小型卓上試験機 (EZTest (島津製作所)) を用いた押し込み試験を行い、最大押し込み荷重を測定した。



(Bar: 5µm)  
試作インプラントならびに光機能化装置



光機能化に伴うめれ性の変化



### 押し込み試験

(2) 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。

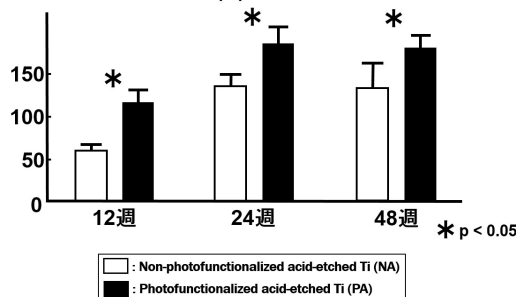
なお、これらの動物実験はすべて北海道医療大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: 019 号)。

## 4. 研究成果

### (1) 押し込み試験の結果

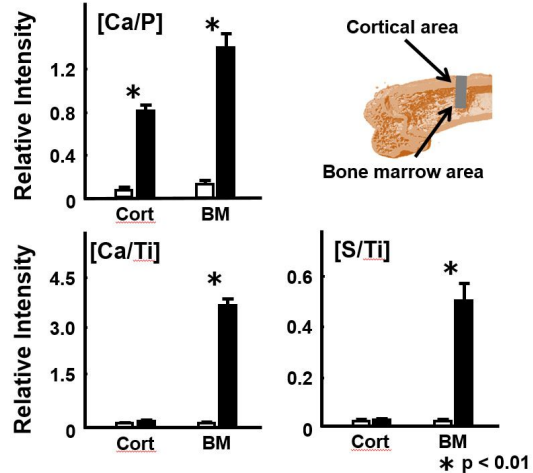
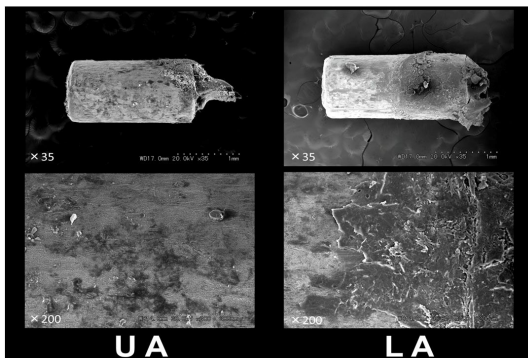
埋入後 12、24、48 週の押し込み試験において、8 週齢ラットに埋入した対照群インプラントと光機能化群インプラントの骨との結合強度を示す最大押し込み荷重は、それぞれ  $59.0 \pm 5.5$ 、 $111.9 \pm 10.5$  N、 $140.9 \pm 31.1$ 、 $194.2 \pm 17.6$  N ならびに  $135.2 \pm 29.5$ 、 $182.2 \pm 15.1$  N であり、光機能化処理によって骨-インプラントの結合強さを示す除去トルク値はそれぞれ 1.90、1.38 ならびに 1.35 倍に有意に増大した ( $p < 0.05$ )。

骨-インプラント結合強度 (N)



### (2) SEM 観察ならびに EDX 分析の結果

押し込み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。



本実験の結果から、光機能化処理後に埋入されたインプラントは、埋入後 48 週でも有意に高い骨-インプラントの結合強度を示すことが確認された。さらに、埋入後 24 週における対照群と光機能化群の骨-インプラントの結合強度との間にそれぞれ有意差が認められなかったことから、ラット大腿骨モデルにおいて光機能化処理により一旦強固なオッセオインテグレーションが獲得されると、埋入後 24~48 週の期間ではその高い骨-インプラントの結合強度が維持されていることが示唆された。

インプラントが長期的に安定して機能するためにはインプラント周囲炎を予防することが重要である。そこで、光機能化インプラントが獲得した超骨結合を長期間維持することにより、インプラント周囲炎の増悪因子である外傷性の荷重負荷が生じないようにすることが期待されるため、光機能化インプラントの長期安定性を裏付ける基礎データが得られた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 10 件)

近藤尚知、尾澤昌悟、澤瀬 隆、横山敦郎、関根秀志、舞田健夫、鮎川保則、中野 環、久保隆靖、細川隆司、友竹偉則、城戸寛史、越智守生、塩田 真、尾関雅彦、西村正宏、前田芳信、會田英紀、玉置勝司、笹木賢治、塚崎弘明、小野高裕、松下恭之、松香芳三、水口 一、桑鶴利香、山下秀一郎、飯塚知明、馬場一美、藤澤政紀、古谷野 潔、矢谷博文、下顎大白歯欠損に対しインプラント支持固定性補綴装置による治療介入時に付与すべき咬合様式、日補綴会誌、査読有、Vol. 8、2016、1-9、

DOI:10.2186/ajps.8.1

Kono M、Aita H、Ichioka Y、Kado T、Endo K、Koshino H、NaOCl-mediated biofunctionalization enhances

bone-titanium integration, Dent Mater J, 査読有, Vol. 102, 2015, 537-44, DOI:10.4012/dmj.2015-010.  
Minamikawa H, Ikeda T, Att W, Hagiwara Y, Hirota M, Tabuchi M, Aita H, Park W, Ogawa T, Photofunctionalization increases the bioactivity and osteoconductivity of the titanium alloy Ti6Al4V, J Biomed Mater Res A, 査読有, Vol. 102, 2014, 3618-30, DOI:10.1002/jbm.a.35030

〔学会発表〕(計 31 件)

Aita H, Kono M, Maida T, Toyoshita Y, Ogawa T, Koshino H, Photofunctionalization of titanium enhances bone-implant integration in a rat craniofacial reconstruction model, 2017 Academy of Osseointegration Annual Meeting, 平成29年3月16-18日, Orange County Convention Center (Orlando)

會田英紀、河野 舞、坂田美幸、遠藤一彦、越野 寿、光機能化処理がラット顔面用インプラントモデルの骨-インプラント結合強度におよぼす影響、第46回日本口腔インプラント学会・学術大会、平成28年9月16-18日、名古屋国際会議場(名古屋)

Aita H, Kono M, Maida T, Toyoshita Y, Ogawa T, Koshino H, Ultraviolet photofunctionalization of titanium maintains the long-lasting superiority in bone-implant integration, 2016 Academy of Osseointegration Annual Meeting, 平成28年2月18-20日, San Diego Convention Center (San Diego)

會田英紀、河野 舞、坂田美幸、遠藤一彦、越野 寿、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保たれる、第45回日本口腔インプラント学会・学術大会、平成27年9月21-23日、ホテルグランヴィア岡山(岡山)

Aita H, Kono M, Toyoshita Y, Ogawa T, Koshino H, Photofunctionalization of titanium overcomes the disadvantages of shorter implant, 93rd International Association for Dental Research Meeting, 平成27年3月23日, John B. Hynes Veterans Memorial Convention Center (Boston)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

越野 寿 (KOSHINO, Hisashi)  
北海道医療大学・歯学部・教授  
研究者番号: 90186669  
豊下 祥史 (TOYOSHITA, Yoshifumi)  
北海道医療大学・歯学部・講師  
研究者番号: 20399900  
河野 舞 (KONO, Mai)  
千葉県立保健医療大学・歯科衛生学科・准教授  
研究者番号: 90586926

(3) 連携研究者

なし

(4) 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