

骨との結合が3倍速くなるコーティング法を開発 ～矯正歯科用骨膜下デバイスなどで患者の負担軽減を目指す～

平成25年4月8日
独立行政法人 物質・材料研究機構
国立大学法人 東京医科歯科大学

概要

1. 独立行政法人物質・材料研究機構（理事長：潮田 資勝）国際ナノアーキテクトニクス研究拠点バイオセラミックスグループの菊池 正紀グループリーダーと東京医科歯科大学（学長：大山 喬史）の上園 将慶大学院生、高久田 和夫教授（生体材料工学研究所）、森山 啓司教授（医歯学総合研究科顎顔面矯正学分野）らの研究グループは、骨との結合が3倍速くなるコーティング法の開発に成功しました。
2. 矯正歯科用骨膜下デバイス^{1～3)}は生体への侵襲が小さいという点で優れていますが、骨の表面上で骨と結合する必要があるため、水酸アパタイトのコーティング処理をしても、治療に利用出来るまでには最短でも3ヶ月程度の待機時間が必要でした。そこで、この時間を短縮するために、物質・材料研究機構と東京医科歯科大学は共同して、デバイスの形状の最適化と新しいコーティング法を共同で開発したところ、従来のデバイスの3ヶ月後と同じ骨被覆率を1ヶ月で実現するコーティング法を確立しました。
3. 本研究成果は *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* に米国時間4月2日にオンライン掲載されました。

研究の背景

人工歯根や人工関節などのインプラント材料や、矯正歯科用骨膜下デバイスは、高い強度を必要とするために金属材料、特にチタンやチタン合金が使用されています。チタン系の材料はオッセオインテグレーション⁴⁾と呼ばれる骨と結合できる能力がありますが、骨と十分な強度を持って結合するまでには比較的長い時間を要します。そのため骨との親和性が高く直接結合する材料で、人工骨としても使用されている水酸アパタイト（HAp）⁵⁾をチタン系材料表面にコーティングすることで、骨と結合するまでの時間を短縮していました。しかし骨膜下デバイスは骨の表面という骨形成に必要な細胞の動員がより困難な場所で骨と結合する必要があるため、これまでの製品では HApコーティング処理をしても、骨に強固に結合して治療に利用出来るまでには3ヶ月程度の時間を要します。矯正歯科用骨膜下デバイスの待機期間を4週間程度まで縮めることができれば、生体への侵襲を低く留めたまま早期に治療を開始できることになります。

成果の内容

今回開発したコーティング手法は、チタンに水酸アパタイト／コラーゲン骨類似ナノ複合体（HAp/Col）⁶⁾をディップコーティング⁷⁾するという手法です。HAp/Colは、物質・材料研究機構

が東京医科歯科大学とともに開発した材料で、その人工骨としての有効性は、既に臨床試験において多くの患者で確認されています。

このコーティング手法の有効性は、直径 0.5mm、長さ 12mm のチタンワイヤーに水酸アパタイトをコーティングした材料（従来の製品に対応、以下 HAp）や何も処理をしていないチタン金属（以下未処理）を比較対照として、材料を骨膜下に埋植する動物実験で確認しました。接合強度をせん断強度試験にて測定した結果、図 1 に示すように接合強度が未処理で 2.8 N であったものが HAp では 6.0 N と 2 倍の改善を見せていますが、更に HAp/Col では 16.4 N と HAp と比較して 2.5 倍以上、未処理と比較すると 5 倍以上の改善が認められます。

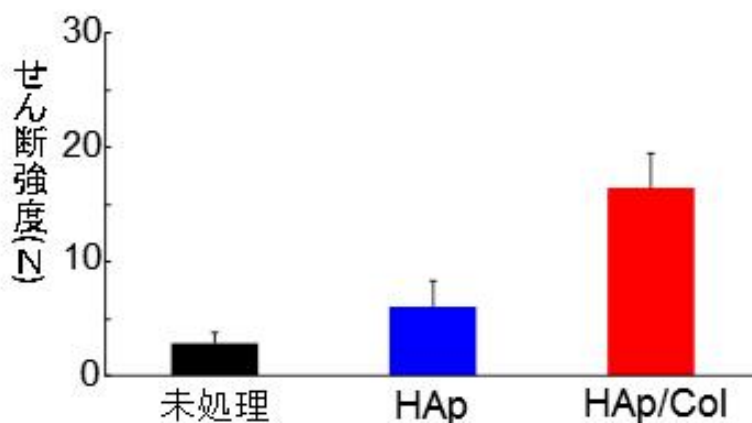


図 1 ラットの骨膜上に 4 週間埋植した後のチタン金属と骨の接合強度

これまで市販されている製品は直径 7.7mm の円盤形で形状が異なるため、接合強度の単純な比較はできません。そこでデバイスの固定性の良否を判断するために有効な材料表面の骨被覆率[®]（60%以上の被覆率が必要と考えられています）で比較すると、4 週の時点で HAp/Col が 62.2%、HAp で 20%、従来品（オンプラント:文献値）は 36.2%と、従来 3 ヶ月（12 週）を要していたものが、1 ヶ月（4 週）で同程度の被覆率を達成することができました。この数字は平均値ですが、臨床的には最悪の場合でも最低限の有効性を保証できるかどうか重要です。4 週での比較を図 2 に示しますが、この時点では HAp や未処理では最悪の場合に骨に接触しない場合もあるのに対し、HAp/Col では常に安定した骨との結合が実現されています。一般にデバイスの固定に必要な骨との接合強度については、300 N 以上の強度が必要と言われておりますので、まだ強度的には十分ではないように見えますが、今回は試験片が単純な棒状で小さいので、デバイスのサイズと形状を最適化することで強度を改善することが出来ます。現状の強度のままでもこの強度を達成することはデザイン次第で可能ですし、更に形状を工夫して固定効果を高めるように出来ることも確認しています。

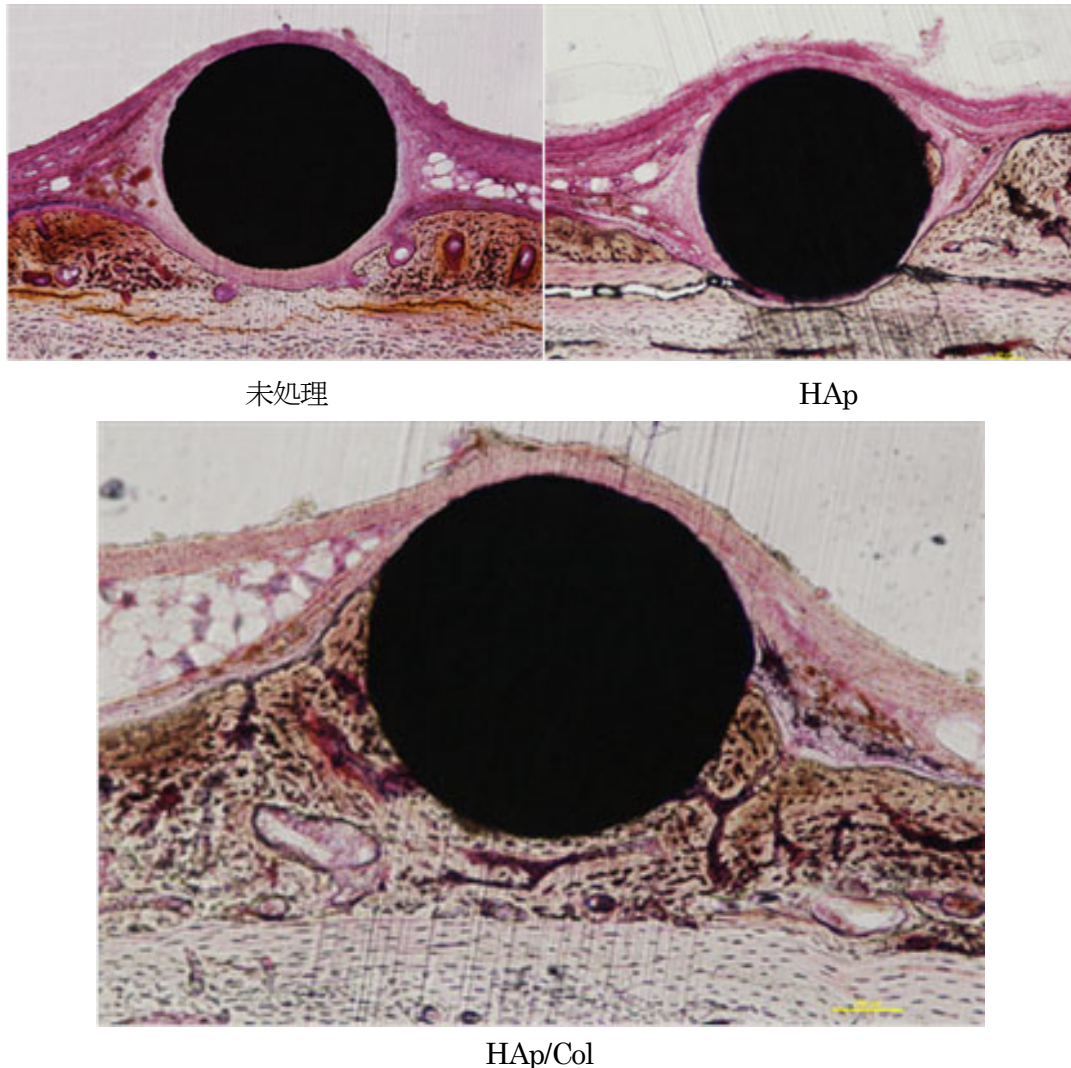


図2 手術後4週間の組織標本写真。上の二つはチタン材料（黒）と骨組織（茶色く染まっている）の間に軟組織（ピンク色に染まっている）が介在しているが、下の HAp/Col では材料と骨が直接結合している。

波及効果と今後の展開

HAp/Col コーティングは多くの HAp コーティングと異なり、非常に早く吸収が進んで無くなっていきます。この吸収にともなって骨が周囲に形成されて行き、チタンのオッセオインテグレーションに速やかに移行していると考えられます。これは、チタン周囲に骨類似物質である HAp/Col が存在しているので、細胞がこれを骨と認識して「そこに骨がなければいけない」と判断して骨リモデリングプロセス⁹⁾で骨が早期にチタン周囲に形成されたとも言えます。骨リモデリングプロセスをこのように応用したコーティング法はこれまでにありません。実際、人工歯根では HAp 薄膜コーティング材料が実用化されていますが、HAp コーティングの吸収には1年程度かかると言われており、埋植初期においては一般的な HAp 厚膜コーティング材料と同様の HAp 表面での骨結合が起こっていると考えられていますので、現象は似ていますが反応機構は全く異なるものです。

このコーティングには生体材料グレードのコラーゲンが原材料として含まれているため、HAp に比べると材料費は少し高くなってしまいますが、特別に高価な機器を使用しないため、総合的に

は従来の HAp コーティング材料と同程度のコストで作製が可能だと思われます。今後は、実用化を目指し、企業との共同研究もスタートする予定で、所期の目的である歯科矯正用骨膜下デバイスだけでなく、人工歯根、人工関節など様々な分野での応用が期待されます。

掲載論文

題目 : Hydroxyapatite/collagen nanocomposite-coated titanium rod for achieving rapid osseointegration onto bone surface

著者 : Masayoshi Uezono, Kazuo Takakuda, Masanori Kikuchi, Shoichi Suzuki, Keiji Moriyama

雑誌 : Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials

用語解説

1) 矯正歯科

咬み合わせの異常などについて治療を行う。治療においては、歯に力をかけてゆっくりと顎骨内を移動させることがある。このとき従来の方法では奥歯などを固定源にして他の歯を移動させていたが、実際には固定源の歯も移動してしまうことがある。そのために最近では口腔内にアンカレッジデバイス¹⁰⁾を埋植し固定源として用いようという研究が進んでいる。

2) 骨膜

骨の表面にある強靱な線維性被膜。骨の成長が止まると骨膜は薄くなり、骨形成能は低下する。

3) 矯正歯科用骨膜下デバイス

現時点で市販されているのはオンプラント®のみで、骨を覆っている骨膜と硬い骨実質との間である骨膜下に円盤状の材料を置き、その下部や周囲に骨組織を誘導して矯正用装置を固定するデバイス。

4) オッセオインテグレーション

生体不活性材料の周囲に骨が直接存在している状態を指す。

5) 水酸アパタイト

骨や歯の無機成分とよく似た化学組成 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) と結晶構造を持っているリン酸カルシウムで、多孔体などが人工骨として用いられている。

6) 水酸アパタイト/コラーゲン骨類似ナノ複合体 (HAp/Col)

骨のナノ構造は、コラーゲン線維の上に HAp のナノ結晶が向きを揃えて並んでいる。HAp/Col はこのナノ構造を再現した世界初の材料で、骨内に埋入すると自分の骨を移植した時と同様な骨リモデリングプロセスによって吸収されて骨に置き換えられていく。既に多孔体のものについて HOYA が実用化を進めていて、四宮らによる臨床試験の結果では市販の吸収性人工骨材料より高い治療効果を示している。

7) ディップコーティング

基材をコーティングする材料の懸濁液に浸漬し、乾燥させる手法。一般にはこの手順を数回繰り返す事が多い。手軽でコーティングする材料の組成や構造の変化を伴わないが、基材とコーティング層の接着強度は他のコーティング法と比較すると弱い。

8) 骨被覆率

デバイスの周囲をどのくらい骨が覆っているかを示す数値で、デバイスの面積（断面では周囲長）に対する骨が覆っている面積（断面では周囲長）の比率。チタンなどのオッセオインテグレーションを持つ材料の場合、埋入初期（～6ヶ月）では薄い（100 μm 以下）線維性の被膜が骨と材料の間に介在していても骨で覆われていると計算する事が多く、今回の未処理チタンや HA コーティングにおいても骨被覆率はそのように計算している。

9) 骨リモデリングプロセス

骨の正常な代謝機構で、古くなった骨や移植骨はこのプロセスを経て新しい骨に置き換えられる。骨表面に骨を吸収する破骨細胞が付着して骨吸収が開始され、その吸収された跡に骨を造る骨芽細胞が現れて新生骨を形成する。

10) アンカレッジデバイス

ミニプレートやマイクロスクリューなどねじを利用して固定するものやオンプラントがある。ねじを利用するタイプでは短い待機期間で治療を開始することが可能であるが、骨に孔をあけてねじ込むために侵襲が大きい。これに対しオンプラントでは骨に孔をあけないで良いために侵襲が小さいが、骨への結合が完成し治療を開始できるまでに3～4ヶ月の待機期間が必要になる。

本件に関するお問い合わせ先

(材料・コーティング法に関すること)

独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点
生体機能材料ユニット バイオセラミックスグループ グループリーダー 菊池 正紀

E-mail: KIKUCHI.Masanori@nims.go.jp

TEL: 029-860-4503

(デバイスに関すること)

国立大学法人東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
医歯工連携実用化施設 教授 高久田 和夫

E-mail: takakuda.mech@tmd.ac.jp

TEL: 03-5280-8040

(矯正治療に関すること)

国立大学法人東京医科歯科大学

大学院医歯学総合研究科 顎顔面矯正学分野 教授 森山 啓司

E-mail: k-moriyama.mort@tmd.ac.jp

TEL: 03-5803-5532

(報道担当)

独立行政法人物質・材料研究機構

企画部門 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL: 029-859-2026、FAX: 029-859-2017

国立大学法人東京医科歯科大学

広報部広報課広報掛

〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45

TEL:03-5803-5833、FAX:03-5803-0272