総説

生体材料と生体とのインターフェイス：さらなる高機能化・インテリジェンス化への道

佐々木 啓一*

東北大学大学院歯学研究科口腔システム補綴学分野，〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 4-1.

A Way to Develop the Highly Functional and Intelligent Interface between Biomaterials and Living Tissue

Keiichi SASAKI*

Tohoku University Graduate School of Dentistry, Division of Advanced Prosthetic Dentistry, 4-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan.

Received April 6, 2016; Revised June 1, 2016; Accepted June 2, 2016

ABSTRACT

Biomaterials used for the implant apparatus including dental implants should have the interface to the living tissues. Control of bioreaction of the living tissues adjacent to the implants by the biomaterials used for the implants is the most important and essential factors for the success of the treatment. Introducing various surface modification and fabrication of the biomaterials could have provided a variety of bioactivities for implants, especially for the dental implants. Osseointegration; *i.e.* titanium and titanium alloy can combine firmly to bone, is widely applied to bone implants and dental implants. Many attempts have been progressing for improving the osseointegration abilities. For further development of the implant treatment, it is needed to introduce innovative features on the interface between biomaterial and living tissues. Highly-functional interface, named by Inter-University Research Project 2007-2011 “Highly-functional Interface Science: Innovation of Biomaterials with Highly-functional Interface to Host and Parasite”, MEXT, Japan is one of the feasible concepts, which involves biocontrollability, mechanical biocompatibility, self-organizing ability, and so on. Further innovative idea is the interface equipping the highly-function and autonomic intelligence, namely the intelligent interface, which should be self-organizing and self-governing interface containing the self-organizing and self-governing of interface function, activation of host-biomaterial interaction and stabilization of parasite-biomaterial interaction, and also life-long function.

KEY WORDS

Interface, dental implant, titan, osseointegration, peri-implantitis

1 緒 言

生体材料とは、生体において何らかの機能を発揮する材料であり、そのため必ず生体組織と接する界面を持つ。すなわち生体とのインターフェイスを有することとなる。このインターフェイスの性質が、生体材料そのものの機能を少なからず決定している。そのため、インターフェイスに意図的に、より高度な機能を具備せしめることにより、生体材料の高機能化が図られる。さらにインターフェイスそのものに、自律的、能動的に自己の状態を感知しうる機能、あるいは必要に応じて生体活性、生体応答性を発揮しうる機能等を付加できれば、生体材料と生体とのインターフェイスの概念は大きく進展すると考えられる。すなわちインターフェイスのインテリジェント化である。

本総説では、今後どのような観点から生体-材料インターフェイスの発展、開発が望まれるのか、著者の専門領域の一つである歯科インプラントを例に俯瞰し、さらに今後の展開について、私どもが異分野融合研究として進めてきた研究プロジェクトに立脚し、概説する。

2 歯科インプラント・インターフェイスの現状

現在の歯科インプラント体は、主にチタン、チタン合金で作られ、シリンダー型であり、顎骨へ埋入された直後に抜け落ちないようにスクリュー形状が付与されているものが多い。骨へ埋入された後、周囲骨組織とチタン、実際にはチタン表面に形成される酸化チタン被膜とが強固に結合することにより、生体骨と一体化し機能する。骨との結合現象は、Osseointegration：オッセオインテグレーションと呼ばれ、Brånemark PIが発見し、歯科インプラントに応用したこと

* Corresponding author, E-mail: Keiichi.sasaki.e6@tohoku.ac.jp

より、今日の歯科インプラント治療の原点となった^{1,2)}。すなわち、オッセオインテグレーション獲得が、チタン製インプラントの大きな特徴の一つとなっている³⁾。

材料ならびに治療技術の進展により、症例を選択し適切な治療技術を持って対応すれば初期の生着率は非常に高く、治療プロトコル等が整った臨床研究のデータではその初期成功率は90%の後半との報告が多数ある^{4,5)}。私どもの東北大学病院歯科インプラントセンターでのデータもほぼ100%となっている。すなわち、適切に対処できる環境下では、既に確立された手法である。

しかし現行の確実性の高い方法では、インプラント埋植からインプラント上部構造（人工歯を有し摂食・咀嚼に関わる義歯・ブリッジの部分：顎骨に埋植されたインプラント体にチタン製スクリュー等で固定される）の装着までに、比較的長い期間、待機する必要がある⁶⁾。これはオッセオインテグレーションの獲得までの期間であり、下顎で3か月、上顎で6か月の期間を要する。

そのため、より早期の、より強固なオッセオインテグレーション獲得を目的として種々の改良が試みられている。これらは主にインプラント体のスクリュー形態の工夫による初期固定の改善、種々の表面処理技術による微細構造の付与による細胞活性の上昇、骨形成の促進である^{7,8)}が、オッセオインテグレーションに直接関与するチタン・チタン合金表面の酸化チタンの膜厚の確保、あるいはその結晶構造、すなわち生体活性に有利なアナターゼの増加等に言及している製品も存在する⁹⁻¹³⁾。またインプラント体そのものの改質ではないが、埋入直前にインプラント体表面を紫外線処理することにより、表面エネルギーを減少させることによるぬれ性の向上、さらに炭素の除去を図り、細胞等の活性を上昇させ、初期骨結合を促進する試みもなされている¹⁴⁻¹⁷⁾。

3 歯科インプラント・インターフェイスの課題

歯科インプラント治療のさらなる普及のためには、解決すべき課題も未だ残されている。多数あるが、ここでは著者が考える3つの課題を提示する。

その1つは、今後ますます増加する高齢患者への適応拡大である。歯科インプラント治療は、インプラント体への骨結合、さらにその周囲の骨形成をその成否のキーとする医療技術であり、現在のところ骨代謝に関わる全身疾患を持たない健常者が適応となる。そのため、その恩恵を最も受けられる虚弱な歯を喪失した高齢者、あるいは骨粗鬆症^{18,19)}や糖尿病等の全身疾患を有する患者に対しては、オッセオインテグレーションに直接的に関わる骨代謝の問題から禁忌となっている^{20,21)}。ここへの対応は、超高齢社会を迎えた今日の我が国、さらに今後、本格的な高齢社会を迎える中国、韓国、さらには欧州諸国における歯科インプラント医療の大きな課題である。

2つ目は、インプラント周囲炎への対応である²²⁾。歯科インプラントは、骨内に埋植されたインプラント体部から、粘膜を貫通し口腔内へ露出する頸部、アバットメント部を有

し、その上に上部構造が装着され機能する。関節インプラントや血管ステンド等、他の人工器官のほとんどは全ての構造体が体内にあり、体表からの感染経路は持たないが、歯科インプラントは、組織内にある構造体の延長部がそのまま体外に露出する。このような構造を有する人工器官、そのような環境に置かれる生体材料は大変に珍しく、歯科インプラントの大きな特徴である。

口腔内には多数の細菌が常在し、口腔内にて代謝産物である多糖体とともに口腔プラーク（歯垢）を容易に形成する。細菌叢の一部の細菌の働きにより、歯の齲蝕、歯周病が引き起こされる。歯科インプラントにおいても、口腔内に露出する部分、特に頸部には、歯と同様にプラークが沈着しやすい。

また歯、特に歯冠部エナメル質と歯肉とは、ヘミデスマゾームと呼ばれる結合様式で付着し、かつ歯肉溝部での修復機能、免疫機能も具備しているが、インプラント体と口腔粘膜との結合は甚だ弱く、インプラントと歯肉との間の防御機構はほとんどないと考えてよい。そのためインプラント患者には、自分自身の歯よりも徹底した口腔清掃を指導するが、清掃が悪い場合、あるいは抵抗力が低下した場合には、インプラント周囲の歯肉が炎症を起こす。なかにはインプラント体表面を伝って骨部へ炎症が到達する。

プラーク付着が、平滑に研磨されたインプラント体頸部に留まるうちは、その除去は比較的容易ではあるが、一旦、スクリュー形状をなすインプラント体部までプラーク付着が至った場合、特に微細な凹凸構造が付与されたインプラント体の場合には、プラーク除去、清掃は困難である。そのため現状ではインプラント周囲炎へのこの根本的な対策はなく、寛解、治癒を図ることは難しく、最終的にはインプラントを除去することとなる。しかしインプラント周囲炎に罹患したとはいえ、一旦、オッセオインテグレーションしたインプラント体の除去のためには、周囲骨を削除しなくてはならず、患者への侵襲は大きい^{23,24)}。

3つ目は、インプラントへ加わる力、それによって惹起されるインプラント周囲の力的ストレス²⁵⁻²⁷⁾、これに伴う骨吸収・添加等の骨代謝反応²⁸⁻³⁰⁾、すなわち歯科インプラントに関する一連のバイオメカニクスとメカノバイオロジーである^{31,32)}。時として、過大なストレスにより骨吸収を来したと推察される症例は多数存在し、例えば前歯部に植立されたインプラントの唇側骨壁の吸収は臨床的には数多く認められる。これらは、インプラント周囲炎による骨吸収とともに大きな課題となっている。しかしメカノバイオロジー的な骨反応については、その分子生物学的な機構等は明らかになっておらず、現代の大きな研究テーマの一つでもある。

4 課題解決へ向けてのインターフェイスの高機能化・インテリジェント化

上述の課題を解決するため、いろいろな観点からのアプローチ、すなわち薬剤、機能性タンパク質を用いた生物学的、分子生物学的なアプローチ、表面処理や表面改質、あるいは材料組成の工夫等の材料学的なアプローチあるいは物理的、

機械的な刺激等によるアプローチ等がなされている。

例えば、第1の課題である骨代謝活性の低い患者や骨量、骨質に問題のある患者に対するアプローチとしては、まずは骨代謝を制御するビスフォスフォネート、スタチン、副甲状腺ホルモン等の薬剤の投与が代表的である³³⁻³⁵⁾が、他にも各種の振動刺激あるいは磁気刺激等による骨代謝活性の亢進等の試みがある。さらに生体活性を有するタンパク等をインプラント体に付着させ、骨結合、骨形成を増進するという試みもある³⁶⁻³⁸⁾。

また第2のインプラント周囲炎への対応としては、感染源を除去するため、各種の薬剤の応用、また超音波や粉体を含んだジェットスプレーによる機械的除去^{22,23)}、あるいは水や過酸化水素水の光分解によって発生するラジカルを利用する殺菌の応用³⁹⁾等が検討されている。ここでもインプラント体やアバットメントの表面改質、表面処理により、インプラント体そのものに抗菌性を持たせるというアイデアも試みられている。すなわち酸化チタンや窒化チタン等の応用である。

3つ目のインプラント周囲の力的ストレスの解消に関しては、あまり具体的な検討はないが、著者らの研究室ではインプラントの植立方向を口腔内での荷重方向とマッチさせることによる周囲骨のストレス低減に関する研究を行ってきた。すなわち歯科インプラント治療における大きな意味での力学設計であり、現在臨床に普及しているCT画像等を用いた臨床シミュレーション・画像診断に付加されるべき価値と考えている。またインプラント体表面への傾斜構造の付与による力学的適応能、生体骨と近似したヤング率を有するインプラ

ント体の応用による力学適応⁴⁰⁾等は、材料学的な方向からのアプローチの代表である。

しかし、いずれの方法も未だ基礎研究レベルであり、そのフィービリティも明らかではないものも多く、非臨床POC (Proof of concept) を得るところまで至っているものはごく少ない。すなわち解決への道はまだ遠く、そこには新規参入の余地が大きく残されている。実際の医療応用、特に薬事承認の取得ということを考えると、薬剤の応用やタンパクの使用のハードルは高く、材料または材料表面の処理による対応が生体にとっての負担が最も少なく安全な方法であり、薬事承認対策もしやすいものである。材料学分野からの実用化へ向けてのアイデアが期待される。

これらの取組は、緒言でも述べたように、インターフェイスの高機能化、なたびに自律的、能動的に自己の状態を感じしうる機能、あるいは必要に応じて生体活性、生体応答性を発揮しうる機能等の付加である。東北大学大学院歯学研究科では、予てからこれらの点に着目し、文部科学省特別経費事業として「生体-バイオマテリアル高機能インターフェイス創生事業（平成19～23年度）」を、材料学を専門とする東北大学金属材料研究所、力学を専門とする九州大学応用力学研究所と共同で展開し、より高度な生体応答性、力学適合性等、生体材料と生体とのインターフェイスの高機能化に関する学理の探求、ならびに高機能インターフェイスを具備する生体材料の開発に取り組んだ (Fig. 1)。さらにインターフェイスにさらなる自律性、能動性を具備するインテリジェント化へ向かって特別経費「生物-非生物インテリジェント・イ

Fig. 1 Concept of highly-functional interface between host tissue and biomaterials in dentistry.

ンターフェイスの創生（平成24～27年度）」に金属材料研究所、医工学研究科とともに取り組んだ（Fig. 2, 3）。この一連の研究プロジェクトから私どもは、インターフェイスの今後

更なる進化、深化に繋がる多くの新たな知見ならびに発想を得た。医歯工連携による新たなインターフェイス創生を期待したい。

Fig. 2 Concept of Biosis-abiosis intelligent interface highly-functional interface.

Innovative Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface (2012-2015)

Tohoku Univ. Grad. Sch. of Dent., Grad. Sch. of Biomed. Eng. and IMR

Fig. 3 Desired performance of the highly-functional interface and future intelligent interface for dental implants.

5 ま と め

現時点での生体材料と生体とのインターフェイスには、様々な改善すべき課題が存在する。本稿では歯科インプラントに特化して課題と対応について検討したが、そのほとんどの課題は、材料からのインターフェイスの高機能化、インテリジェント化を図ることによって改善しうる課題である。今後、より材料サイド、生物学サイド両面からのアプローチの緊密化を推進することにより、課題解決が促進され、人々の健康長寿、QOL 向上に貢献しうる。

文 献

- 1) P. I. Brånemark, R. Adell, U. Breine, B. O. Hansson, J. Lindström, A. Ohlsson: "Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies", *Scand J Plast Reconstr Surg*, **3** (1969) 81-100.
- 2) P. I. Brånemark, B. O. Hansson, R. Adell, U. Breine, J. Lindström, O. Hallén, A. Ohman: "Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period", *Scand J Plast Reconstr Surg*, **16**(Suppl.) (1977) 1-132.
- 3) T. Albrektsson, G. A. Zarb, P. Worthington, et al.: "The long-term efficacy of currently used dental implants. A review and proposed criteria of success", *Int J Oral Maxillofac Implantology*, **1** (1986) 11-25.
- 4) G. A. Zarb, T. Albrektsson: "Consensus report: towards optimized treatment outcomes for dental implants", *Int J Prosthodont*, **11** (1998) 389.
- 5) V. J. Iacono, D. L. Cochran: "State of science on implant dentistry: A workshop developed using an evidence-based approach", *Int J Oral Maxillofac Implants*, **22**(Suppl) (2007) 7-10.
- 6) P. I. Brånemark, G. A. Zarb, T. Albrektsson: "Tissue-Integrated Prostheses Osseointegration in Clinical Dentistry", Quintessence Publishing Co. Inc Chicago. (1985)
- 7) D. Buser, T. Nydegger, T. Oxland, et al.: "Interface shear strength of titanium implants with a sandblast and acid etched surface: A biomechanical study in the maxilla of miniature pigs", *J Biomed Mater Res*, **45** (1999) 75-83.
- 8) Y. Toda, Y. Shibata, Y. Kataoka, et al.: "In terfaciai assembly of bioinspired nanostructures mediated by supersensitive crystals", *J Biomed Mater Res A*, **84** (2008) 869-874.
- 9) G. Thakral, R. Thakral, N. Sharma, J. Seth, P. Vashisht: "Nanosurface - the future of implants", *J Clin Diagn Res*, **8** (2014) ZE07-10.
- 10) I. S. Yeo: "Reality of dental implant surface modification: a short literature review", *Open Biomed Eng J*, **8** (2014) 114-119.
- 11) L. Chambrone, J. A. Shibli, C. E. Mercúrio, B. Cardoso, P. M. Preshaw: "Efficacy of standard (SLA) and modified sandblasted and acid-etched (SLActive) dental implants in promoting immediate and/or early occlusal loading protocols: a systematic review of prospective studies", *Clin Oral Implants Res*, **26** (2015) 359-370.
- 12) M. Annunziata, L. Guida: "The Effect of Titanium Surface Modifications on Dental Implant Osseointegration", *Front Oral Biol*, **17** (2015) 62-77.
- 13) A. Jemat, M. J. Ghazali, M. Razali, Y. Otsuka: "Surface Modifications and Their Effects on Titanium Dental Implants", *Biomed Res Int*, (2015) 791725.
- 14) N. Hori, F. Iwasa, N. Tsukimura, Y. Sugita, T. Ueno, N. Kojima, T. Ogawa: "Effects of UV photofunctionalization on the nanotopography enhanced initial bioactivity of titanium", *Acta Biomater.*, **7** (2011) 3679-3691.
- 15) T. Ueno, N. Tsukimura, M. Yamada, T. Ogawa: "Enhanced bone-integration capability of alkali- and heat-treated nanopolymorphic titanium in micro-to-nanoscale hierarchy", *Biomaterials*, **32** (2011) 7297-7308.
- 16) T. Ogawa: "Ultraviolet photofunctionalization of titanium implants", *Int J Oral Maxillofac Implants*, **29** (2014) e95-102.
- 17) M. Saita, T. Ikeda, M. Yamada, K. Kimoto, M. C. Lee, T. Ogawa: "UV photofunctionalization promotes nano-biomimetic apatite deposition on titanium", *Int J Nanomedicine*, **12** (2016) 223-234.
- 18) G. Giro, L. Chambrone, A. Goldstein, J. A. Rodrigues, E. Zenóbio, M. Feres, L. C. Figueiredo, A. Cassoni, J. A. Shibli: "Impact of osteoporosis in dental implants: A systematic review", *World J Orthop.*, **6** (2015) 311-315.
- 19) R. Gómez-de Diego, R. Mang-de la Rosa Mdel, M. J. Romero-Pérez, A. Cutando-Soriano, A. López-Valverde-Centeno: "Indications and contraindications of dental implants in medically compromised patients: update", *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, **19** (2014) e483-439.
- 20) A. Thirunavukarasu, H. G. Pinto, K. G. Seymour: "Bisphosphonate and Implant Dentistry - Is it Safe?", *Prim Dent J*, **4** (2015) 30-33.
- 21) E. Calciolari, N. Donos, J. C. Park, A. Petrie, N. Mardas: "A systematic review on the correlation between skeletal and jawbone mineral density in osteoporotic subjects", *Clin Oral Implants Res*, **27** (2016) 433-442.
- 22) A. Turri, P. H. Rossetti, L. C. anullo, M. G. Grusovin, C. Dahlin: "Prevalence of Peri-implantitis in Medically Compromised Patients and Smokers: A Systematic Review", *Int J Oral Maxillofac Implants*, **31** (2016) 111-118.
- 23) N. Mahato, X. Wu, L. Wang: "Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010-2015", *Springerplus*, **5** (2016) 105.
- 24) A. Monje, L. Aranda, K. T. Diaz, M. A. Alarcón, R. A. Bagramian, H. L. Wang, A. Catena: "Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis", *J Dent Res*, **95** (2016) 372-379.
- 25) F. Isidor: "Influence of forces on peri-implant bone", *Clin Oral Implants Res*, **17** (2006) 8-18.

- 26) R. Shigemitsu, T. Ogawa, T. Matsumoto, N. Yoda, Y. Gunji, Y. Yamakawa, K. Ikeda, K. Sasaki: "Stress distribution in the peri-implant bone with splinted and non-splinted implants by in vivo loading data-based finite element analysis", *Odontology*, **101** (2013) 222-226.
- 27) R. Shigemitsu, N. Yoda, T. Ogawa, T. Kawata, Y. Gunji, Y. Yamakawa, K. Ikeda, K. Sasaki: "Biological-data-based finite-element stress analysis of mandibular bone with implant-supported overdenture", *Comput Biol Med*, **54C** (2014) 44-52.
- 28) J. Duyck, H. J. Rønold, H. Van Oosterwyck, I. Naert, J. Vander Sloten, J. E. Ellingsen: "The influence of static and dynamic loading on marginal bone reactions around osseointegrated implants: an animal experimental study", *Clin Oral Implants Res*, **12** (2001) 207-218.
- 29) H. Sasaki, S. Koyama, M. Yokoyama, K. Yamaguchi, M. Itoh, K. Sasaki: "Bone metabolic activity around dental implants under loading observed using bone scintigraphy", *Int J Oral Maxillofac Implants*, **23** (2008) 827-34.
- 30) M. Yamamoto, T. Ogawa, M. Yokoyama, S. Koyama, K. Sasaki: "Influence of immediate and early loading on bone metabolic activity around dental implants in rat tibiae", *Clin Oral Implants Res*, **25** (2014) 1084-1090.
- 31) J. Duyck, K. Vandamme: "The effect of loading on peri-implant bone: a critical review of the literature", *J Oral Rehabil*, **41** (2014) 783-794.
- 32) P. Barndt, H. Zhang, F. Liu: "Immediate loading: from biology to biomechanics. Report of the committee on research in fixed prosthodontics of the American academy of fixed prosthodontics", *J Prosthet Dent*, **113** (2015) 96-107.
- 33) U. Kuchler, E. R. Luvizuto, S. Tangl, G. Watzek, R. Gruber: "Short-term teriparatide delivery and osseointegration: a clinical feasibility study", *J Dent Res*, **90** (2011) 1001-1006.
- 34) M. I. Almagro, J. A. Roman-Blas, M. Bellido, S. Castaneda, R. Cortez, G. Herrero-Beaumont: "PTH [1-34] enhances bone response around titanium implants in a rabbit model of osteoporosis", *Clin Oral Implants Res*, **24** (2013) 1027-1034.
- 35) F. Vohra, M. Q. Al-Rifaiy, K. Almas, F. Javed: "Efficacy of systemic bisphosphonate delivery on osseointegration of implants under osteoporotic conditions: lessons from animal studies", *Arch Oral Biol*, **59** (2014) 912-920.
- 36) T. Ogawa, T. Possemiers, X. Zhang, I. Naert, A. Chaudhari, K. Sasaki, J. Duyck: "Influence of whole-body vibration time on peri-implant bone healing: a histomorphometrical animal study", *J Clin Periodontol*, **38** (2011) 180-185.
- 37) T. Ogawa, X. Zhang, I. Naert, P. Vermaelen, C. M. Deroose, K. Sasaki, J. Duyck: "The effect of whole-body vibration on peri-implant bone healing in rats", *Clin Oral Implants Res*, **22** (2011) 302-307.
- 38) T. Ogawa, K. Vandamme, X. Zhang, I. Naert, T. Possemiers, A. Chaudhari, K. Sasaki, J. Duyck: "Stimulation of titanium implant osseointegration through high-frequency vibration loading is enhanced when applied at high acceleration", *Calcif Tissue Int*, **95** (2014) 467-475.
- 39) H. Sheng, K. Nakamura, T. Kanno, K. Sasaki, Y. Niwano: "Bactericidal Effect of Photolysis of H₂O₂ in Combination with Sonolysis of Water via Hydroxyl Radical Generation", *PLoS One*, **6** (2015) e0132445.
- 40) K. Takahashi, N. Shiraishi, R. Ishiko-Uzuka, T. Anada, O. Suzuki, H. Masumoto, K. Sasaki: "Biomechanical evaluation of Ti-Nb-Sn alloy implants with a low Young's modulus", *Int J Mol Sci*, **16** (2015) 5779-88.