歯科インプラントと生体軟組織（上皮，結合組織）との界面 — 粘膜貫通部の特殊性 —

安彦 善裕*, 賀来 亨*

Interface between Dental Implant and Soft Tissues (Epithelium, Connective Tissue)
— Speciality of the Area at Transmucosa —

Yoshihiro ABIKO and Tohru KAKU*

Key Words: Dental Implant, Interface, Soft Tissue, Epithelium, Connective Tissue

歯科インプラントの粘膜貫通部におけるインプラント体と軟組織（上皮および結合組織）との界面の構造について概説した。安定に機能する界面を構築させるためには、材料の表面性状を制御し、細胞の接着や配列を有効な方向に誘導することが特に重要である。

1. はじめに

歯牙が脱落したあとの欠損部の補綴処置として、長い間、義歯（入れ歯）あるいは、ブリッジとよばれる金属製の歯冠修復物が用いられてきた。近年、乳歯、永久歯に次ぐ第3の歯として、歯科インプラントが登場してきた。歯科インプラントにも様々なタイプのものがあるが、現在では骨内に埋入するいわゆる骨内インプラントが主流となってきている。骨内にインプラントを埋入する治療は歯科領域以外では、人工関節などの整形外科領域でも古くから行われてきている。しかし、歯科インプラントと整形外科領域でのインプラントには大きな違いがある。すなわち、整形外科領域でのインプラントではインプラント体はすべて生体の内部に埋入されているが、歯科インプラントではその一部が口腔という生体の外に突出している。

外部に突出するところには上皮、結合組織などの軟組織があるため、歯科インプラントにおける生体反応ではこの軟組織と材料の問題が極めて重要となってくる。本稿では、この歯科インプラントの特殊性ともいえる、軟組織とインプラント材料、特に、現在広く用いられているチタンとの界面について概説する。

2. インプラント植立部に相当する歯牙周囲軟組織部の解剖学的特徴

インプラントと軟組織の介面は基本的には天然歯と周囲の軟組織との関係に類似している。そこで、まず、天然歯における解剖学的特徴について説明する。

2.1 上皮付着

生体が外界と接しているところは、上皮によって覆われている。上皮には外部環境から生体を保護する働きがある。しかし、口腔の歯牙の存在する部位だけは、外部環境の最前線が上皮によって覆われていない。歯牙は他でもなく硬組織であり、その部分で口腔を覆っている口腔上皮は断裂している。上皮の断裂したところと歯牙は緊密に接し

* 北海道医療大学 歯学部口腔病理学講座（〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757）

Dept. of Oral Pathology, Health Sciences Univ. of Hokkaido (1757, Kanazawa, Tobetsu-cho, Ishikari-gun, Hokkaido 061-0293)

図1 歯牙，インプラント周囲組織と上皮接合部

ていなければ封鎖性が悪く，生体保護にとって大きな弱点となる。しかし，生体は上皮が直接歯牙と接着することにより封鎖性を維持している。この部分の上皮は付着上皮と呼ばれている。付着上皮の歯牙と接したところには，基底膜様構造物がみられ，これを介してヘミデスモゾームという構造物で歯面に完全に接着している（図1，2）。基底膜様構造物は，基本的には上皮と結合組織の間に存在する基底膜と類似しており，その中には数種類のタンパク質（これらはとくに細胞の外に存在することから細胞外基質タンパクと呼ばれている）が存在している。形態学的には明帯と暗帯に分けられ，その代表的なタンパクとして前者にはラミニン後者にはタイプIVコラーゲンがある。しかし，付着上皮における基底膜様構造物では明帯と暗帯が不明瞭であり，ラミニンは多く存在しているが，タイプIVコラーゲンはほとんど存在していないと言われている。

図2 ヘミデスモゾームの電子顕微鏡像

2. 2 結合組織性付着

インプラント体と軟組織界面の封鎖性を維持するためには，付着上皮を裏うちしている結合組織も歯牙と緊密に接着していなければならない。結合組織は，主に線維芽細胞とそれから分泌されるコラーゲン線維よりなっており，その他生理的にも若干の炎症性細胞が認められる。線維芽細胞とコラーゲン線維の多くは歯軸とほぼ垂直に走行している。また，コラーゲン線維は歯槽骨からセメント質へと伸びるように存在しており，その一部はいずれも歯槽骨とセメント質内に封入されている。

3. 軟組織のインプラント体への付着

インプラント体は通常，歯牙が喪失し，表面が口腔上皮によって覆われたところに植立するため，人為的に上皮の断裂を引き起こす。天然歯牙と同様に生体を保護するために，インプラント体と軟組織は緊密で封鎖性のいい状態となっていなければならない¹⁾。

3. 1 上皮のインプラント体への接着

上皮の接着様式については組織での検索より，より簡便な細胞培養を用いた検索が比較的多い。培養を行う時，培養皿を用いるが，一部の血球を除く大半の正常細胞は，培養皿に，細胞外基質タ

ンパク質を介し接着した状態で生育される。培養皿はガラス材か特殊な処理を施したプラスチック材であることが多い。同様に、チタンのような細胞、組織親和性の高い材料上でも細胞は接着し、生育する。上皮細胞を天然歯牙のエナメル質、ガラス、コバルトクロム合金（バイタリウム）、チタン、vitreous carbon 上で培養した実験では、いずれも同様の接着状態を示していたとの報告がある²⁾。材料が極端に疎水性であったり、細胞為害性がない限り、細胞は多くの材質に接着する。接着様式は培養条件により左右されることもあるが、付着上皮が歯面に接着するのと同様にヘミデスモゾーム様構造物や基底膜様構造物が観察されることが多い^{3), 4)}。チタン上で培養した上皮細胞とチタンとの間に明らかなヘミデスモゾーム構造物やラミニンの発現を観察したとの報告がある^{3), 5)}。また、実際に組織中でも上皮とチタンインプラントの間にヘミデスモゾームを形成することが報告されている⁶⁾ (図1)。この上皮は一見付着上皮に類似していることから、インプラント周付着上皮と呼ばれている⁷⁾。しかしながら、ヘミデスモゾームの数は少なく、長期使用例についてはヘミデスモゾームはまったくみられなかったとの報告もあり、チタンとの接着は天然歯に比べて不安定な状態になっているものと考えられる⁷⁾・⁸⁾。天然歯牙における付着上皮は細胞分裂活性が高く、古い細胞は捨てられ、常に新しい細胞へと生まれ変わっており、一旦ダメージ受けてもすぐに再生される状態にある。しかし、インプラント周付着上皮では細胞分裂活性が付着上皮に比べて低いとの報告もなされている⁹⁾。したがって、天然歯牙と同様に安定に接着し、細胞分裂活性の高い付着上皮を形成させるためにも、適確なインプラントの表面処理を行うことが重要である。

3. 2 線維性結合組織（線維芽細胞）のインプラント体への接着

正常歯周組織で、線維性結合組織が歯牙と接しているところでは、線維芽細胞が分泌するコラーゲン線維がセメント質内に埋入する形で存在している。インプラント体では表面にセメント質がみられないので、コラーゲン線維あるいは線維芽細胞が直接チタンに接するように存在していること

図3 チタンと線維芽細胞の間に局在したフィブロネクチンの局在を示す免疫電子顕微鏡像

が多い。線維芽細胞も上皮細胞と同様に培養条件下にて材料に特別な害のない限り接着、伸展する。線維芽細胞の材料への接着は、いわゆる接着性タンパクを介して行われる。接着性タンパクには十数種類のもものが知られているが、その中で特にフィブロネクチンは線維芽細胞をはじめ様々な細胞から分泌され、細胞自身の接着に大きく関わっているといわれている。フィブロネクチンを含む多くの接着性タンパクでは、そのアミノ酸配列中に Arg-Gly-Asp (RGD) からなる部分が存在しており細胞は主としてこれを認識し、同部位に特異的に結合する。また、形態学的に線維芽細胞と基質の間に間隙がみられ、ここを埋めるようにフィブロネクチンが存在しているが、間隙の幅が狭く10～20nmと狭いところは焦点接触 (focal contact) と呼ばれている。焦点接触には様々なタンパクが存在しており、細胞がインテグリンと呼ばれるレセプターなどを介しフィブロネクチンからの情報をキャッチする場となっている。チタン上でも同様に線維芽細胞との間にフィブロネクチンが存在しており、線維芽細胞のチタンへの接着に積極的に関与している (図3)^{7), 10)}。

4. 材料の表面性状の上皮、線維芽細胞接着に与える影響

前述のように、理想的なインプラントでは、軟組織との界面は上皮細胞や線維芽細胞のインプラント体への接着からなっている。これらの細胞の材料への付着には材料の細胞毒性以外に、(1) 親

水性（ぬれ性），（2）表面電荷，（3）表面形態，（4）材料表面への吸着物質が影響を及ぼしている。したがって，これらの因子を適切に制御することにより，生体親和性の高いインプラント表面を創製する必要がある。以下に材料の表面性状と細胞の接着に関してまとめて示す。

4. 1 親水性（ぬれ性）

一般的に親水性の良好な材料ほど良い細胞接着性を示すといわれている。この点に関して，最近，チタンにコーティングすることによって用いられているハイドロキシアパタイトなどのファインセラミックスが親水性であるため，疎水性である金属材料より優れているといわれている。しかし，チタンでは表面に酸化皮膜が形成されることにより，親水性に転じるため良好な結果が得られている¹¹⁾。また，これに関連して，表面エネルギーの高低が液体のぬれ性に影響を与えることから，表面エネルギーの高い表面ほど細胞の接着にとって有利に働くといわれている^{12), 13)}。材料表面を十分に清掃することによって表面エネルギーは高くなるが，その他にアルゴングローディスチャージによる滅菌法が表面エネルギーを高めるとされており，細胞接着に対して良好な滅菌方法であると考えられる¹⁴⁾。

4. 2 表面電荷

上皮細胞，線維芽細胞をはじめ生体組織の多くは表面が負電荷によって覆われている。実際に線維芽細胞を用いた実験で，表面に正電荷と負電荷をもっている材料では，正電荷上の細胞の方がより広がり，接着面積も広いことが示されている¹⁵⁾。一方，異物の存在下での炎症時に出現する異物巨細胞（マクロファージ）は正電荷と負電荷が混在しているため，材料の表面電荷の影響を受けないものと考えられる（図4）。

4. 3 表面形態

表面構造では，特に粗面と滑面が細胞の接着性について比較されており，上皮細胞や線維芽細胞は滑面の方が接着が良好である^{11), 16)}。これは，粗面上での細胞は，粗造な表面の微細な頂点上のみに接着していることになるので，結果として滑面上の細胞よりも，接着面積が狭くなってしまうために起こる現象である。さらに，10 μm 程度の規

図4 線維芽細胞とマクロファージの表面電荷

図5 滑面を好む線維芽細胞に対して，粗面を好むマクロファージ

則的な溝では，より広い面での接触を得ることができるため，滑面以上により接着が強固となる¹⁷⁾。一方，マクロファージは，線維芽細胞や上皮細胞より細胞表面が柔軟であるため，粗造な表面にも影響されることはなく，逆に表面積の広くなる粗面の方が接着しやすくなる。この現象は rugophilia と呼ばれている¹¹⁾（図5）。

4. 4 材料表面に吸着したタンパク質

インプラント体を生体内に埋入すると，血液をはじめとして細胞からの分泌物など様々なタンパク質にさらされるため，これらの物質の吸着が細胞の接着に影響を及ぼす。前述のフィブロネクチンがその一つの例であり，血清および細胞外基質に広く局在していることから材料に吸着する可能性も高く，また線維芽細胞などの細胞自身からも分泌されることから，分泌した細胞が移動後に他の細胞の接着に影響を及ぼすものと考えられている¹⁸⁾。実際にチタンに吸着したフィブロネクチン

が、線維芽細胞や上皮細胞の接着を促進することが示されており、上皮細胞ではラミニンがより接着を促進するとのデータも示されている¹⁹⁾。さらに、最近の実験では、ラミニンの一種であるラミニン-5を吸着させてチタン上において、上皮細胞のチタン表面のヘミデスモゾームの形成を促進するとの報告がなされている²⁰⁾。これらの接着性タンパクは、単に細胞が材料表面に物理化学的に吸着することを助けるものではなく、細胞表面のレセプターと特異的に結合し、接着することにより、細胞内への情報として伝達し、伸展、移動などの細胞動態を制御している。それぞれの細胞にとってふさわしいタンパク質は効率よく、脱落することの少ないように材料の表面に結合されなければならないが、結合の方法についてはあまり研究が行われていない。Endoは、シッフ塩基結合法を用いてフィブロネクチンを金属表面に結合させ、結合が容易に加水分解されない条件をつくりだしている²¹⁾。現在、材料表面に結合すべきタンパク質はある程度絞られてきた以上、このように、タンパク質をよりよい条件で材料に結合、安定させておく方法をもっと検索していく必要があると考える。

5. 材料の表面形態が上皮、線維芽細胞の遊走に与える影響

細胞は周囲に隙間のある限りあらゆる方向に移動、遊走している。これは、細胞の有している特性の一つで、主に創傷や炎症などにより組織に損傷や欠損が生じた時、その部分を補うように行われている現象である。遊走は、細胞が接着し伸展した後、さらに細胞の一部が伸展した仮足を形成し、その接着の繰返しによって起こっている。そのため、遊走を制御する因子と、接着を左右する因子はほぼ一致している。一般に細胞接着を促進するような因子は細胞遊走を抑制し、逆に接着を抑制する因子は遊走を促進すると言われている。

表面形態と細胞の遊走に関しては、コンタクトガイダンスという概念が比較的良好に研究されている¹¹⁾。コンタクトガイダンスとは、細胞の接着後基質の表面形態が細胞の移動方向を誘導すること

図6 線維芽細胞のコンタクトガイダンス

である。例えば、微細な溝を付与した基質上では、細胞は溝と平行に配列する(図6)。このコンタクトガイダンスの概念をインプラント体の表面構造に利用し、線維芽細胞と上皮細胞を最もふさわしい方向に配列することが試みられている。従来のインプラント体の表面を走行する線維芽細胞は、天然歯牙における線維の走行と異なり、水平方向に配列されている。また、インプラント体の脱落の原因の一つに歯周炎でも観察されるような上皮の深部増殖がある。これらのことを少しでも改善するために、どちらの細胞もインプラント体と垂直方向に配列することが有効である。実際に動物実験の結果から、この表面構造が上皮細胞の深部増殖の抑制と線維芽細胞の垂直方向への配列を促進する結果を得ている^{11), 22)}(図7)。また、上皮細胞の接着を促進するラミニンは、上皮細胞の遊走を抑制するとの報告があり、上皮細胞の深部への遊走の抑制にも寄与するものと考えられる。

6. まとめ

現在のところインプラント体と軟組織の関係で理想的な状態と考えられることは、大きくわけて(1)上皮も線維芽細胞もインプラント体に強固に付着している、(2)上皮の深部増殖がみられない、

図7 インプラント表面に歯軸と垂直方向に溝を付与することによる上皮の深部増殖の抑制

の2点である。(1)のためには、細胞の接着にとって良い条件にする必要がある。すなわち、滑沢な面あるいは微細な規則正しい溝をもったチタンをアルゴングローディスチャージによる滅菌によって表面エネルギーを高くし、同時にフィブロネクチンやラミニンなどの接着タンパクを吸着させておくことが有効と考えられる。(2)のためには、コンタクトガイダンスの概念を利用して、表面に微細な溝を付与し、上皮細胞も線維芽細胞も歯軸と垂直方向へ配列させることが考えられる¹⁰⁾。

これらの条件が満たされ、インプラントと周囲に軟組織による良好な封鎖性が獲得された後、次にくる問題は炎症再発の防止である。インプラント周囲炎の主な原因は歯周炎と同様にプラークである。プラークは細菌の集簇から成っているが、軟組織直上のインプラント体に多量のプラークが歯面に付着すると、そこから継続的に毒素が送られ、インプラント周囲炎が惹起される。細菌のインプラント体表面への付着抑制が、インプラント周囲炎の発症を抑えと考えられる。プラークの付着も歯面の表面性状が関与しているが、表面が粗造であり表面エネルギーが高いほど細菌は付着しやすく、さらに清掃によっても粗面のものの方が細菌が脱落しにくいとされている²³⁾。インプラント体への溝の付与や、表面エネルギーの高い条件は、細菌の付着にとっても有利な条件となっている。今後、細菌の付着を抑制しながら、軟組織にとって良好な条件の表面形態および表面処理の開発が望まれる。

(1998-4-23 受理)

文 献

- 1) H. P. Weber and L. C. David ; *J. Prosthet. Dent.*, **79**, 79 (1998)
- 2) A. Baumhammers, H. H. Langkamp, R. K. Matta, K. Kilbury ; *J. Periodontol.*, **49**, 592 (1978)
- 3) T. R. L. Gould, D. M. Brunette, L. Westbury ; *J. Periodont. Res.*, **16**, 611 (1981)
- 4) J. A. Jansen, J. R. Wijn, J. M. L. Wolters-lutgerhorst, J. Mullem ; *J. Dent. Res.*, **64**, 891 (1985)
- 5) Y. Abiko, M. Saitoh, T. Inoue, M. Shimono, T. Kaku ; *Bull. Tokyo Dent. Coll.*, **35**, 55 (1994)
- 6) T. R. L. Gould, L. Westbury, D. M. Brunette ; *J. Prosthet. Dent.*, **52**, 418 (1984)
- 7) T. Inoue, M. Shimono, Y. Abiko, T. Kaku ; *Bull. Kanagawa Dent. Coll.*, **22**, 125 (1994)
- 8) K. M. Holgers, P. Thomsen, A. Tjellstrom, L. E. Ericson ; *Biomater.*, **16**, 83 (1995)
- 9) T. Inoue, T. Takeda, C. Y. Lee, Y. Abiko, Y. Ayukawa, T. Tanaka, M. Yoshinari, M. Shimono ; *Bull. Tokyo Dent. Coll.*, **38**, 187 (1997)
- 10) 遠藤一彦, 安彦善裕 ; までりあ, **34**, 1166 (1995)
- 11) D. M. Brunette ; *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, **3**, 231 (1988)
- 12) 松田武久 ; 生体材料, **12**, 188 (1994)
- 13) 松田武久 ; 生体材料, **12**, 232 (1994)
- 14) L. V. Carlsson, T. Alberston, C. Berman ; *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.*, **4**, 199 (1989)
- 15) Y. Sugimoto ; *Exp. Cell Res.*, 135 (1981)
- 16) M. Kononen, M. Hormia, J. Kivilahti, J. Hautaniemi, I. Thesleff ; *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 1325 (1992)
- 17) B. Chehroudi, T. R. L. Gould, D. M. Brunette ; *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 1067 (1989)
- 18) Y. Abiko, D. M. Brunette ; *Cells Mater.*, **3**, 161 (1993)
- 19) J. W. Dean, K. C. Culberston, A. M. D'Angelo ; *J. Oral Maxillofac. Implants*, **10**, 721 (1995)
- 20) R. N. Tamura, D. Oda, V. Quaranta, G. Plopper, R. Lamber, S. Glaser, J. C. R. Jones ; *J. Periodont Res*, **32**, 287 (1997)
- 21) K. Endo ; *Dent. Mater. J.*, **14**, 185 (1995)
- 22) B. Chehroudi, T. R. L. Gould, D. M. Brunette ; *J. Biomed. Mater. Res.*, **25**, 387 (1991)
- 23) M. Quirynen, C. M. L. Bollen ; *J. Clin. Periodontol.*, **22**, 1 (1995)