

京都大学	博士（医学）	氏名	奥津 弥一郎
論文題目	Strontium and magnesium ions released from bioactive titanium metal promote early bone bonding in a rabbit implant model (生体活性チタンから徐放されたストロンチウムイオンやマグネシウムイオンは家兎モデルにおいて早期の骨結合を促進する)		
(論文内容の要旨) <p>【序論】整形外科、歯科領域のインプラント手術においてインプラントの弛みは大きな問題である。特に骨粗鬆症患者では十分な初期固定を得ることが困難な場合があり、術後早期の弛みの一因となる。従って、早期に骨と結合できるインプラントの開発が望まれている。チタン (Ti) 金属表面の生体活性処理として、アルカリ加熱処理、そしてさらに安定したカルシウム処理 (Ca 処理) を開発してきた。骨形成を促進するイオンとしてストロンチウム (Sr) イオンやマグネシウム (Mg) イオンがある。これらのイオンを生体活性処理に導入できれば、より早期にインプラントと骨の結合が得られると考え、Ca 処理に Sr イオンあるいは Mg イオンを導入する方法を開発した。この処理を行った Ti 金属の生体活性能の評価を <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> で行った。</p> <p>【方法】4 種類の材料、純 Ti 金属 (cp-Ti)、Ca 処理 Ti、処理層に Sr を導入した Ti 金属 (Sr 処理 Ti)、処理層に Mg を導入した Ti 金属 (Mg 処理 Ti)、を用意した。<i>In vitro</i> では材料上に MC3T3-E1 cell を播種し、毒性・細胞活性、遺伝子発現、alkaline phosphatase (ALP) 活性、石灰化能を評価した。<i>In vivo</i> では日本白色家兎の脛骨に材料を埋植し、4、8、16、24 週後に摘出した。骨と材料の結合力を評価するための力学的試験、組織学的評価、イオンの血中濃度測定、材料近傍の骨を X 線光電子分光法 (XPS) で評価した。</p> <p>【結果】毒性・細胞活性評価では 1、3、5 日の培養期間において明らかな毒性は認めず、Mg 処理 Ti では cp-Ti、Ca 処理 Ti と比し、有意に細胞活性が高値を示した。骨分化関連遺伝子は培養 3 日目には有意な上昇はほとんど認めなかったが、培養 7 日目には Sr 処理 Ti、Mg 処理 Ti で有意に上昇していた。ALP 活性ならびに石灰化能評価でも Sr 処理 Ti、Mg 処理 Ti とともに cp-Ti や Ca 処理 Ti に比し、有意な上昇を認めた。</p> <p><i>In vivo</i> では力学的試験で Mg 処理 Ti は 4、8 週、Sr 処理 Ti は 8 週において Ca 処理 Ti と比し、骨との結合力が有意に高値であった。材料と骨の直接の接触を示す Bone-implant contact (BIC) においても同様の傾向であった。組織像では Sr 処理 Ti、Mg 処理 Ti とともに 4、8 週の骨形成が旺盛であり、16、24 週においても材料周囲の骨量は維持されていた。イオンの血中濃度は Mg 処理 Ti では有意な変化は認めなかったが、Sr 処理 Ti では埋植後 16 週で術前と比し、有意な上昇を認めた。また、XPS では Sr 処理 Ti 近傍の骨で Sr を検出し、徐放されたイオンが骨中に取り込まれていることが示唆された。</p> <p>【考察】Sr 処理 Ti、Mg 処理 Ti とともにより早期に骨との結合が得られた。Sr 処理 Ti 近傍の骨で Sr が検出され、<i>in vitro</i> でも骨分化が促進されていたことから、材料から徐放された Sr イオンや Mg イオンが有効であったと考えられた。本研究で用いた Sr や Mg の生体活性処理 Ti への導入法によって、より早期の高い骨伝導性が得られることが証明され、臨床応用への可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

整形外科、歯科領域ではインプラント-骨間の弛みは大きな問題であり、早期に骨と結合できるインプラントの開発が望まれている。本研究では、骨形成を促進するストロンチウム (Sr) イオンおよびマグネシウム (Mg) イオンを導入した生体活性処理チタン (Ti) (Sr 処理 Ti および Mg 処理 Ti) の評価を行った。*In vitro* では材料上に MC3T3-E1 cell を播種して、毒性・細胞活性、遺伝子発現、alkaline phosphatase (ALP) 活性、石灰化能を評価した。毒性・細胞活性評価では毒性は認めず、骨分化関連遺伝子の発現、ALP 活性、石灰化能評価において、Sr 処理 Ti、Mg 処理 Ti では純 Ti 金属に比べ高値を示した。*In vivo* では家兎の脛骨に材料を埋植し、材料と骨の結合力を評価した。Sr 処理 Ti、Mg 処理 Ti では Ca 処理 Ti に比べ、早期において強い結合力を認めた。組織像では Sr 処理 Ti、Mg 処理 Ti とともに早期での骨形成が旺盛であり、Bone-implant contact においても contact ratio が大きかった。また、Sr 処理 Ti 近傍の骨で Sr が検出されたことより、徐放されたイオンが骨中に取り込まれていることが示唆された。本研究で用いた Sr および Mg の生体活性処理 Ti への導入によって、より早期に結合能が得られることが示唆された。

以上の研究は早期に骨と結合できるインプラント開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成30年2月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降