

氏 名	山 本 佳 代 子
(ふりがな)	(やまもと かよこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成31年2月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Osteogenic capacity of mixed-acid and heat-treated titanium mesh prepared by a selective laser melting technique (混酸・加熱処理を施した選択的レーザー溶融法作 製チタンメッシュの骨形成能に関する研究)
論文審査委員	(主) 教授 根 尾 昌 志 教授 寺 井 陽 彦 教授 佐 浦 隆 一

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 《緒言》

チタンは生体への親和性の高さから、医療用生体材料として広く用いられており、整形外科・形成外科・口腔外科領域で硬組織再建の優れた材料として普及している。特に、顎・顔面領域では骨と強固に結合する特徴を応用して歯科インプラントや再建プレートとして頻用されている。しかし、チタンの物性から形態加工が難しく、複雑な骨の形状に適合させることは困難であった。

近年、積層造形技術の一つである選択的レーザー溶融法 (Selective Laser Melting Technique 以下 SLM 法) はレーザー照射により粉末状の純チタンを選択的に溶融して自由造形を可能にする方法であり、この方法を利用してさまざまな形状のチタン製医療用デバイスが実用化されている。

一方、これまでチタンの生体親和性をさらに高める技術として、Kokubo らはチタン表面に特殊な表面活性化処理である混酸・加熱生体活性化処理（以下混酸・加熱処理）を施すことによりチタンに骨伝導能および骨誘導能を持たせることを報告した。

そこで本研究では、SLM 法で作製したチタンメッシュに混酸・加熱処理および従来のチタン表面処理を行い、ラット頭蓋骨骨欠損モデルを用いて両者の骨形成能を組織学的・X線学的に比較して混酸・加熱処理の有効性を検証した。

#### 《材料・方法》

全身麻酔下に 11 週齢 Sprague-Dawley ラット(雄)頭蓋骨に作製した直径 5mm、深さ 1.5mm の円形骨欠損部を (1) 混酸・加熱処理、(2) NaOH・加熱処理、(3) NaOH-50mMHC1-加熱処理、(4) NaOH-CaCl<sub>2</sub>-加熱-温水処理、(5) 無処理の SLM 法製チタンメッシュを用いて動かないように固定・被覆した。術後 2 週、4 週、7 週に頭蓋骨を摘出し、マイクロ CT による円形骨欠損部の三次元微細構造観察を行うと同時に、摘出した円形骨欠損部を含む周囲組織の非脱灰研磨トルイジンブルー染色を行い、骨欠損部の新生骨占有率を計測し群間比較を行った。なお、統計処理には ANOVA、Dunnett 検定 (P<0.05) を用いた。

#### 《結果》

マイクロ CT 観察では、全群ともチタンメッシュ直下の骨欠損部が部分的あるいは全体に骨様組織で修復されていたが、混酸・加熱処理群では欠損部全体が修復されていた。

また、非脱灰標本の組織学的観察でも、チタンメッシュ直下の骨欠損部はほぼ新生骨で覆われていたが、特に、混酸・加熱処理群では他群に比較して良好な骨修復が観察された。この混酸・加熱処理群の欠損部での新生骨占有率は術後 2 週、4 週では他群すべてに対して、また、術後 7 週では NaOH 加熱群、NaOH-CaCl<sub>2</sub>-加熱-温水処理群に対して有意に高かった (P<0.05)。

#### 《結論》

本研究では、異なる表面活性化処理を施した SLM 造形チタンメッシュとラット頭蓋骨骨欠損モデルを用いて表面活性化処理法の違いによる骨形成能評価を行った。その結果、混酸・加熱処理群が他の処理法に比較して早期から高い骨形成能を示し、4 週および 7 週でもこの特性が維持されていたことを明らかにした。

すなわち、混酸・加熱処理は生体内で早期に高い骨形成能を有することから、自由な形態付与が可能な SLM 法と混酸・加熱処理を組み合わせることにより、強い骨形成能を兼ね備えた複雑な造形のチタンデバイスの開発と臨床現場での応用範囲拡大の可能性が示された。

(様式 甲 6)

## 論文審査結果の要旨

申請者は、選択的レーザー溶融法 (Selective Laser Melting Technique 以下 SLM 法) を用いて作製したチタンメッシュに混酸・加熱処理を施し、ラット頭蓋骨骨欠損モデルでの骨形成能を従来のチタン表面処理法と X 線学的・組織学的に比較した。

まず、マイクロ CT 観察では、混酸・加熱処理のチタンメッシュ直下の骨欠損部で最も良好な骨修復が観察されたこと、そして、非脱灰研磨標本では、混酸・加熱処理群が術後 2 週の段階から他群と比較して良好な骨修復像を示し、観察期間全体でも最も高い骨修復が維持されることを報告した。

これまでに擬似体液浸漬法などを用いた酸やアルカリによる表面活性処理が骨とチタン表面の結合速度や強度を向上させることが報告されているが、従来法と比較して混酸・加熱処理がチタン表面に高い骨形成能を付与することを生体内で明らかにしたのは申請者が初めてである。

この研究成果は、生体親和性は高いが造型が困難なチタンを積層造形技術を用いて自由に造形でき、かつ、混酸・加熱処理を加えることにより従来法と比較しても高い骨形成能を付加できることを証明し、高い自由度と骨形成能を併せ持つ新規硬組織補填・被覆デバイスの開発に大きく寄与するものである。そして論文審査員は、申請者が医療材料の積層造形と混酸・加熱処理による骨形成能付与の新技术を組み合わせることにより、侵襲を伴う自家骨採取や感染リスクを否定できない同種骨使用が不要となる「移植なし再建手術」という新しい低侵襲技術、安全な治療技術の開発と医療応用に向けて大きく貢献したと判断した。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

RSC Advances 8(46): 26069-26077, 2018