

論文内容の要旨

氏名 松崎晃治

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 医第958号

学位授与の日付 平成20年3月22日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 ハイドロキシアパタイト固着陽極酸化チタン(近大マテリアル)のウサギ生体骨との組織学的かつ機械的な結合能

論文審査委員 (主査) 教授 濱西千秋  
 (副主査) 教授 磯貝典孝  
 (副主査) 教授 伊藤浩行

【研究の目的】

従来、チタンなどの金属と生体骨との親和性を獲得するために、表面にハイドロキシアパタイト(HA)をコーティングする、あるいは表面に多孔性を付与するといった表面修飾が行われてきた。しかし、これら両方の特性を兼ね備える簡便な表面修飾法は実用化されていない。そこで近畿大学総合理工学部では、HAを添加した電解液中でチタンを陽極酸化処理することによりHAを含有する多孔性の酸化被膜層を形成させ、両方の特性を備える『近大マテリアル』を開発した。このマテリアルは骨との優秀な結合能を示す可能性があるため、今回ウサギ脛骨埋入実験を行い、それらを組織学的かつ機械的に評価した。

【方法】

近畿大学総合理工学部によって、HA含有の有無、酸化被膜の厚さ、加熱処理の有無などによって異なる合計10種類のプレート状(15×10×2mm)のチタン・インプラントが作製され、これらをウサギ脛骨々幹端部へ埋入し、骨とインプラントの引き離し試験、組織学的骨親和性評価、および破断面の元素分布回析などを施行した。

【結果】

近大マテリアルは骨と直接結合しており埋入早期から高い骨親和性が認められ、元素分布回析から酸化被膜層内への新生骨の侵入が示唆された。引き離し試験結果において、被膜の熱処理によっては結合強度の増加は認められなかった。また酸化被膜厚を約50μmと厚く形成させた場合は、HA含有による骨結合強度の増強は認められなかった。しかし、被膜厚を約15μmと薄くした場合は、埋入4週という早期から引き離し試験結果において骨結合強度の有意の増強を認めた。

【考察】

厚い酸化被膜のチタンの場合、被膜層内に新生骨が侵入した強度的に強い層と、新生骨が侵入していない脆弱な層が存在し、破断はすべて脆弱な層で発生するために、引き離し試験結果では近大マテリアルと単なる陽極酸化処理群の間に有意差を認めなかったと思われる。しかし薄い被膜の場合はHAの骨伝導効果によって、チタン基板の直上にまでより速やかに新生骨が伝導されることとなり、その結果、薄い被膜の近大マテリアルでは有意に結合強度が増加したのではないかと考えられた。

【結論】

近大マテリアルは組織学的に骨と直接的に結合し、非常に高い骨親和性を有し、さらに破断面の回析により、小孔内にまで新生骨が侵入していることが示唆され、また引き離し試験では、薄い被膜の近大マテリアルは他群と比べ、埋入早期から力学的結合強度が有意に増強していた。近大マテリアル作製に用いられたHAを析出・固着させた陽極酸化法は簡便でしかも安価なチタン表面修飾法であり、複雑な構造を有する生体チタン材料にも応用できるため、高い臨床応用の可能性を有すると考えられる。

論文審査結果の要旨

従来、チタンなどの金属材料では、生体骨との間で親和性を獲得するために、表面にハイドロキシアパタイト（HA）をコーティングする、あるいは金属表面を多孔性にするといった表面修飾が行われてきた。しかし、これら両方の特性を兼ね備える、しかも簡便な表面修飾法は実用化されていなかった。そこで近畿大学総合理工学部では、チタンを陽極酸化することにより酸化被膜に多孔性を付与し、しかもその電解液をアルカリ性にしてHAを含有させることにより、HAを含有する多孔性の酸化被膜層を形成させることに成功した。そしてこの『近大マテリアル』が多孔性でかつ骨との親和性を有するという両方の機能を備えるマテリアルであることが期待された。

本論文の目的はこのマテリアルが実際に生体内で安全で、かつ骨との親和性や結合能を有するかどうか、有するとすればどの程度であるかを組織学的かつ機械的に評価したものである。

方法として近畿大学総合理工学部によって、HA含有の有無、酸化被膜の厚さ、加熱処理の有無などが異なる、合計10種類のプレート状（15×10×2mm）のチタンインプラントを作製し、これらをウサギ脛骨々幹端部へ埋入し、骨とインプラントの引き離し試験、組織学的骨親和性評価、および破断面の元素分布回析などを施行した。

その結果、埋入プレートの面積に対する骨結合部分面積を affinity index として表した場合、純チタンはほぼゼロ、単純酸化チタン群は13%であるのに対して、多孔性の陽極酸化チタン群は49%、それにハイドロキシアパタイトが添加された近大マテリアルは54%にも及ぶ広範囲にわたってしかも埋入4週という早期から骨と直接結合し、高い骨親和性を有することが示された。引き離し試験の結果では、近大マテリアル群と陽極酸化チタン群のいずれも経時的に骨結合強度が増加した。しかし酸化被膜厚を約50μmと厚く形成させた場合は、陽極酸化チタン群との間にHA含有による骨結合強度の有意な増強は認められなかった。また被膜を熱処理することによっても結合強度の増加は認められなかった。そこで被膜厚を約15μmと薄く形成させたところ、埋入4週という早期から近大マテリアル群で骨結合強度の有意の増強を認めた。この有意差は埋入25週では陽極酸化群も結合強度が増大した

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成20年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第33巻 第2号
	公 表 内 容	平成20年 月 日 発行予定
	全 文	

ために消失した。破断面の元素分布回析から酸化被膜層内への新生骨の侵入が示唆された。

破断強度を考察すると、厚い酸化被膜を形成させたチタンの場合、酸化被膜層内に新生骨が侵入し強度的に強くなった層と、新生骨が未だ侵入していない脆弱な層が存在することになり、破断はすべて脆弱な層で発生するために、引き離し試験結果では近大マテリアルと単なる陽極酸化処理群の間に有意差を認めなかったと思われる。しかし薄い被膜の場合は近大マテリアルではHAの骨伝導効果によって、チタン基板の直上にまで、全層にわたってより速やかに新生骨が伝導されることとなり、その結果近大マテリアルは埋入4週および8週という早期には他群に比較し有意に結合強度が増加したのではないかと考えられた。

本論文は近大マテリアルが組織学的に骨と直接的に結合し、非常に高い骨親和性を有することを明らかにし、さらに破断面の回析により、小孔内にまで新生骨が侵入していること、また引き離し試験によって近大マテリアルは他群と比べ、埋入早期から力学的結合強度が有意に増強することなどを示したものである。近大マテリアル作製に用いられた技術である、HAを析出・固着させた陽極酸化法は、簡便でしかも安価なチタン表面修飾法であり、複雑な構造を有する生体チタン材料にも応用できるため、現在広く用いられているチタン生体材料の今後のさらなる応用発展に大きく寄与すると考えられる。

以上をふまえて、主査と副主査は規定の各種審査試験、ならびに博士論文公聴会（平成20年1月30日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は（医学）学位論文に十分値すると判断された。

氏名	川田修平
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医第959号
学位授与の日付	平成20年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	プラスミノージェン knock-out マウスにおける骨髄 side population 細胞の肝細胞への分化
論文審査委員（主査）	教授 金丸昭久
（副主査）	教授 大柳治正
（副主査）	教授 工藤正俊