

氏 名	内田 健太
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	歯 学
学位授与番号	博甲第7449号
学位授与の日付	令和 8年 3月 25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	口蓋残遺孔閉鎖術に対する Ti 系固体接着材の新規活用法の検討
論文審査委員	飯田 征二 教授 河津 俊幸 准教授 國定 勇希 准教授

学位論文内容の要旨

【背景および目的】

口唇口蓋裂 (cleft lip and/or palate: CL/P) は、最も頻度の高い先天性頭蓋顔面奇形の一つであり、米国では出生700人に1人、日本人ではコーカソイドより高い発生率が報告されている。CL/Pのうち約60～70%が口蓋裂 (cleft palate: CP) を伴い、口蓋閉鎖は飲食物の鼻腔逆流防止、正常な顎顔面発達の確保、言語発達促進に不可欠である。粘膜骨膜弁、舌弁、遊離移植片などの、従来の外科的閉鎖法では術後瘻孔再発率が33～50%と高く、抜歯後、歯科インプラント周囲炎、腫瘍切除後、薬剤関連顎骨壊死などに伴う続発性瘻孔も臨床的に大きな問題となっている。これら瘻孔閉鎖には高分子シートやチタン系材料が用いられてきたが、高分子シートは強度不足・経時劣化・異物反応、従来型チタン材料はスクリュー固定による隙間形成や固定具関連合併症が課題であった。

近年、接触のみで生体組織に強固に接着する固体接着材が注目されている。酸処理チタン (acid-treated titanium: AT-Ti) は、極めて高い表面疎水性により軟組織コラーゲンの水分を局所的に排除し、コラーゲン粘度の急激な上昇を介して即時的・直接的な接着を示すことが先行研究で証明されている。本研究では、同メカニズムを硬組織に応用するため、骨表面の無機質を短時間で選択的に除去しコラーゲンを露出させる酸処理条件を確立し、AT-Tiの骨直接接着性を*in vitro*および*in vivo*で評価するとともに、口蓋裂ラットモデルにおける瘻孔閉鎖効果を検証した。

【材料および方法】

厚さ15 μm の純チタンシート (Grade 1) を45 wt% H_2SO_4 /15 wt% HCl 混合液で70℃、20分間酸処理しAT-Tiを作製した。ブタ大腿骨ブロックを38%リン酸で0～300秒処理し脱灰骨を作製、表面形態は走査電子顕微鏡 (SEM)、原子間力顕微鏡 (AFM)、エネルギー分散型X線分光法 (EDS) で評価した。剪断接着強度は小型卓上試験機 (EZ-Test、島津製作所) にて150 mm/minで測定した ($n=4$)。統計解析は一元配置分散分析およびTukeyのHSD検定 ($p<0.01$) で行った。

in vivo 評価には7週齢 Sprague-Dawley 系雌ラットを使用し (岡山大学動物実験委員会承認: OKU-2023046)、歯科用のバーで口蓋正中に直径1 mmの瘻孔を作製後、周囲骨を38% H_3PO_4 で60秒処理し、2×2 mmの未処理 Ti (N-Ti) および AT-Ti シートをそれぞれ軽く圧接した。術後即時および4週目に瘻孔閉鎖状態およびシートの位置を評価した。

【結果】

AT-Tiは酸処理により表面粗造化と TiH_2 形成を伴う暗色変化を示した。酸処理骨では、38% H_3PO_4 により10秒以内に表層無機質が消失し、コラーゲン線維が明瞭に露出し、見かけのYoung率は急激に低下した。接着のための最適脱灰時間は60秒であり、この条件下でAT-Tiは軽い圧接のみで即時接着し、最大接着強度約200 kPaを記録した。これは先行研究で示されている軟組織接着時の約3倍の接着強度であった。脱着後、AT-Ti表面のみにコラーゲン線維の残存が観察された。そこで、骨の急激な脱灰に伴うコラーゲン露出と、弾性変化が接着機序への関与を示唆した。また、より長時間の骨脱灰で接着強度は低下した。接着強度が

低下した際の値は、先行研究の軟組織との接着強度と同程度の値を示した。そこで、接着強度には過度なコラーゲン露出により接着面と骨への裏打ちの距離が関与している可能性が示唆された。

ラット口蓋裂モデルではAT-Tiは瞬時に強固に接着し、術後7日目ではシートが移動しないことが確認された。また、シート上の創部も軟組織で正常に被覆された。一方、N-Tiでは接着は得られず、軟組織は正常に被覆されなかった。

【考察】

本研究で開発した骨表面短時間脱灰とAT-Ti併用は、スクリューやワイヤーを一切用いない即時的でかつ隙間を生じない接着システムを実現した。これにより、従来法の課題となっている術後瘻孔再発リスクを、Tiシートの被覆効果により大幅に低減する可能性を示した。接着機序は軟組織と共通に、AT-Tiの疎水性向上によるコラーゲン脱水・三重らせん構造の部分破綻・疎水性アミノ酸露出による粘度上昇に基づくものと考えられた。脱灰深度は40 μm 未満に留まり、骨の力学的特性を実質的に損なわない点も臨床応用上極めて重要である。さらに、15 μm という薄いTiシートを用いることで柔軟性が高く、複雑な解剖学的形態にも適合可能であることが示唆された。

【結論】

本研究 AT-Ti シートと骨表面短時間 H3PO4 処理を組み合わせた新規口蓋裂閉鎖法を確立した。本法は手術手技の大幅な簡素化、手術時間の短縮、術後合併症の低減を実現し、口蓋裂の一次手術・二次手術はもとより、歯科インプラント周囲瘻孔、薬剤関連顎骨壊死、GBR (guided bone regeneration) 法、整形外科的骨固定術など広範な領域への応用が期待される。今後は接着能力向上、ヒト臨床試験および周辺組織への酸処理影響のさらなる最小化に向けた検討を進める必要がある。

論文審査結果の要旨

【緒言】本研究はすでに軟組織との接着能を有する酸処理チタン (Acid-treated titanium: AT-Ti)系固体接着材を骨と接着させる手法の開発と同材料による口蓋残遺瘻孔など瘻孔閉鎖材料としての新規活用方法の開発を目的としている。口蓋に発生した瘻孔の閉鎖は、粘膜骨膜弁などの従来の外科的閉鎖法が行われるが、骨欠損部の dead space の存在から、術後瘻孔再発率が高く課題となっている。それら瘻孔閉鎖時の骨欠損の被覆には高分子シートやメッシュなどの Ti 系材料が用いられてきたが、特に後者の Ti 材料は、被覆材の安定のためスクリュー固定が必要である。本研究では、AT-Ti の軟組織に対する接着能力に着目し同メカニズムを硬組織に応用し、AT-Ti の硬組織に対する接着評価を行い、口蓋裂瘻孔モデルラットにおいて AT-Ti の瘻孔閉鎖効果を検証した。

【方法】AT-Ti は既報に従い $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HCl}$ の混酸を用い Ti シートに対し酸処理を行って作製した。その後走査型電子顕微鏡 (SEM)を用い、酸処理前後の Ti シート表面形状を観察した。また *in vitro*において、Ti シートを接着させる硬組織にはブタ骨を用い、 H_3PO_4 処理 (38%)による骨表面における形態変化、元素分析、および見かけ上の Young 率変化を光学顕微鏡、SEM、エネルギー分散型 X 線分光法 (EDS)、原子間力顕微鏡 (AFM)を用いて行った。また、AT-Ti と酸処理骨との剪断接着試験の結果を比較することで最適な骨側の酸処理条件を検討した。*In vivo*では、成体雌 Sprague-Dawley ラットを用い口蓋裂瘻孔モデルを作製し、AT-Ti の接着維持試験を行った。得られたデータは一元配置分散分析および Tukey-HSD 検定で統計解析を行った。

【結果】AT-Ti は酸処理を施した骨表面と接着を生じ、接着力は骨への酸処理時間と関連した。AT-Ti の骨への剪断接着力は、先行研究での軟組織との間で示した接着力の約二倍となった。AT-Ti 表面は蜂巢状構造を呈し、疎水性の向上を認めた。また、軟組織接着の場合と同様に骨組織との接着面の凹凸部にコラーゲンの侵入が観察された。*In vivo*で、口蓋裂瘻孔モデルラットに対し AT-Ti シートの埋入処置を行った結果、AT-Ti は軟組織および硬組織の双方へ接着効果を示し、CT 検査により、4 週間にわたって AT-Ti シートの固定が維持されることが確認された。

【考察】本研究では AT-Ti および骨酸処理を併用することで、Ti 系材料のスクリューやワイヤーを用いない即時かつ直接的骨接着を実現した。接着機序は、AT-Ti の疎水性向上による生体組織構成分子との疎水性相互作用および被着体コラーゲンに対する機械的嵌合に基づくことが示された。

本論文は生体親和性が高い Ti 製材料から作製された AT-Ti 系材料が骨組織に即時的かつ直接接着することを示し、Ti 材の安定した骨被覆材となることを示したものである。本技術の応用により、従来からの課題とされてきた術後瘻孔再発リスクの低減に加え、手術手技の簡素化、手術時間短縮にも寄与することが期待される。よって、審査委員会は本論文に博士 (歯学) の学位論文としての価値を認める。