

指 導 教 授 氏 名	指 導 役 割
(自 署)	
(自 署)	
(自 署)	

学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

教育研究分野 歯科矯正学分野	身分 大学院生	氏名 内田 健太
論 文 題 名 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		
論文内容の要旨（2000字程度） 【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<i>in vitro</i>および<i>in vivo</i>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% H₂SO₄/15 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。 <i>in vivo</i>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%H₃PO₄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TiH₂形成を伴う暗色変化を示した。酸処理骨では、38% H₃PO₄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。