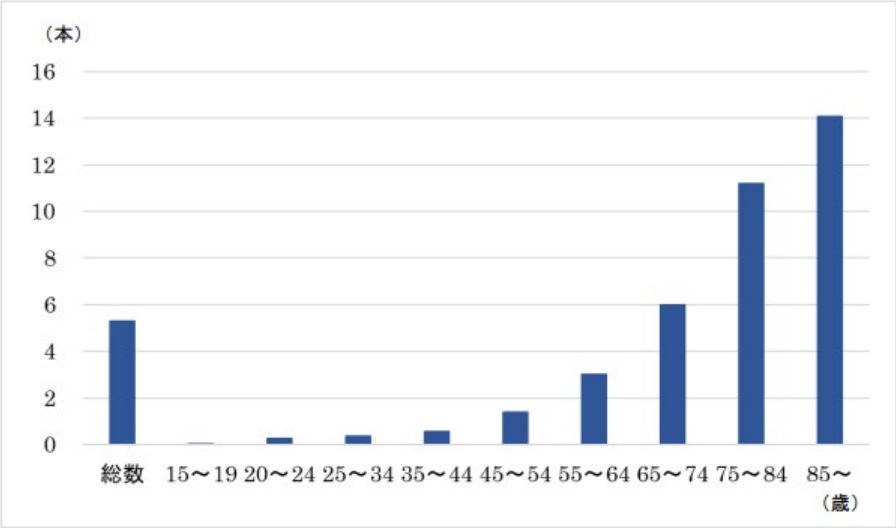
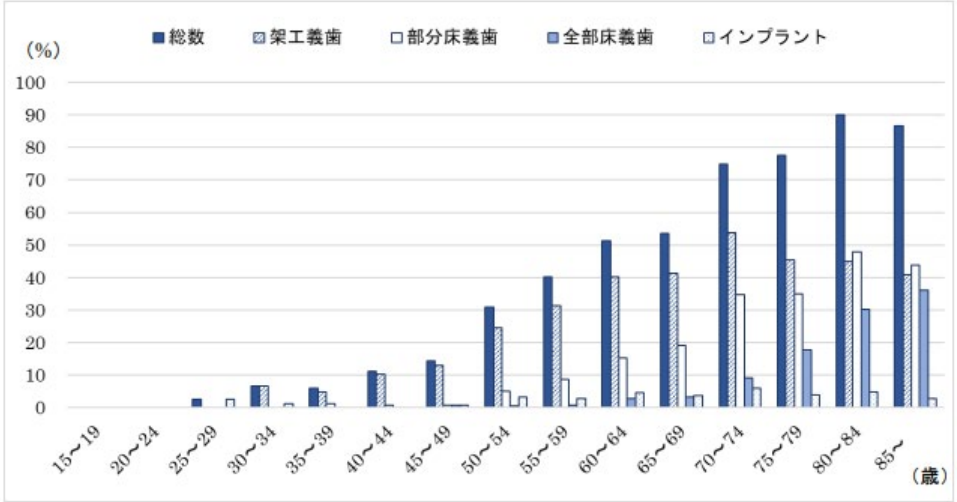
骨再生を誘導するカーボンナノチューブ細胞遮蔽膜

北海道大学　大学院歯学研究院
口腔機能学講座　口腔機能補綴学教室
助教　平田 恵理

高齢社会と歯の喪失



一人平均喪失歯数

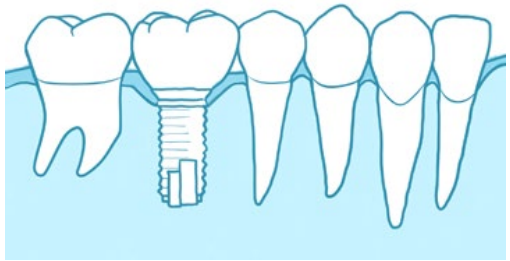


ブリッジ・義歯・インプラントを装着している人の割合

令和4年歯科疾患実態調査

高齢者が増える＝歯を失う人が増える

歯科インプラントとは

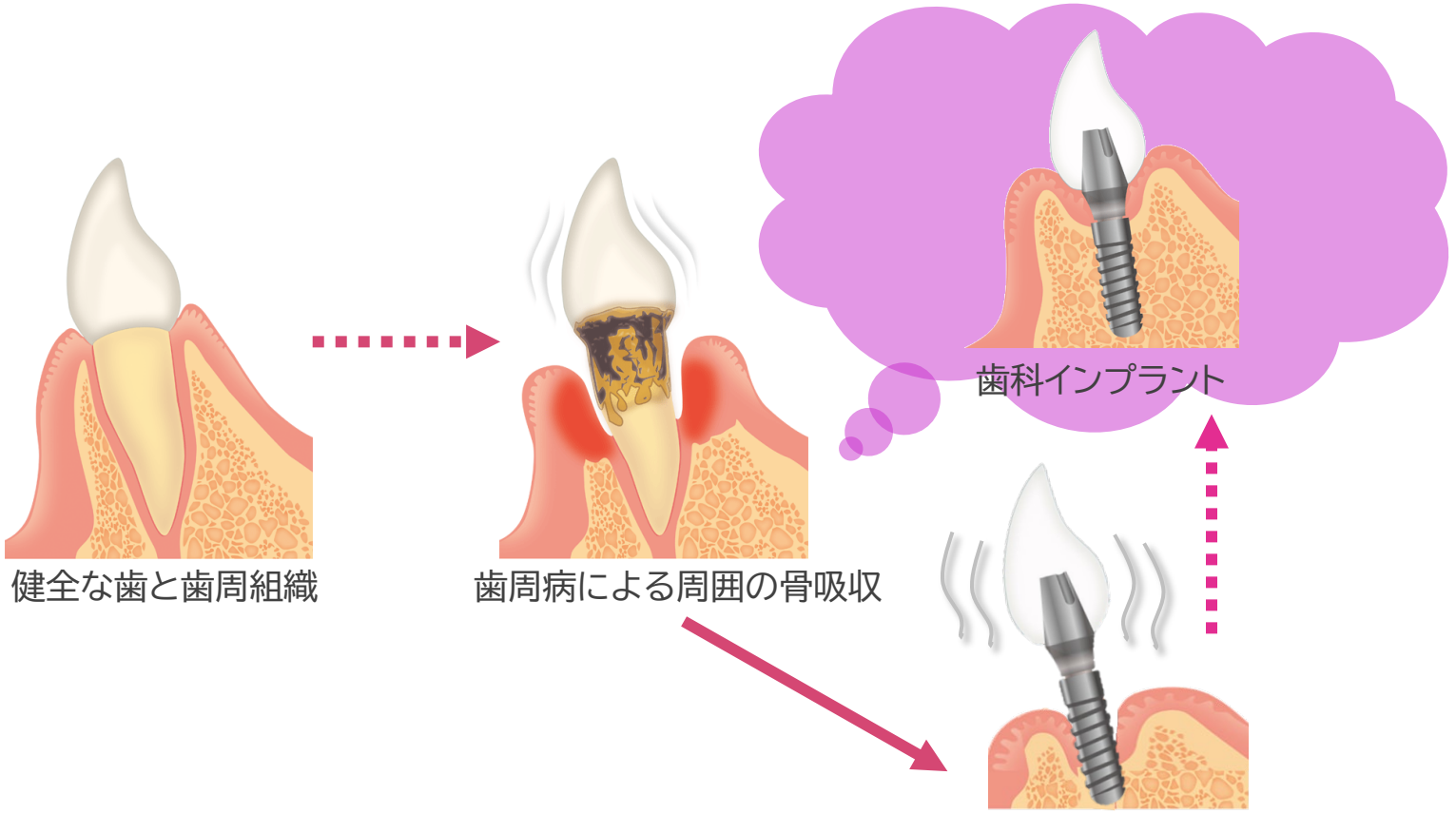


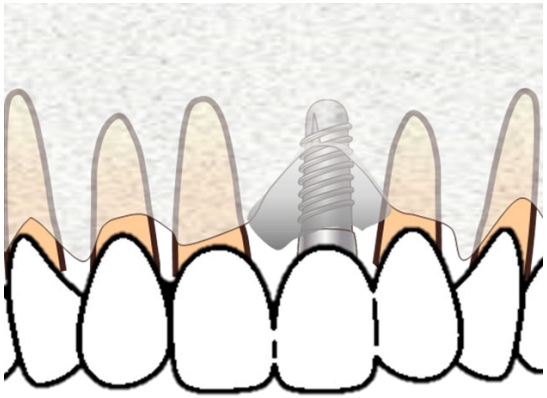
日本口腔インプラント学会HPより

- しっかりと強く噛める
- 取り外しの面倒や口の中の違和感がない
- 残っている歯に対する負担が少ない
- バネや金属が見えないため見た目がきれい

インプラントの成功＝インプラント体と骨が結合

歯を失うと周囲の骨が吸収される



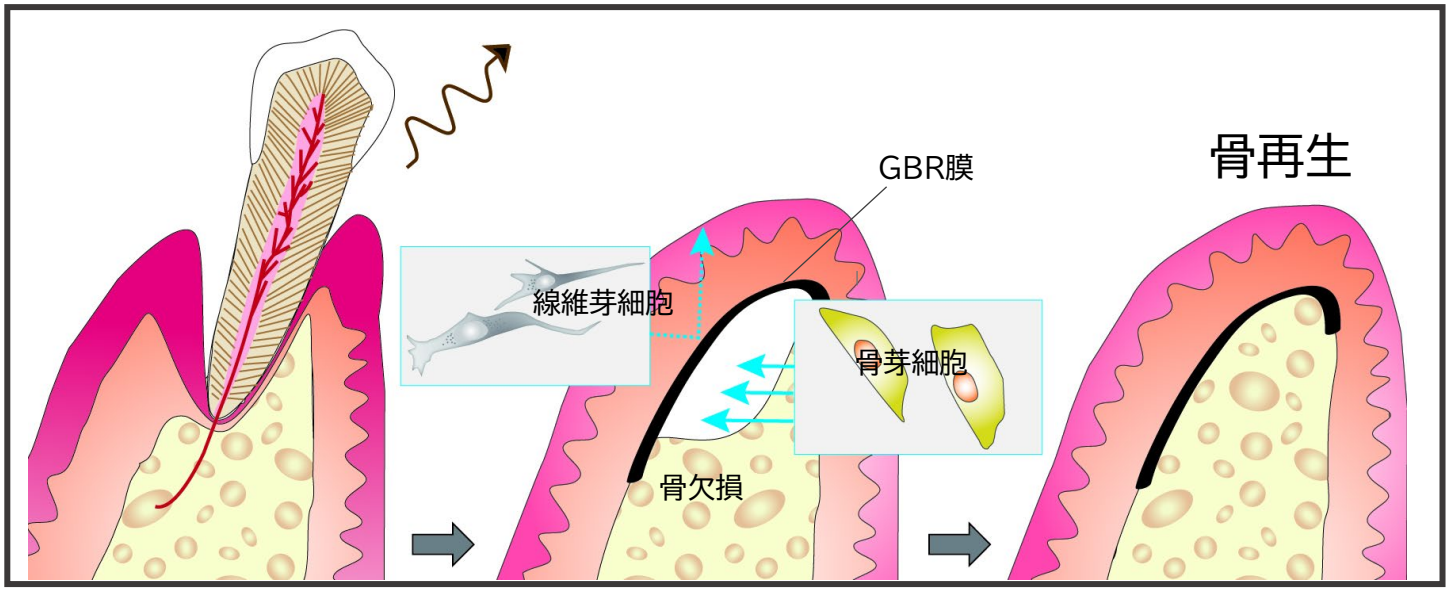


インプラントを保持するには
支えとなる十分な骨が必要！

↓

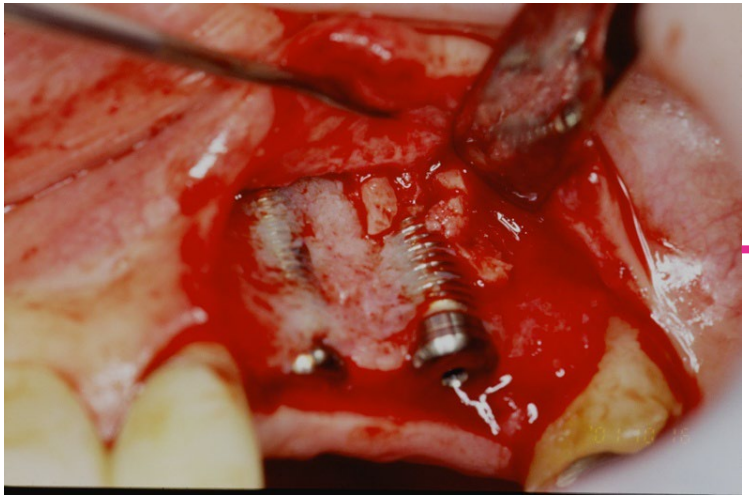
骨再生誘導法

Guided Bone Regeneration (GBR)法

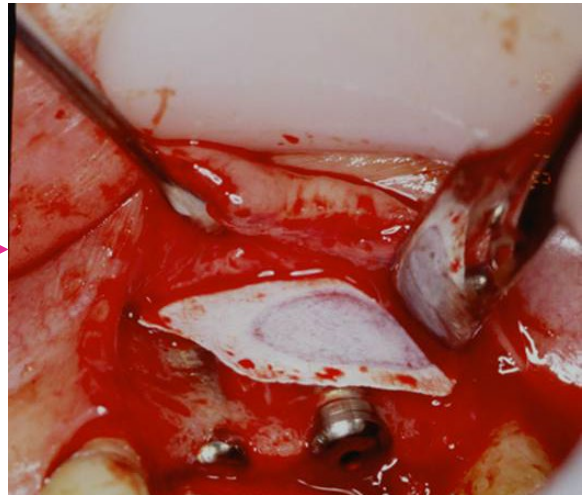


歯肉と骨の間に膜を挿入してスペースを確保するように被覆し、
歯肉からの線維芽細胞や上皮細胞などの侵入を防ぎ、骨側からの骨形成を促進する

GBR法の実際



インプラントの周囲の骨が不足しているためインプラントのスレッド（スクリュー構造の凸部分）が露出



GoreTex社製GBR膜（PTFE）にて露出部位を被覆

市販されているGBR膜の例

非吸収性

製品名	製造元	主成分
Titanium Reinforced(TR) configuration	W.L.Gore & Associates Flagstaff, AZ	e-PTFE, GPTMチタン強化
Gore-Tex Augmentation Material	W.L.Gore & Associates Flagstaff, AZ	e-PTFE
CYTOPLAST TXT & GBR	Osteogenics	e-PTFE
CYTOPLAST TM-300	Osteogenics	超薄型チタンメッシュ
CYTOPLAST Ti-150, Ti-250	Osteogenics	チタン強化　薄さ150 μm, 250 μm
OsseoGuard PTFE GBR Menbrane	Zimmer Biomet	e-PTFE
OsseoGuard TR150, TR250	Zimmer Biomet	チタン強化

吸収性

製品名	製造元	主成分	吸収機序	吸収期間
Resolut	W.L.Gore & Associates Flagstaff, AZ	乳酸/グリコール酸	クレブス回路による加水分解	32W
Guidor Matrix Barrier	Guidor AB. Huddinge, Sweden	乳酸/グリコール酸	クレブス回路による加水分解	24W
Vicryl	Ethicon, Inc., Somerville, NJ	乳酸/グリコール酸	クレブス回路による加水分解	24W
EpiGuide	Curasan	乳酸/グリコール酸	クレブス回路による加水分解	24-48W
ジーシーメンブレン	(株)ジーシー、東京	乳酸/グリコール酸	クレブス回路による加水分解	24W
コーケン ティッシュガイド	(株)高研 大阪	アテロコラーゲン(仔牛真皮由来) テンドンコラーゲン(牛アキレス腱由来)	コラゲナーゼによる分解	12-24W
BioMend	Calcitec Carlsbad, CA	ウシコラーゲン	コラゲナーゼによる分解	18W
ConFORM	Ace Surgical	ウシコラーゲン	コラゲナーゼによる分解	12-24W
CYTOPLAST RTM	Osteogenics	ウシコラーゲン	コラゲナーゼによる分解	26-38W
RCM6	Ace Surgical	ウシコラーゲン	コラゲナーゼによる分解	26-38W
OsseoGuard	BIOMET 3i	ウシコラーゲン	コラゲナーゼによる分解	26-38W
Mem-Lok	BioHorizons	ウシコラーゲン	コラゲナーゼによる分解	26-38W
CollaGuide	Curasan	ウシコラーゲン	コラゲナーゼによる分解	32W
Creos	NobelBiocare	ウシコラーゲン	コラゲナーゼによる分解	24W
Bio-Gide	Geistlich Pharma AG , Switzerland	豚コラーゲン	コラゲナーゼによる分解	16W
RENOVIX	SALVIN	豚コラーゲン	コラゲナーゼによる分解	
Alloderm	BioHorizons	脱細胞化ヒト真皮		8-24W
OrACELL Allograft	SALVIN	脱細胞化ヒト真皮		
creos	NobelBiocare	ペリカディウム(心膜)		24W

GBR膜の比較

	非吸収性	vs	吸収性
種類	チタンホイル e-PTFE膜		ポリ乳酸ーポリグルコール酸共重合体膜 アテロコラーゲン膜
遮断効果	永続する.		骨細胞の増殖よりも膜の吸収が早いと遮断効果を失う.
予知性	リエントリ(除去)時に組織の再生状態の確認ができ, 予知性が高い.	＞	適切な時期に吸収を期待する必要がある. 膜の吸収速度は製品によって異なる.
患者への負担	リエントリのために手術が必要.	＜	リエントリする必要がなく, 手術が一回ですむので患者への負担が少ない.
機能性	骨への固定が可能でスペースメイキングと遮断性の点で優れる.	＞	骨面の固定は困難
感染のリスク	粘膜への血流が阻害されるため, 膜が露出して感染するリスクがある.	＜	体液が通過しやすいので, 被覆した粘膜の裂開は起こりにくい.

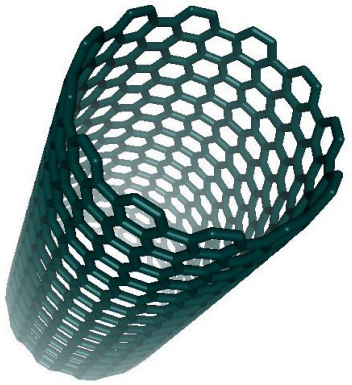
現在のGBR膜の問題点

- 感染リスク
  - 合併症の多くは創の裂開と，それに伴う骨造成量の減少である．
  - 特に，PTFEなど疎水性が高い材料は，粘膜縫合時に緊密に縫合しないと感染しやすい．
  - 吸収性のポリ乳酸は組織内で一気に溶解するため強い炎症を起こす．

- 骨形成に時間を要する
  - GBR膜で骨形成: 約6ヶ月（Lim et al., JOMI 2018）
  - 膜留置期間:6～12ヶ月（Kuchler et al, JOMI 2014）
  - 水平GBR:平均 3.4～5 mmの造成
  - 垂直GBR: 2～8 mmの造成（船登ら，日補綴会誌 2017）

カーボンナノチューブ(CNTs)

- 1991 年に飯島澄男博士によって発見された
- 炭素のみで構成されている直径がナノメートルサイズの円筒(チューブ)状の物質
- 強固な化学結合によって形作られているため，強度が高く，化学的に安定している．

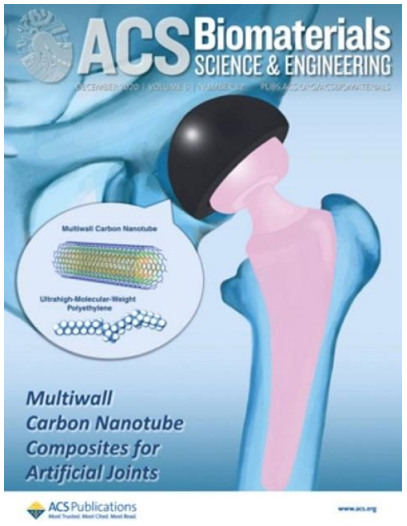


単層CNT
直径0．7－4 nm

CNTsを使用した実用化途中の生体材料

カーボンナノチューブ複合ポリエチレンソケットを使用した人工関節の実用化研究　h27 002.pdf (amed.go.jp)

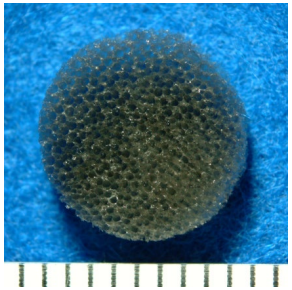
国立大学法人信州大学 齋藤 直人先生

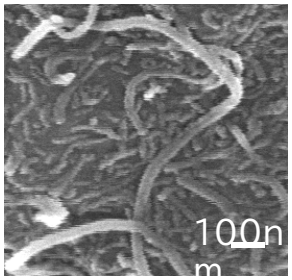


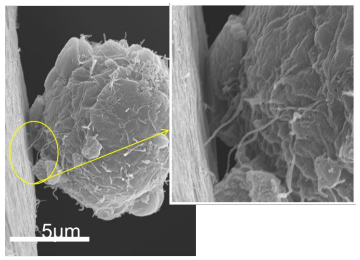
- 人工関節に用いる超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)は摩耗しやすい、架橋したUHMWPEは耐衝撃性が低いために破損する
- 人工関節には耐摩耗性と耐衝撃性というトレードオフ
- UHMWPEにCNTを複合して、架橋したクロスリンクUHMWPEと同等の耐摩耗性と、架橋していないUHMWPEと同等の耐衝撃性が得られた
- CNTを遺伝子改変発癌性マウスの関節内に投与する等の新しい生体安全性評価技術を創出し，安全性を確認

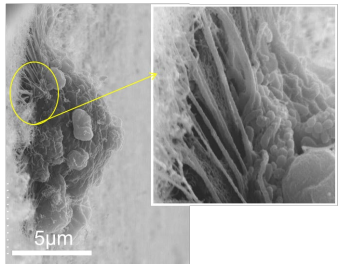
齋藤直人所長らの研究チームのカーボンナノチューブを複合した人工関節の開発とナノ材料の新しい生体安全性評価技術を創出した論文がACS Biomaterials Science & Engineeringに掲載されました｜Topics｜バイオメディカル研究所 (shinshu-u.ac.jp)

CNTsによる骨再生

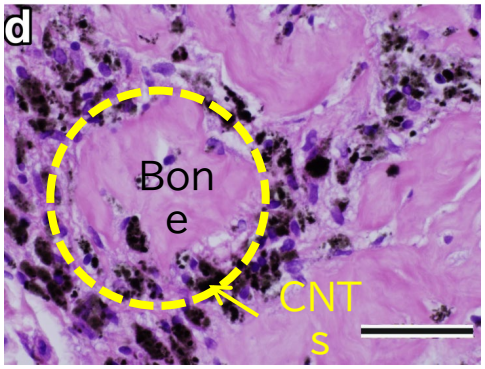








Hirata E, et al. *J Biomed Mater Res B* 2009.
Hirata E, et al. *J Biomed Mater Res B* 2010.



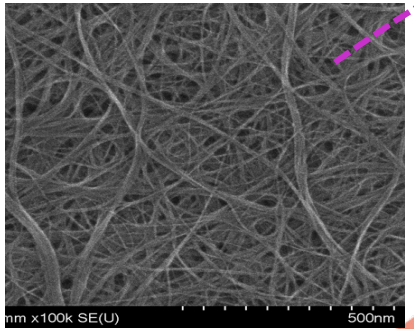
Hirata E, et al. *CARBON.* 2011
Hirata E, et al. *Nanotechnology.* 2013

- CNTsは骨芽細胞の付着と増殖, 分化を促進した.
- CNTsは骨との適合性が高い.
- スポンジの形態を保持して骨形成を促進.

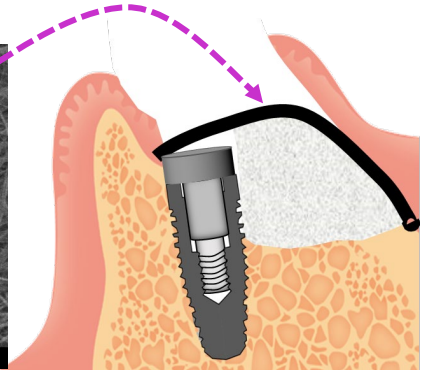
膜化CNTsのGBRへの応用

単層CNT
（SWNT）

未精製高品質SWNTシートで作製した折り鶴（産総研HPより）
https://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2006/pr20060511/pr20060511.html



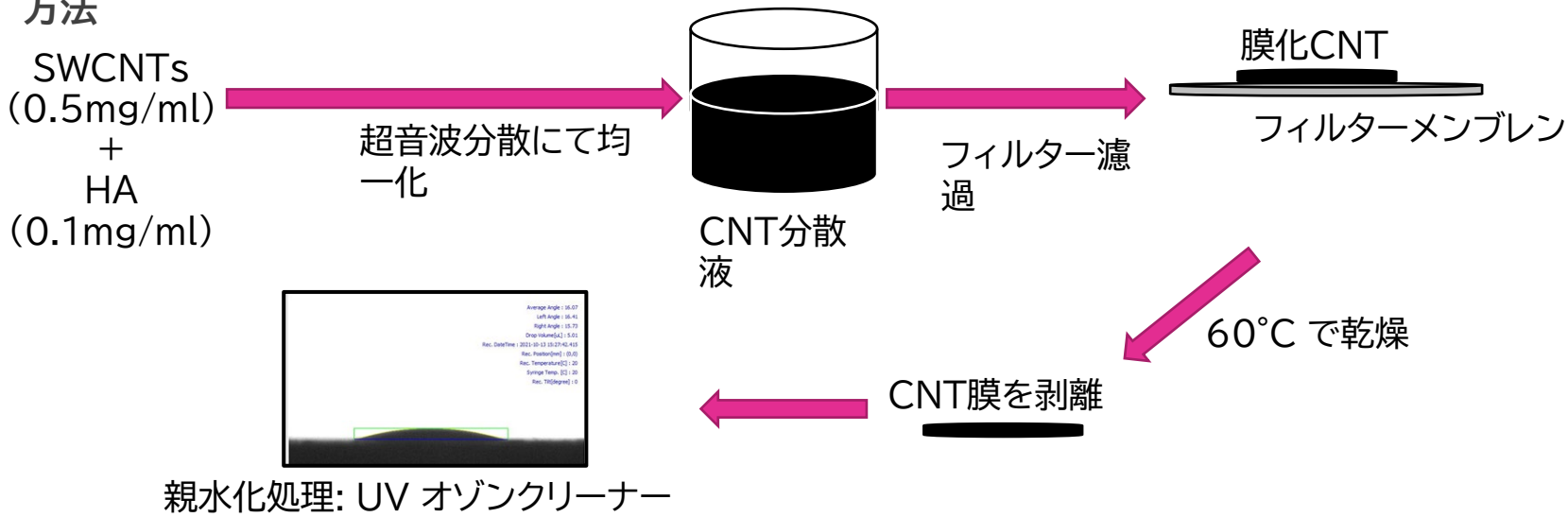
SWNT膜SEM像



- 緻密なネットワーク構造を持つCNT膜を使用することで，感染症が生じにくいGBR膜を作製可能.
- 成膜用分散液作製時に骨形成促進物質と混合し，担持させることで骨生成を促進.

GBR法へ向けたCNT膜の作製

- **材料**
  - 単層 CNTs（SWCNTs: MEIJO eDIPS EC1.5P, 直径約1-3nm、長さ1-10μm）
  - ヒアルロン酸ナトリウム(HA)
- **方法**



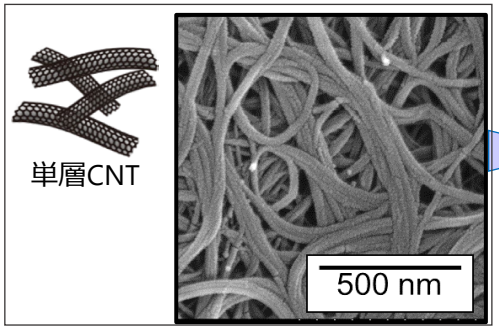
CNT膜による骨再生

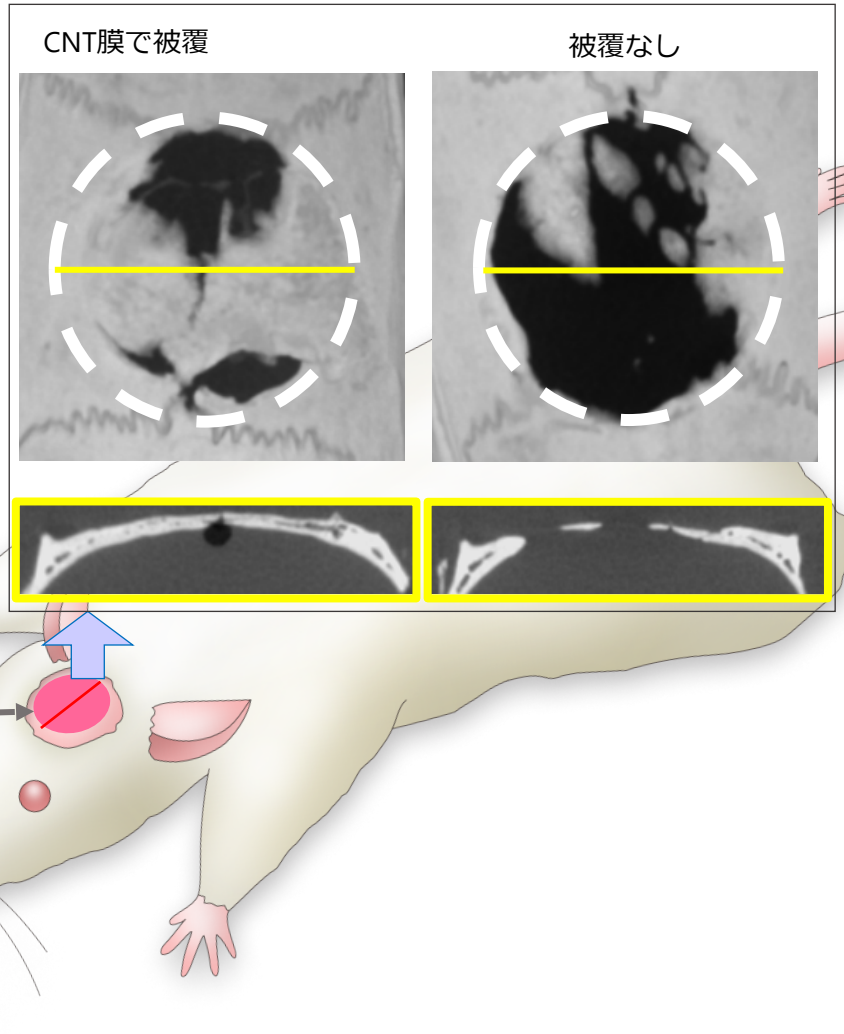
ACS Biomaterials SCIENCE & ENGINEERING
pubs.acs.org/journal/abseba Article

Single-Walled Carbon Nanotube Membranes Accelerate Active Osteogenesis in Bone Defects: Potential of Guided Bone Regeneration Membranes

Yikun Xu, Eri Hirata,* Yoko Iizumi, Natsumi Ushijima, Keisuke Kubota, Sadahito Kimura, Yukari Maeda, Toshiya Okazaki, and Atsuro Yokoyama

Cite This: https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c01542 Read Online





CNT膜のメリット

- 生体内での安定性
  - 動物実験では20匹行ったが感染はみられなかった.
  - 直径5-50nm程度の束状構造のCNTが形成する緻密な網目構造が, 生体内での膜構造の崩れを抑制. 周囲組織への分散は見られなった.

- 骨形成の促進
  - プラズマなどの親水性処理が可能であり, 細胞の吸着を促進.
  - 微細構造により骨芽細胞の増殖を促進するが線維芽細胞の増殖は抑制.
  - 早期の骨形成を促進.

想定される用途

- GBR膜を含めた創面の被覆・保護、創傷治癒促進用材料

- さらに，グロースファクターをCNTに担持することによりさらなる骨形成の促進を可能とする
→コンビネーションマテリアル

実用化に向けた課題

- CNT膜によって骨再生が促進されることは確認済み.
- 周囲組織へのCNTsの散逸は検出されなかった.

課題

- 安全性の実証→非臨床GLP　多額な費用が必要
- リエントリーの時期と方法の確認：CNT膜を完全に除去できる，取り扱いのための強度などの条件設定

企業への期待

- 成膜技術を有する企業:しなやかで形を整えやすい膜とし、手術操作をしやすくする
- 医療用絆創膏などを製作している、製作を考えている企業:薬剤担持が可能となる

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称　:細胞遮蔽膜とその製造方法
- 出願番号　　:特願2020-083834
- 出願人　　:国立研究開発法人産業技術総合研究所、
  国立大学法人北海道大学
- 発明者　　:飯泉　陽子、岡崎　俊也、
  平田　恵理、横山　敦郎

お問い合わせ先

北海道大学　産学・地域協働推進機構
産学協働マネージャー　砂原　一公

産学・地域協働推進機構　ワンストップ窓口
https://www.mcip.hokudai.ac.jp/about/onestop.html