

骨質研究を基盤とした新規インプラントデザインの開発 インプラント開発研究の経緯から上市まで

澤瀬 隆^a，十河基文^b

Development of new implant design based on the bone quality assesment
From development research to market launch

Takashi Sawase, DDS, PhD^a and Motofumi Sogo, DDS, PhD^b

抄 録

インプラント臨床における第一義は、失われた歯の咀嚼機能を代替すること、すなわち失われた歯に代わり咀嚼荷重を支持することである。「荷重」付加の時期や多寡はその成否にきわめて重要な要素であり、荷重のもたらすインプラント周囲への影響を明らかにしたいという思いから、インプラント周囲骨の骨質に着目した研究に着手した。幸運にも骨質の評価方法として「骨の配向性」と出会い、さらには多くの助言を得て「骨質を制御するインプラントスレッドデザイン」の開発を手がけ、製品開発につなげることができた。本稿では、みずからの経験を基に、インプラント研究開発の概要から上市に至った経緯を紹介するとともに、一般的な産学連携共同研究、そして大学における研究の権利化、そして社会実装までの工程について解説し、アカデミアとしての研究開発、社会還元の望むべきあり方について考察する。

キーワード

産学連携共同研究，知的財産権，社会実装

ABSTRACT

The primary goal of dental implant treatment is to restore the masticatory function of missing teeth. Therefore, a critical aspect is determining when and to what extent we can apply load to the implant throughout the treatment process. In order to clarify the effects of load on the osseointegrated implant, we focused on the bone quality around the implant. Fortunately, we encountered the concept of “bone preferential alignment” as an evaluation method for bone quality. Subsequently, we ultimately achieved the practical realization of a novel thread design for dental implants capable of influencing bone quality under various loads.

In this article, we provide an overview of the development research with regard to the newly launched implant design. We also explore the process of obtaining intellectual property rights associated with our research efforts and propose an ideal method for sharing these rights with society.

Key words:

Industry-academia joint research, Intellectual property rights, Social implementation

^a 長崎大学生命医科学域口腔インプラント学分野

^b 大阪大学大学院歯学研究科イノベーションデンティストリー推進センター

^a Nagasaki University Institute of Biomedical Sciences, Department of Applied Prosthodontics

^b Osaka University, Graduate School of Dentistry Center for Innovative Dentistry

I. 緒 言

研究とは「実験、観察、調査を通して物事の真実を明らかにし、真理を知りさらに考察すること」といわれる。言い換えるなら、「今まで誰も知らなかったことを明らかにしていくこと」であり、一言で言うと「創造」である。どんなに小さなことでも「世界中で誰も知らないことを、自分だけが突き止めたときの喜び」。そこには研究者でないと得られない快感と感動がある。ピュアサイエンスの醍醐味である。

一方で、平成 30 年に施行された「科学技術・イノベーション創出の活性化に関する法律」に代表されるように、科学技術・イノベーションの創出を通じた知識・人材・資金の好循環の構築を目的とした産学官連携の推進は、研究成果の社会展開を強く推進している。科学技術がこれまでとは想像できないほど急速に進展し、革新的技術の登場がこれまで以上に経済や社会に影響を及ぼすようになるなか、基礎研究の成果を活用し、迅速な社会実装につなげる機会を拡大するには、組織やセクターを越えて、知識・人材・資金が循環し、そのおのおのが持つ力を十分に引き出すことが重要となっている。なにより研究者にとって研究成果の社会実装、いわゆる「みずからの研究が日の目を見る」ことは、みずから研究の意義を広く知らしめ、社会貢献の確かな実践とともに自己顕示欲を刺激し、新たな喜びをもたらすものである。特に私たち臨床の傍らで研究にも携わる臨床系の大学研究者にとっては、みずからの研究を身近に具現化し、みずから臨床に用いることができる喜びは言いようのない高揚感をもたらしてくれる。

大学卒業後大学院生として熱田教室の門を叩いた私は、教室を挙げて「接着」「歯科材料開発」の研究に邁進する上司、先輩が、その成果を商品という形で社会実装するさまを目の当たりにし、彼らへの憧れとともに、いつかは自分もみずからの研究を具現化したいとの思いに駆られた。本稿では、いくつもの好機に恵まれ、初めて当教室から発出することができた「インプラント」製品に関わる研究の経緯とともに、上市に関わるいくつかの紆余曲折を述べたいと思う。

II. 骨質研究を基盤とした新規インプラントデザインの開発研究について

1. 研究の背景

本稿のタイトルとしても挙げた、インプラント製品の上市につなげることができた「骨質研究を基盤とし

た新規インプラントデザインの開発研究」についてその経緯と概要を述べる。

オッセオインテグレーションはデンタルインプラントにおける重要な治療基盤であり、インプラント治療成功の鍵はオッセオインテグレーションの獲得にあるといっても過言ではない。そのためインプラント開発期から終始「より早い、より確実なオッセオインテグレーションの獲得」に向けた数多のイノベーションが続けられている。1981 年 Albrektsson¹⁾ は、オッセオインテグレーションの達成のために求められる要件として、①インプラントの材質、②インプラントの表面性状、③インプラントのデザイン、④骨量・骨質、⑤外科手技、⑥荷重条件の 6 因子が重要であることを提唱した。①～③がインプラント体としての要件であり、④が患者の要件、⑤⑥は術者側の要件とされている。①～③のインプラント体に関わる要件のうち、①材質については、一部でハイドロキシアパタイトコーティングのインプラントが使用され、また昨今ジルコニアインプラントが臨床に登場したものの、純チタンおよびチタン合金が最適であるとのコンセンサスが得られ、市場の大半を占めている。②インプラントの表面性状については、インプラント研究において最もホットな領域の一つで、オッセオインテグレートッドインプラントが登場して以来、実に多くの研究開発が重ねられ、現在も継続した表面改質が試みられている。一方③インプラントのデザインに関しては、初期固定を得やすい形状への改変や、マイクロギャップの影響を可及的に少なくするプラットフォームスイッチやインターナルコニカルジョイントなど、物理工学的な効果に主眼をおいた改変が多く試みられてきた。しかしながらインプラント治療の第一義は咀嚼機能の代替であり、またインプラントの形状は咀嚼荷重の骨組織への応力伝達に重要な影響を与えることが推測されること。そしてそもそも Brånemark²⁾ によるオッセオインテグレーションの定義においても、荷重を受けたインプラントと生体骨組織との結合こそがオッセオインテグレーションであると示されていることから、インプラントデザインファクターの生物学的な影響についての解明は強く興味をもたらすところであった。これらの背景から、インプラントに掛かる荷重の伝達を鑑みたインプラントスレッドデザインに着目した。

2. オッセオインテグレーションの骨質評価

これまでオッセオインテグレーション研究においては、骨接触率に代表されるように、インプラントの周囲に形成される骨量の多寡、すなわちスカラー量に注

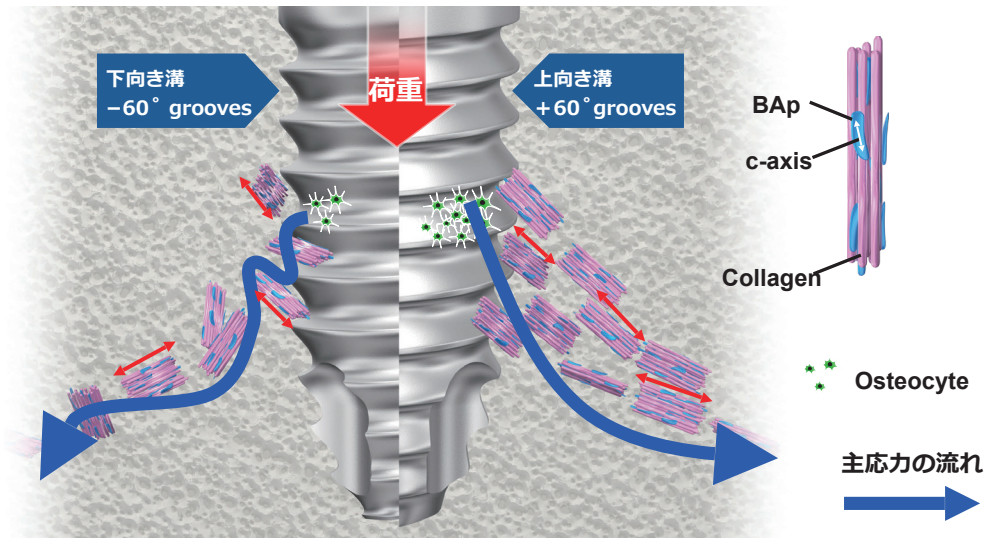


図1 異なるスレッドデザインによる骨配向性の違い (京セラ株式会社提供画像を許諾のうえ, 改変) 繰り返し荷重下において, スレッドデザインの違いは, 生体アパタイト結晶ならびにコラーゲン線維の配向性, 骨細胞の数といった骨質の要素に大きな影響を与える。

目し評価されてきた。しかしながら荷重という方向性をもつすなわちベクトル量の効果を評価するために, 配向性という評価指標を導入し, 骨の質的な評価を行った。2001年アメリカ国立衛生研究所が, 「骨質 (Bone quality)」とは, 「骨折への抵抗性を示す骨の総合的な特徴」であると定義し³⁾, 1) 骨微細構造 (Bone architecture), 2) 骨代謝回転 (Bone turnover), 3) 石灰化 (Mineralization), ならびに損傷の蓄積 (Damage accumulation) などから構成されると提唱した⁴⁾。このなかの「骨微細構造」について, 本製品の共同開発を行った中野らは, 大腿骨や脛骨といった長管骨では, 生体アパタイト結晶のc軸が頭尾軸方向 (長手方向), すなわち自重を支持する方向に配向すると報告した。あたかも鉄筋コンクリート製の柱に縦方向に優先的に鉄筋を配置することで, 強度を増すのに近似している。さらに興味深いことに, 下顎骨の生体アパタイト結晶は, 顎骨骨体部においては長手方向, すなわち近遠心方向に優先配向するのに対し, 咀嚼荷重を受ける歯牙近傍では, 元来の近遠心方向に直行する歯軸方向への優先配向に変化することを明らかにした⁵⁾。生体アパタイト結晶の配向性は, まさにベクトル量として骨質の構成要素である骨微細構造を担うものであるが, 我々はさらに骨微細構造の構成要素である骨細胞に着目した。近年骨細胞が荷重に対してきわめて重要な役割を果たしていることが明らかにされ, 骨細胞こそが, 荷重応答性に骨組織微小環境を変化させる中心的な役割を担うことがわかってきた。荷重が

外部から加わると, その影響で骨組織がひずむ。このひずみは骨細胞に静水圧や剪断応力 (ずり応力) をもたらすか, もしくは骨細胞自身を変形させた結果, 骨細胞が刺激を受け細胞内へのシグナル伝達を介して新規タンパク質が産生され, 骨芽細胞や破骨細胞の動態制御が行われると考えられている⁶⁾。

3. インプラントスレッドデザインによる骨質制御の試み

我々は中野らの研究報告⁷⁾を参考にし, 荷重環境下で骨質を制御できるインプラントデザインが存在すると仮説を立て, 基礎研究を行った。応力が集中するインプラントスレッドのデザインを変えた2種類のインプラント (時計回りに60度のグループが付与された+60°グループインプラントと, 反時計回りに60度のグループが付与された-60°グループインプラント) を日本白色種家兎の脛骨に埋入した。2種類のインプラントには同じ条件の規則的な繰り返し荷重を長期間付与した後, インプラント周囲の骨量, 骨密度, 骨質に対する定量解析を行い, それらを比較検証した^{8,9)}。その結果, 非荷重環境下において, インプラントのデザインは, 骨接触率, 骨量, 骨密度, ならびに骨質にはほとんど影響を与えていないことがわかった。一方, 荷重環境下におけるこれらの評価パラメーターは, インプラントデザインの違いで結果が大きく異なっていた。すなわち, 規則的な繰り返し荷重は荷重を付与しない場合と比較して, 両方のインプラントデザインにおい

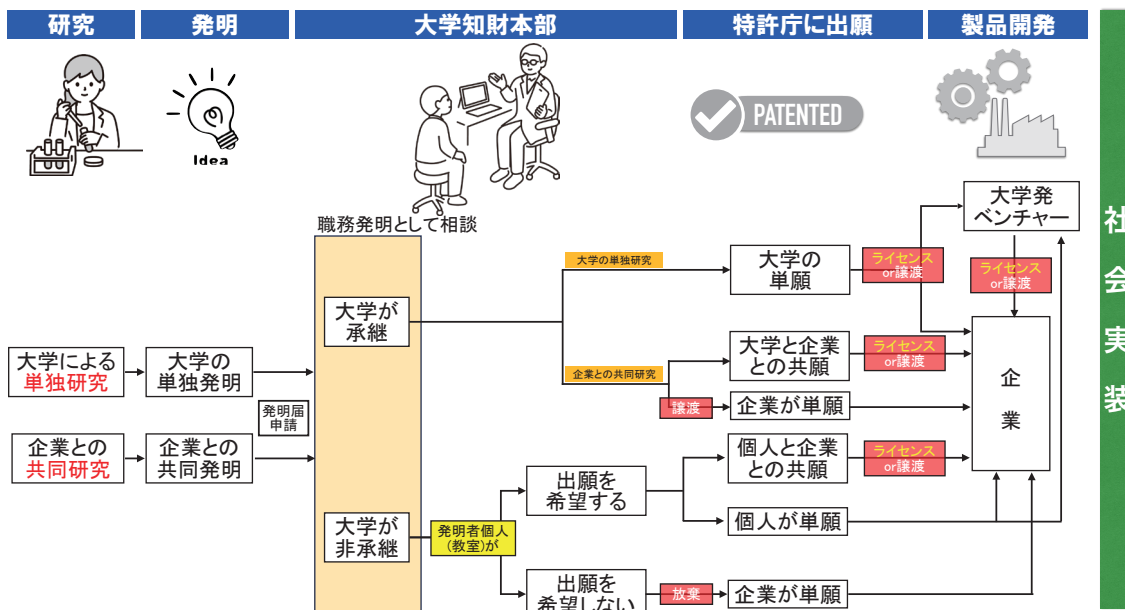


図2 大学における知的財産権の権利化と実施形態

大学における知的財産の権利化は、知的財産部門で統括する。権利化と実施形態にはいくつかの形態が存在する。図中では上段の形態が大学および研究者と権利が高い傾向にあり、おのずとその対価も向上する。

て、インプラント周囲の骨接触率、骨量、ならびに骨密度を有意に増大させていた。また、荷重環境下において、 $+60^\circ$ グループインプラント周囲骨では、 -60° グループインプラント周囲骨と比較して、グループ内外の骨細胞数が有意に増加し、グループ内部におけるコラーゲンと生体アパタイト結晶 c 軸の優先配向方向が有意にインプラントデザインに沿うようになることが明らかとなった。このことは、 $+60^\circ$ グループインプラント周囲骨では荷重を付与すると、荷重を感知する骨細胞ネットワークが発達するとともに、グループ内部からグループ外部、そして既存骨へとコラーゲン/生体アパタイト結晶複合体が流れるように配向することを示唆している。したがって本研究から、荷重と骨質にとって最適なインプラントデザインが存在することが初めて証明された^{8,9)} (図1)。

一方骨配向性は、インプラント体が骨内に埋入され、荷重付加を受けない場合、インプラント体の壁面に沿うことが報告されている¹⁰⁾。このことは配向型インプラントが、荷重付加の前からそのスレッド傾斜角度により、荷重付加によって得られる骨配向性を促す可能性を示唆するもので、早期荷重やインプラントの耐荷重性が期待されている。

III. 知的財産の権利化について

研究活動によって生み出された新たな創造に「財産的な価値」をもつ場合がある。それを「知的財産」と呼ぶ。先に述べたインプラントデザインが骨質を制御する可能性に関する発見も一つの知的財産である。しかし研究者は新たな発見をしたという喜びにとどまらず、当然その先にはこの新たな発見を「形にしたい」、そして「臨床に役立てたい」という思いがかき立てられる。すなわち臨床実装への期待である。そんななか、今や大学人も企業に社会実装を単に任せだけでなく、知的財産の権利化すなわち特許取得を考える必要がある。

今回の発明においては骨配向性を世に知らしめた大阪大学中野研究室と、それを歯科インプラントに応用した長崎大学、そしてインプラントデザインの設計・試作に試行錯誤に寄与した京セラ株式会社との3者共同研究契約いわゆる産学連携共同研究によりスタートした。共同研究契約書ののっとり、得られた知見は3者の合意の基に知的財産権の取得を検討した。

図2に大学における知的財産権の権利化と実施形態を示す。長崎大学の知的財産ポリシーでは、「大学は『研究成果の社会還元』の一形態として『発明等の知的財産の産業還元』を推進するため、産業界におい

て活用に使われる『発明等の知的財産』の創出・管理に組織的に取り組む」とされている。したがって大学の単独研究あるいは企業との共同研究に関わらず、大学教員が実施した研究から発生した発明は必ず大学の「職務発明」として、大学の知的財産本部に発明届を申請しなければならない。知的財産本部では当該発明に関するヒアリングを経て、発明等評価委員会で「大学の承継」、すなわち知的財産権を大学が保有する（行使する）か否かを判断する。大学が権利を承継する場合、大学単独の研究であれば大学が「単願」で特許出願を行い、企業との共同研究であれば企業との「共願」となる。大学の単願／企業との共願のいずれにおいても、続いて大学発ベンチャーもしくは企業に対して特許の譲渡による1回限りの収入還元とするか、またはライセンス契約を締結して特許期限が切れるまで継続的な大学収入にするかを選択することになる。特許譲渡の場合、販売はおろかまだ製品化もしていない技術に対して高額な値決めをされることはまずないので対価はあまり期待できない。

一方で、発明に対して大学が承継をしないことがあるが、その場合は大学が特許権を放棄したことになる。したがってもし発明者が特許出願を希望すれば、個人で特許出願をするか、もしくは個人と企業とで共願をすることになる。また大学が承継せずさらに発明者も出願を希望しない（通常、出願費用を個人では負担できないことが多い）場合は発明者も権利を放棄することとなり、企業が単独で特許出願を行い社会実装することになる。一般的に特許権を放棄することは、当該案件では基本的に譲渡費用をもらうことはできず、またその後上市した製品が爆発的な利益を生んだとしても残念ながら見返りは全く発生しない。

以上のように並列で表記すると、大学にとっては一定割合の特許権を継続的に維持するほうが有利に思えるが、それを可能とするのはいかに優れた、そして魅力ある「seeds (研究ネタ)」＝「発明の価値, 研究成果」なのかに尽きる。そのうえで大学単独での研究で見いだされた新知見においては、大学からの「単願」によって権利化すべきである。これにより技術移転先（製品化実施企業）の選択の幅は広がる。すなわち独占ではなく複数の企業にライセンス契約を締結することも可能となり、社会還元・収益還元の裾野も広がりその対価は大きくなる。

また特許の出願にあたっては、特許の出願費用ならびに維持費の按分、第三者への実施許諾の有無、不実施補償の方法、契約の見直しの可否、そして研究成果の発表方法について、知的財産本部やTLOを交えて

の契約が非常に重要なので、大学人は「特許はお任せ」ではなく少しずつ理解をしていく時代になったといえる。

IV. おわりに

昭和の時代のアカデミアは研究による発明、新知見を、論文により社会に公表することでその任を終え、そして幸運にもその新知見を応用して民間企業が具現化、すなわち製品化してくれれば、知的欲求と功名心が満たされたところが多かったように思う。しかしながら冒頭に述べた「科学技術・イノベーション創出の活性化に関する法律」に示されるように、令和の時代のアカデミアは、みずからの研究成果（発見、知見）を社会還元すなわち社会実装することを明確に視野に入れなければならない。国からの運営費交付金で研究活動を行う時代はとうに過ぎさり、みずからの研究による知的財産権の対価を新たな収入源とすることが求められている。繰り返しになるが、そのためには魅力ある研究成果が重要であり、さらに研究者は業界地図などの調査とともに、その研究成果を応用する既存製品のシェアを十分に把握し、技術移転の手続きに関してもかしこい研究者とならなければならない。

利益相反

本稿の内容に関し、以下の利益相反状態を開示する。

澤瀬 隆：研究費（京セラ株式会社）、十河基文：研究費、報酬額（株式会社アイキャット）。

文 献

- 1) Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981; 52: 155-70.
- 2) Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent* 1983; 50: 399-410.
- 3) Lester G. Bone quality: summary of NIH/ASBMR meeting. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5: 309.
- 4) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement. 2000; 17: 1-45.
- 5) Nakano T, Kaibara K, Tabata Y, Nagata N, Enomoto S, Marukawa E et al. Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by microbeam X-ray diffract. *Bone* 2002; 31: 479-87.
- 6) Klein-Nulend J, Bacabac RG, Bakker AD. Mechanical loading and how it affects bone cells: the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining our skeleton. *Eur Cell Mater* 2012; 24: 278-91.

- 7) Noyama Y, Nakano T, Ishimoto T, Sakai T, Yoshikawa H. Design and optimization of the oriented groove on the hip implant surface to promote bone microstructure integrity. *Bone* 2013; 52: 659-67.
- 8) Yasutake M, Kuroshima S, Ishimoto T, Nakano T, Sawase T. Influence of implant neck design on bone formation under mechanical repetitive loading: Histomorphometric and microcomputed tomographic studies in rabbit tibiae. *Implant Dent* 2016; 25: 171-8.
- 9) Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Sasaki M, Inoue M, Yasutake M et al. Optimally oriented grooves on dental implants improve bone quality around implants under repetitive mechanical loading. *Acta Biomater* 2017; 48: 433-44.
- 10) Valente F, Scarano A, Murmura G, Varvara G, Sinjari B, Mandelli F et al. Collagen fibres orientation in the bone matrix around dental implants: Does the Implant's Thread Design Play a Role? *Int J Mol Sci* 2021; 22: 7860.

著者連絡先：澤瀬 隆

〒 852-8588 長崎市坂本 1-7-1 長崎大学
生命医科学域口腔インプラント学分野
Tel: 095-819-7685
Fax: 095-819-7689
E-mail: sawase@nagasaki-u.ac.jp