



Title	ナノ材料の生体反応制御：歯科応用への展望
Author(s)	平田, 恵理
Citation	北海道歯学雑誌, 46, 10-13
Issue Date	2025-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96139
Type	journal article
File Information	46_03.pdf



特 集

ナノ材料の生体反応制御：歯科応用への展望

Controlling Biological Responses with Nanomaterials: Perspectives on Dental Applications

北海道大学大学院歯学研究院 口腔機能補綴学教室
平田 恵理

はじめに

歯科治療，特にインプラント治療においては，オッセオインテグレーションの促進，感染制御，周囲組織の再生誘導が治療成功の重要な要素である¹⁾。近年のナノテクノロジーの進展により，1～100ナノメートル (nm) スケールのナノ材料が，これらの課題解決に貢献する新たな手段として注目されている。ナノ材料は，バルク材料とは異なり，特有の物理化学的特性（大きな表面積対体積比，高い反応性，量子サイズ効果など）を有し，従来の材料では達成困難であった精密な生体反応制御を可能にすると期待されている。

本特集では，インプラント治療を中心とした歯科領域におけるナノ材料応用を念頭に，免疫調節，骨形成・骨代謝への影響，抗菌効果に焦点を当て，特にカーボンナノホーン (CNHs) の特性と応用例について詳述する。

ナノ材料による生体制御の作用機序

1. 免疫調節効果

ナノ材料は，免疫細胞や免疫経路と特異的に相互作用するように設計することで，免疫応答を精密に調節できる可能性を有するとされている²⁾。例えば，免疫調節分子のキャリアとして機能し，標的とする免疫細胞や組織への送達効率を向上させることが報告されている³⁾。

さらに，ナノ材料自体が，その物理化学的特性によりマクロファージ，樹状細胞，リンパ球などの免疫細胞と直接相互作用し，細胞表面受容体の活性化，細胞内シグナル伝達経路の変調，サイトカインやケモカインの産生パターンの変化を引き起こすことで，免疫細胞の活性化，抑制，あるいは機能分化を誘導することが報告されている⁴⁾。

2. マクロファージ極性化の制御

マクロファージは，その活性化状態によって，炎症誘発性のM1表現型と，抗炎症性・組織修復促進性のM2表現型に分類される。骨再生やインプラントの生体統合においては，適切なマクロファージスイッチングが良好な治癒転帰

に不可欠である¹⁾。

ナノ材料は，その物理化学的特性を介してマクロファージの極性化状態に影響を与えることができる。特定の組成や表面特性を有する無機ナノ粒子は，M2極性化を誘導し，骨形成を促進する効果が報告されている⁵⁾。

3. 骨形成・骨代謝への影響

ナノ材料が骨形成および骨代謝に影響を与えるメカニズムは複数報告されている。特定のナノスケールの表面構造や表面電荷などの化学的特性は，細胞膜上のインテグリン受容体を介したメカノトランスダクションを活性化し，骨形成関連遺伝子の発現を促進することが報告されている⁶⁾。また，ナノ材料は骨形成を促進する生物活性分子の制御放出および徐放キャリアとして機能し，効果的な骨再生を誘導する可能性が示されている⁷⁾。

4. 抗菌効果

ナノ材料の抗菌メカニズムは多岐にわたる。銀 (Ag)，亜鉛 (ZnO)，チタン (TiO₂)，銅 (Cu) などの金属および金属酸化物ナノ粒子は，細菌の細胞膜に直接作用して膜構造を破壊し，細胞内に取り込まれて活性酸素種 (ROS) を過剰に産生させ，必須酵素の活性を阻害することで抗菌効果を発揮することが報告されている⁷⁾。また，ナノスケールの表面構造は，細菌の付着を物理的に阻害し，バイオフィルムの形成を抑制する効果を持つことが知られている⁸⁾。さらに，特定のナノ材料は，近赤外光 (NIR) などの外部刺激に応答して熱 (光熱療法，PTT) や ROS (光線力学療法，PDT) を産生し，標的部位の細菌を選択的に殺滅できる可能性が示されている⁹⁾。

カーボンナノホーン (CNHs) の応用

1. CNHsの特性

CNHsは，グラフェンシートが円錐状に閉じた構造 (ホーン) を数千個放射状に集合させ，直径約80～100 nmの球状凝集体を形成するナノ材料である¹⁰⁾ (図1)。CNHsは，高

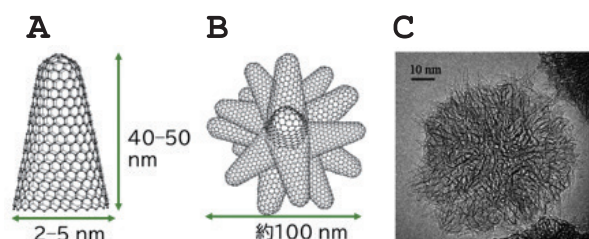


図1 カーボンナノホーン (CNHs) の構造

A: 単一CNHの模式図, B: CNHs集合体の模式図, C: CNHs集合体の透過性電子顕微鏡 (TEM) 像 (10) Iijima S et al., Chem Phys Lett 1999; 309: 165-170 Copyright 1999, Elsevier.

い比表面積, 内部に形成されるナノスケール空間, 導電性を有している. また, 他のカーボンナノ物質とは異なり, 金属触媒を用いないアーク放電法やレーザーアブレーション法により高純度で合成可能であり⁽¹⁰⁾, 比較的低細胞毒性を示すことが報告されている⁽¹¹⁾.

2. 骨再生への応用

これらの特性を活用し, 我々はCNHsを骨再生用材料として応用する研究を行ってきた. CNHsはマクロファージを活性化し, オンコスタチンM (OSM) の放出を介して間葉系幹細胞 (MSCs) の骨芽細胞分化を促進することが明らかとなった⁽¹²⁾. また, CNHsでコーティングされたチタン (CNH/Ti) は, 骨芽細胞の接着と増殖を促進し, *in vivo*において接触性骨形成を加速することが示された⁽¹³⁾. さらに, *in vitro*でCNH/Ti上にマクロファージを培養した結果, M2型への分極が促進される傾向が認められた⁽¹⁴⁾ (図2). これらの研究結果から, CNH/Ti上ではCNHsのナノ構造が細胞足場として機能するとともに, マクロファージを介した免疫調節効果が作用している可能性が示唆された.

3. 感染制御への応用

CNHsは, その大きな比表面積と内部空間を活用して抗菌薬のキャリアとして機能し, 薬剤の徐放性を制御することができる⁽¹⁵⁾. さらに, CNHsは近赤外光 (NIR) を吸収して熱を発生する光熱変換特性を有しており, NIR光照射との併用による光熱療法 (PTT) への応用が期待されている⁽¹⁶⁾. 我々はこれまでに, ミノサイクリンを担持したCNHsは静菌作用を示し, CNHsの分散性が向上することを明らかにした⁽¹⁷⁾. さらに, ミノサイクリンとヒアルロン酸を複合化したCNHs材料では, NIR光照射によって抗菌効果が増強されることを報告した⁽¹⁸⁾ (図3).

臨床応用の可能性と課題

ナノ材料は, 標的指向性送達, 有効性の向上, 生体模倣と組織統合の促進, 生物学的バリアの克服, 複合療法の実

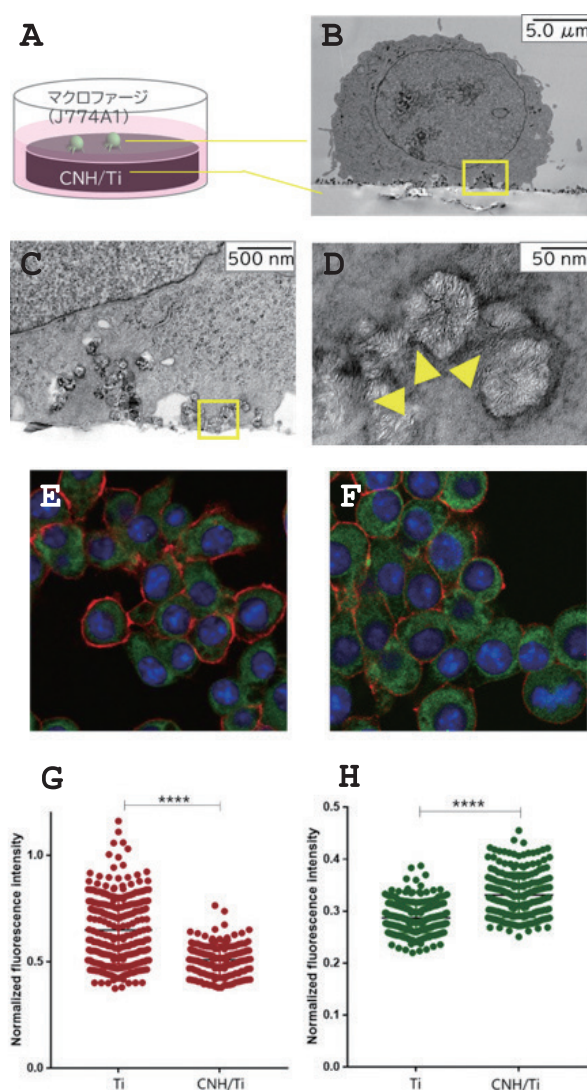


図2 CNH/チタン表面でのマクロファージ培養とM2分極化 A: 培養実験の概要図, B: CNH/チタン表面で培養したマクロファージのTEM像, C: Bの黄色枠内拡大図, D: Cの黄色枠内拡大図, マクロファージに取り込まれたCNHs (黄色矢頭), E: チタン表面で培養したマクロファージの蛍光免疫染色像, F: CNH/チタン表面で培養したマクロファージの蛍光免疫染色像, G: M1マーカー (CD86) の蛍光強度比較, H: M2マーカー (CD206) の蛍光強度比較. 青: DAPI (核), 赤: CD86 (M1マーカー), 緑: CD206 (M2マーカー). CNH/チタン表面ではM1マーカーが低下し, M2マーカーが増加している. **** $p < 0.0001$. (14) Kimura S, Dent Mater J 2025; in press, DOI: 10.4012/dmj. 2025-028 より改変 Copyright 2025, 日本歯科理工学会)

現など, さまざまな可能性を秘めている^(3, 19). 一方で, ナノ材料の臨床応用には, 潜在的な毒性, 免疫原性と免疫毒性, 生体内分布とクリアランス, タンパク質コロナの形成, 標準化と品質管理, 臨床トランスレーションにおける障壁といった重要な課題が存在する^(20, 21). CNHsについては, 比較的良好な生体適合性が報告されているが⁽²²⁾, 臨床応用に向けての安全性のさらなる厳密な評価が求められる.

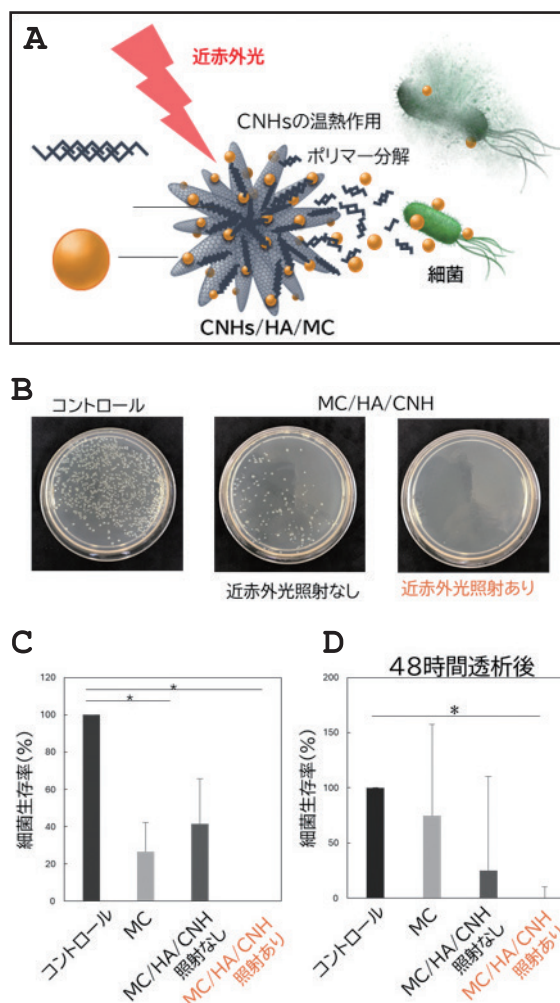


図3 CNHs/ヒアルロン酸/ミノサイクリン複合体による近赤外光応答性抗菌効果

A: 近赤外光照射による光熱療法の概要図, CNHs/ヒアルロン酸/ミノサイクリン (CNHs/HA/MC) 複合体からポリマー分解と薬剤放出, 温熱効果による細菌殺滅, B: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*培養プレートでの抗菌効果 (左: コントロール, 中央: MC/HA/CNH近赤外光照射なし, 右: MC/HA/CNH近赤外光照射あり), C: 24時間後の細菌生存率, D: 透析48時間後の放出液を用いた培養での細菌生存率. 近赤外光照射により抗菌効果が著明に増強される. * $p < 0.05$.

(18) Konishi D et al. *Nanoscale* 2024より改変, Copyright 2024, Royal Society of Chemistry)

お わ り に

ナノ材料は、歯科領域に関連する重要な生体反応を精密に制御する強力なツールとして、大きな可能性を秘めている。特にCNHsは、マクロファージを介した間接的な骨形成促進効果や、近赤外光応答性の抗菌応用など、歯科領域における具体的な応用が期待されるユニークな特性を有している。

しかし、実際の臨床応用に向けては、ナノ材料の物理化学的特性を精密に制御し、複雑な生体環境下での相互作用

を理解することが不可欠である。特に、意図しない毒性の発現メカニズムの解明、生体内での長期的な挙動の追跡、材料の標準化と品質管理体制の確立は、解決すべき重要な課題である。

今後の研究開発においては、多機能性ナノ材料や刺激応答性ナノ材料の設計・開発、標的指向性のさらなる向上、長期的な生体適合性と安全性の厳密な評価が重要となる。これらの課題解決に向けた継続的な基礎研究と慎重な臨床評価を通じて、ナノテクノロジーが将来の歯科治療に革新をもたらすことが期待される。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、フランス国立科学研究所 (CNRS) のAlberto Bianco博士、名城大学の飯島澄男博士、湯田坂雅子博士、北陸先端科学技術大学院大学の都英次郎博士、北海道大学電子科学研究所の高野勇太博士には貴重なご指導とご協力を賜りました。また、本研究は、第1回花王Crescent award (花王 芸術・科学財団)、科学研究費補助金 基盤研究(C) (23K09266, 20K10025)、挑戦的研究(萌芽) (22K19609)の支援を受けて行われました。ここに深く感謝申し上げます。

- 1) Kondo T, Yamada M, Egusa H. Innate immune regulation in dental implant osseointegration. *J Prosthodont Res* 2024;68:JPR_D_23_00198.
- 2) Kim HK, Han SJ, Cho YS, Park HH. Antibacterial and Antifogging Nanopillar Array Films: Targeted Efficacy against *Staphylococcus aureus*. *ACS Appl Polym Mater* 2024;6:2836-2848.
- 3) Lukin I, Erezuma I, Desimone MF, Zhang YS, Dolatshahi-Pirouz A, Orive G. Nanomaterial-based drug delivery of immunomodulatory factors for bone and cartilage tissue engineering. *Biomater Adv* 2023;154:213637.
- 4) Singh R, Kumawat M, Gogoi H, Madhyastha H, Lichtfouse E, Daima HK. Engineered Nanomaterials for Immunomodulation: A Review. *ACS Appl Bio Mater* 2024;7:727-751.
- 5) Mofarrah M, Jafari-Gharabaghlo D, Farhoudi-Sefidan-Jadid M, Zarghami N. Potential application of inorganic nano-materials in modulation of macrophage function: Possible application in bone tissue engineering. *Heliyon* 2023;9:e16309.
- 6) Gong T, Xie J, Liao J, Zhang T, Lin S, Lin Y. Nanomaterials and bone regeneration. *Bone Res* 2015;3.
- 7) Hajiali H, Ouyang L, Llopis-Hernandez V, Dobre O,

- Rose FRAJ. Review of emerging nanotechnology in bone regeneration: Progress, challenges, and perspectives. *Nanoscale* 2021;13:10266-10280.
- 8) Jenkins J, Mantell J, Neal C, Gholinia A, Verkade P, Nobbs AH, Su B. Antibacterial effects of nanopillar surfaces are mediated by cell impedance, penetration and induction of oxidative stress. *Nat Commun* 2020;11.
 - 9) Thangudu S, Su CH. Review of light activated antibacterial nanomaterials in the second biological window. *J Nanobiotechnology* 2025;23.
 - 10) Iijima S, Yudasaka M. Nano-aggregates of single-walled graphitic carbon nano-horns. *Chem Phys Lett* 1999;309:165-170.
 - 11) Miyawaki J, Yudasaka M, Azami T, Kubo Y, Iijima S. Toxicity of single-walled carbon nanohorns. *ACS Nano* 2008;2:213-226.
 - 12) Hirata E, Miyako E, Hanagata N, Ushijima N, Sakaguchi N, Russier J, Yudasaka M, Iijima S, Bianco A, Yokoyama A. Carbon nanohorns allow acceleration of osteoblast differentiation: Via macrophage activation. *Nanoscale* 2016;8:14514-14522.
 - 13) Takada S, Hirata E, Sakairi M, Miyako E, Takano Y, Ushijima N, Yudasaka M, Iijima S, Yokoyama A. Carbon nanohorn coating by electrodeposition accelerate bone formation on titanium implant. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol* 2021;49:20-29.
 - 14) Kimura S, Hirata E, Takano Y, Ibi M, Ushijima N, Miyako E, Yudasaka M, Maeda Y, Konishi D, Sakaguchi K, Yokoyama A. Carbon nanohorn coating on titanium promotes. *Dent Mater J* 2025; in press, DOI: 10.4012 /dmj. 2025-028.
 - 15) Ajima K, Yudasaka M, Murakami T, Maigné A, Shiba K, Iijima S. Carbon nanohorns as anticancer drug carriers. *Mol Pharm* 2005;2:475-480.
 - 16) Hirata E, Takano Y, Konishi D, Maeda Y, Ushijima N, Yudasaka M, Yokoyama A. An antibacterial conjugate of carbon nanohorns for NIR-light mediated peri-implantitis treatment. *Chem Commun* 2023;59:11000-11003.
 - 17) Maeda Y, Hirata E, Takano Y, Sakaguchi N, Ushijima N, Saeki A, Kimura S, Shibata K ichiro, Yudasaka M, Yokoyama A. Stable aqueous dispersions of carbon nanohorns loaded with minocycline and exhibiting antibacterial activity. *Carbon N Y* 2020;166:36-45.
 - 18) Konishi D, Hirata E, Takano Y, Maeda Y, Ushijima N, Yudasaka M, Yokoyama A. Near-infrared light-boosted antimicrobial activity of minocycline / hyaluronan/carbon nanohorn composite toward peri-implantitis treatments. *Nanoscale* 2024;16:13425-13434.
 - 19) Zheng X, Zhang P, Fu Z, Meng S, Dai L, Yang H. Applications of nanomaterials in tissue engineering. *RSC Adv* 2021;11:19041-19058.
 - 20) Mohammadpour R, Dobrovolskaia MA, Cheney DL, Greish KF, Ghandehari H. Subchronic and chronic toxicity evaluation of inorganic nanoparticles for delivery applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2019;144:112-132.
 - 21) Mohammadpour R, Ghandehari H. Mechanisms of immune response to inorganic nanoparticles and their degradation products. *Adv Drug Deliv Rev* 2022;180:114022.
 - 22) Miyawaki J, Yudasaka M, Azami T, Kubo Y, Iijima S. Toxicity of Single-Walled Carbon Nanohorns. *ACS Nano* 2008;2:213-226.