

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32650

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17218

研究課題名(和文)ナノレベル構造特性から見る顎骨の力学機能解析

研究課題名(英文)Analysis of mechanical function of jaw bone from the viewpoint of nano-scale

研究代表者

笠原 正彰 (Kasahara, Masaaki)

東京歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：60779776

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、骨質因子である生体アパタイト(BAp)結晶配向性が骨強度に影響を及ぼすことに着目し、骨質解析を主体としたヒト顎骨の力学機能解析を行うことを目的とした。

有歯顎、無歯顎骨におけるBAp結晶配向性、骨密度(BMD)、ナノインデンテーション法によるヤング率の測定を行い、咬合圧や咀嚼筋による筋機能圧からの荷重影響部位の検索を行った。得られた結果から骨強度と骨質の相関性を考察し、顎骨内部の力学環境を解明する手がかりになることが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト顎骨は上顎と下顎で異なる構造を呈しており、咬合力を伝達している歯の形態もまた異なる。このことから顎骨は咬合力に依存して、その内部構造を大きく変化させるものだと考えられる。従って、顎骨にかかる力学的影響を考慮した骨診断や治療が行われるべきであるが、未だ生体力学的診断基準は規定されていない。対して、BAp結晶配向性が持つ情報は「ベクトル量」であるため、多岐にわたる骨質の構成要素のなかでも力学機能の定量的評価ならびにメカニカルストレスの可視化を実現できる最有力指標となりうることを期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate the mechanical function of human jawbone by focusing on the effect of biological apatite (BAp) crystal alignment, which is a bone quality factor, on bone strength, mainly by bone quality analysis.

The BAp crystal alignment, bone mineral density (BMD), and Young's modulus were measured in both dentate and edentulous jaw bones by nanoindentation method to search for sites affected by occlusal pressure and muscle functional pressure due to masticatory muscles. The results obtained from this study suggest that the correlation between bone strength and bone quality may provide a clue to elucidate the mechanical environment inside the jawbone.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：骨質 生体アパタイト BAp 結晶配向性 顎骨 骨量 結晶工学 力学解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒト顎骨は、歯を通じて伝わる咬合力を絶えず緩衝しており、他の骨と異なる特殊な環境下に存在している。故に、顎骨に対して咬合力が及ぼす影響は強く、咬合力の強弱や歯の喪失が顎骨形態や内部構造に大きな変化を及ぼすことが報告されている。現状、このような力学的環境に存在する顎骨状態を定量的に評価するのは難しいため、骨密度を主体とした全域的な骨量評価が間接的に用いられている。しかし、顎骨は前歯部と臼歯部というように部位により異なる力学環境を有していることが推測され、顎骨の内部構造や形態を詳細に把握するには、より局所的な骨評価が求められているのが現状である。一方で、近年、骨の構造的要素と材質的要素に着目した「骨質」が注目されており、骨質の劣化が骨状態に影響を及ぼすことが明らかとなっている。こうした背景から、顎骨の形態構造の恒常性を維持する鍵は、骨量・骨質・力学状態を包括的に定量評価する手段を確立することであると考えられる。

申請者は、骨質因子のうち骨基質に含まれる生体アパタイト(BAp)の結晶配向性が骨強度に影響を及ぼすことに着目し、ヒト顎骨における結晶配向性の定量評価を行い、骨に及ぼす骨質の影響を報告してきた。BApはナノレベルで存在する結晶子としてタイプコラーゲンと共に骨を構成しており、その配向性は骨部位によって大きく変化し、骨にかかる応力分布をはじめとした力学機能に大きな影響を受けることが知られている。

申請者の研究グループでは、ヒト有歯顎下顎骨の皮質骨において異なるBAp配向性を有していることを示し、下顎骨の歯槽部と基底部における構造特性の違いを明らかにした。また、無歯顎下顎骨前歯部において同様の検索を行い、有歯顎と異なるBAp配向性を示すことを見出し、咬合力が骨質に多大な影響を及ぼしていることを報告した。さらに申請者は上顎骨臼歯部皮質骨のBAp結晶配向性を検出することに成功し、頬側と口蓋側皮質骨において異なる構造特性を有することを世界に先駆けて明らかにした。

本研究は、こうした結晶学的アプローチが顎骨の骨質と力学状態を解明する橋渡しとして位置づけられており、未だ明らかにされていない顎骨皮質骨部に加えて、歯に加わる荷重の伝達・分散に関与しているとされる海綿骨骨梁を解析することで、未知なる顎骨内部の力学環境を解明する手がかりになると考えている。

### 2. 研究の目的

複雑な力学環境下に存在する顎骨の構造特性を解明するためには、骨量・骨質・力学影響を包括的に評価する必要がある。従って、ヒト顎骨における定量的解析および動物実験を用いた、荷重による影響を考慮した介入実験は不可欠である。そのため、本研究は(1)ヒト顎骨の皮質骨および海綿骨における荷重影響部位の特定として、骨密度による骨量評価・BAp結晶配向性を指標とした骨質評価・ナノインデンテーション法による力学機能解析による定量的評価と(2)実験動物を用いた顎骨の構造特性において荷重が及ぼす影響の検討として、異なる荷重条件モデルを作製した後、それぞれの骨量・骨質・骨構造の経時的変化を観察する。また、骨粗鬆症モデルとの比較による荷重影響の検討を併せて行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) ヒト顎骨の皮質骨および海綿骨における荷重影響部位の特定

##### 骨量・骨質評価の前準備

##### a) ヒト顎骨試料の作製

東京歯科大学解剖学講座所蔵の日本人成人遺体より採取した咀嚼筋および舌骨上筋が付着した上顎および下顎の有歯顎・無歯顎の顎骨を用いた。

##### b) 顎骨内部構造の確認

採取した顎骨をマイクロCTにて撮像を行った。得られたデータから立体構築を行い、顎骨状態を精査し、関心領域の設定を行った。

##### 骨密度の定量評価

採取した試料をマイクロCT(HMX225Actis4, Tesco Corporation, Japan)にて撮像した。得られた画像をもとに三次元立体構築を行った後、3D構造解析ソフト(TRI/3D-BON, Ratoc system engineering Corporation, Tokyo, Japan)を用いて、骨密度(BMD)計測を行った。

##### BAp結晶配向性を指標とする骨質の定量評価

BAp結晶の優先配向性の定量解析は、光学系の湾曲IPエックス線回折装置(XRD:D/MAX RAPID-CMF, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan)を用いて行った。計測は透過型光学系(transmission-based optical system)と反射型光学系(reflection-based optical system)の二つの方法で行い、いずれも線源としてCu-K線が用いた。)微小領域エックス線回折法を用いた。

##### ナノインデンテーション法を用いた力学機能解析

Nano Indentation testerを用いて骨の微細構造を確認し、荷重変位曲線を求め、ヤング率、硬さを算出した。

#### (2) 異なる荷重条件下における顎骨の構造特性検討

##### 実験動物(ビーグル犬)モデルの作製

##### a) 異なる荷重条件による比較モデル: 負担過重・低荷重・無荷重(無歯顎)

##### b) 骨粗鬆症モデル: 卵巣を摘出し、閉経後骨粗鬆症モデルの作製

in vivo-マイクロCTを用いた各モデルの顎骨評価

撮像した顎骨モデルの立体構築後、骨形態計測（骨量体積率・骨量幅・骨量数）および骨梁状態の変化の観察、骨密度の定量評価を行い、以降経時的な評価を行っていった。

各顎骨モデルのBAP結晶配向性評価

各顎骨モデルに対してエックス線回折強度比の算出を行い、経時的な骨質状態を定量評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 骨量 (BMD) の評価

cm オーダーでは有歯顎無歯顎ともに上顎より下顎において高い傾向が見られた。一方で、同顎骨の歯根直下部や筋付着部のようなマイクロスケールでの評価では有意な差は認められなかった。

##### (2) BAP 結晶の優先配向性

BAP 結晶配向性はBMDと異なり、歯根直下部のような咬合力の影響を強く受けることが推測される部位において咬合力方向の一軸性の優先配向性を示し、他の部位と比較して(002)/(310)面の回折強度比において有意な高値を示した。一方で、無歯下顎骨では歯植立相当部では咬合力方向の優先配向性が認められず、下顎骨基底部と同様の傾向が認められた。また、咀嚼筋の付着する筋付着部においては特異的なBAP結晶優先配向性を示した(図1)。図1は有歯顎下顎骨筋突起における側頭筋腱付着部のH-E染色像、トリジンブルー染色像および筋突起皮質骨における各部位のBAP結晶配向性における(002)/(310)面の回折強度比を示す。図の筋突起最頂部はトリジンブルー染色像より厚い線維軟骨層が確認された。また、H-E染色像より、側頭筋-腱の走行方向が確認され、その走行に伴いBAP結晶の優先配向性が確認された。この結果より、側頭筋による機能圧の影響と筋突起腱付着部の構造特性の関連が示唆された。

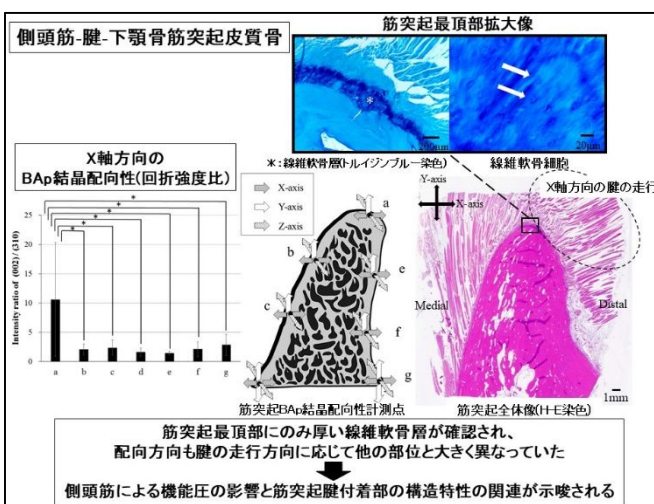


図1 BAP 結晶配向性とヒト筋突起構造特性の相関

##### (3) 力学的性質

図2にナノインデンテーション試験により筋突起皮質骨部の各計測点を示す。結果より、筋突起最頂部において他の部位と比較して筋-腱付着方向に高値のヤング率が確認された。この結果から、BAP結晶優先配向性との相関が確認され、筋突起は側頭筋による筋機能圧に耐えうる骨強度を獲得するため、筋機能圧方向にナノレベルで高い骨質を有していることが示唆された。

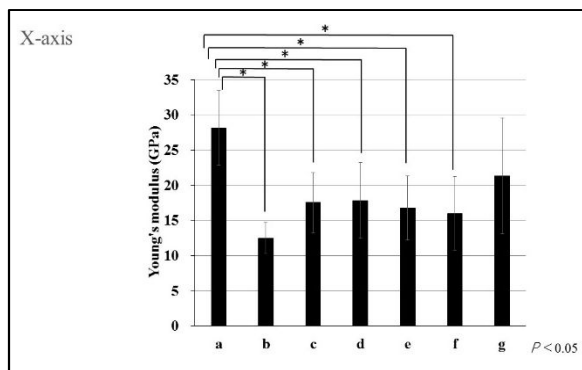


図2 ナノインデンテーション試験計測結果

本研究は、これまで骨密度を中心とした全域的だった骨評価に対して、ナノレベルの視点から局所的な評価を行ったことで、顎骨が有する力学環境に適応した複雑な構造特性の一端が解明することができた。本申請課題で得られる結果をもとに、将来的に、患者一人一人で異なる顎骨の力学環境を鑑みた、最適な保存治療や補綴治療の基盤になると考えている。また、従来の骨量評価に加え骨質や力学状態をも考慮した新たな骨評価を立案することで、骨疾患に罹患した骨に対しての評価や顎骨再建に最も適した移植骨の同定、さらには再生骨の骨評価というように、骨評価が不可欠な局面に対しても応用可能となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kasahara Masaaki, Matsunaga Satoru, Someya Tomoko, Kitamura Kei, Odaka Kento, Ishimoto Takuya, Nakano Takayoshi, Abe Shinichi, Hattori Masayuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Micro- and nano-bone analyses of the human mandible coronoid process and tendon-bone entheses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbm.b.34609	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 笠原正彰、染屋智子、五十嵐俊男、愛知徹也、市川弘道、吉成正雄、服部雅之
2. 発表標題 微小領域骨解析によるヒト筋突起の構造特性解明
3. 学会等名 第72回日本歯科理工学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠原正彰、染屋智子、京極 啓、五十嵐俊男、愛知徹也、野口竜実、市川弘道、長谷川晃嗣、吉成正雄、服部雅之
2. 発表標題 微小領域エックス線回折法によるヒト筋突起のBAP 結晶配向性解析
3. 学会等名 第71回日本歯科理工学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笠原正彰、染屋智子、五十嵐俊男、愛知徹也、市川弘道、吉成正雄、服部雅之
2. 発表標題 微小領域X線回折法を用いたヒト上顎皮質骨のBAP結晶配向性解明
3. 学会等名 第70回日本歯科理工学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笠原正彰、松永智、小高研人、石本卓也、中野貴由、染屋智子、田中健介、吉成正雄、阿部伸一、服部雅之
2. 発表標題 微小領域エックス線回折法によるヒト上顎骨のナノ構造特性解明
3. 学会等名 第37回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笠原正彰、染屋智子、京極 啓、五十嵐俊男、愛知徹也、野口竜実、市川弘道、長谷川晃嗣、服部雅之
2. 発表標題 ヒト筋突起腱 - 骨付着部の構造特性解明
3. 学会等名 第74回日本歯科理工学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原正彰、北村 啓、小高研人、笠原典夫、山田雅司、松永智
2. 発表標題 微小領域エックス線回折法によるヒト筋突起腱付着部のマイクロ/ナノ構造特性
3. 学会等名 第46回日本臨床バイオメカニクス学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	松永 智  (Matsunaga Satoru)		

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	中野 貴由  (Nakano Tkayoshi)		
研究協力者	阿部 伸一  (Abe Shinichi)		
研究協力者	服部 雅之  (Hattori Masayuki)		