

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K17124

研究課題名(和文) 顎顔面補綴治療における皮膚貫通型インプラントの組織学的弱点と改善法の開拓

研究課題名(英文) Improving the histological weakness of transcutaneous implants in maxillofacial prosthetic treatment

研究代表者

成松 生枝(Narimatsu, Ikue)

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：70808146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：顎顔面領域の欠損は重篤かつ複雑であり、補綴装置の維持源としてインプラントが応用されている。しかし、顎顔面インプラントの成功率は低いのが現状である。

本研究では、口腔粘膜と皮膚を貫通するインプラント周囲の軟組織に着目した。ラットの口腔粘膜、皮膚を採取し、上皮および線維芽細胞をチタンプレート上で培養した。また、ラットの上顎第一臼歯抜去後、実験用インプラントを埋入した。結果、インプラント周囲の軟組織封鎖性は、上皮と結合組織で優位な表面性状が異なり、天然歯より劣ることが示された。よって、表面性状の改質や軟組織封鎖性の向上は、インプラント治療の成功に影響を与える可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は顎顔面インプラント治療の安定した提供、つまり、成功率の向上に寄与すると考える。さらに、今後の顎顔面補綴臨床を歯科発信の技術で大きく変革し、歯科医学・医療の目標である健康・福祉の向上に大きく貢献すると思われる。

研究成果の概要(英文)：Defects in the maxillofacial region are severe and complex. Implants are applied as a structural base for maxillofacial prostheses; however, the success rate of maxillofacial implants is currently low.

This study focused on the soft tissue around implants that penetrate the oral mucosa and skin. Epithelial and fibroblast cells from rat oral mucosa and back skin were collected and cultured on titanium plates. The maxillary first molars of rats were extracted, and experimental implants were placed.

Evaluation of peri-implant soft tissue sealing revealed that the predominant surface properties differed between the epithelium and connective tissue. Additionally, the soft tissue sealing ability around implants was found to be inferior to that of natural teeth. These findings suggest that improvement in the surface properties of the implant and the soft tissue sealing ability may affect the success of implant treatment.

研究分野：補綴系歯学

キーワード：インプラント 軟組織

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

顎顔面領域の欠損は重篤かつ複雑な様相を呈するため、装置の安定が困難であることも多い。そこで近年、顎顔面補綴装置の強固な維持源としてインプラントが応用されている。

顎顔面インプラントの成功率は口腔内と比較して低く、最も一般的な合併症は感染である (Bruno 2016)。これは、「皮膚」を貫通する特殊性が要因の1つであると思われる。

インプラントは顎骨から軟組織を貫通した環境下に存在するため、常に感染のリスクに晒されている。従って、インプラントの長期的な安定には、骨との強固な結合に加えて、軟組織の封鎖による感染防御が重要であると考えられる。

2. 研究の目的

顎顔面インプラント治療の成功率は低いが、多くが症例報告であるため原因の解明には至っておらず、明確な改善法は存在しない。

本研究は顎顔面欠損へのインプラントの「皮膚」を貫通する特殊性に着目し、口腔粘膜と皮膚を貫通するインプラント周囲軟組織について解析を行う。さらに、軟組織の封鎖性を向上し、顎顔面インプラント治療の安定した提供を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) *in vitro* 実験 (チタンプレート上での細胞培養) : 上皮および線維芽細胞の活性評価

4日齢 Wistar 系ラット頬部の口腔粘膜、背部の皮膚を採取し、酵素消化法により上皮と結合組織を分離した。上皮細胞は初代培養とし、線維芽細胞は3継代目の細胞を使用した。

細胞はディッシュおよび純チタンプレート上に播種し、培養後に評価を行なった。

チタンプレートは Ms : Machined surface およびサンドブラスト酸エッチング処理にて Rs : Roughened surface とした。

(2) *in vivo* 実験 (実験用インプラント埋入) : インプラント周囲軟組織および封鎖性の評価

6週齢雄性 Wistar 系ラットの上顎右側第一臼歯を抜去後、実験用純チタン製スクリューインプラントを埋入した。4週および16週後に反対側天然歯とインプラントを含む上顎骨を採取し、標本作製した。

実験用インプラントはチタンプレートと同様に Ms および Rs とした。

統計解析では Shapiro-Wilk test にて正規性を検定し、一元配置分散分析後、Bonferroni 法による多重比較検定を行なった。有意差検定は $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

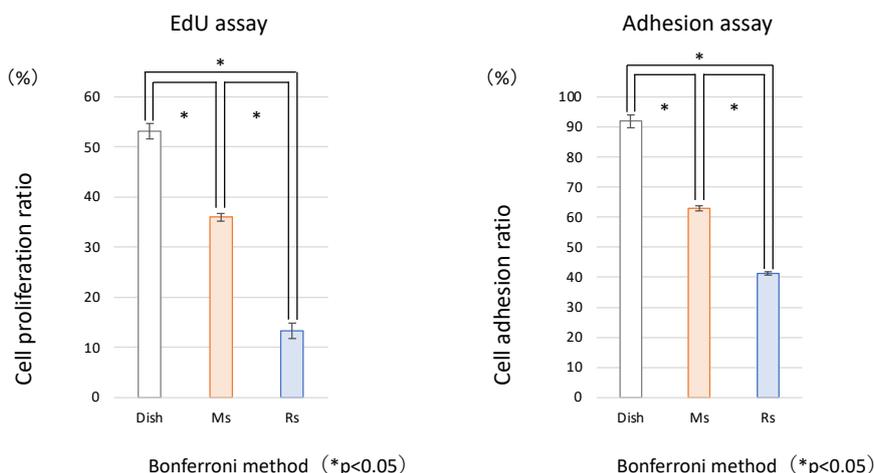
4. 研究成果

(1) *in vitro* 実験 (チタンプレート上での細胞培養) : 上皮および線維芽細胞の活性評価

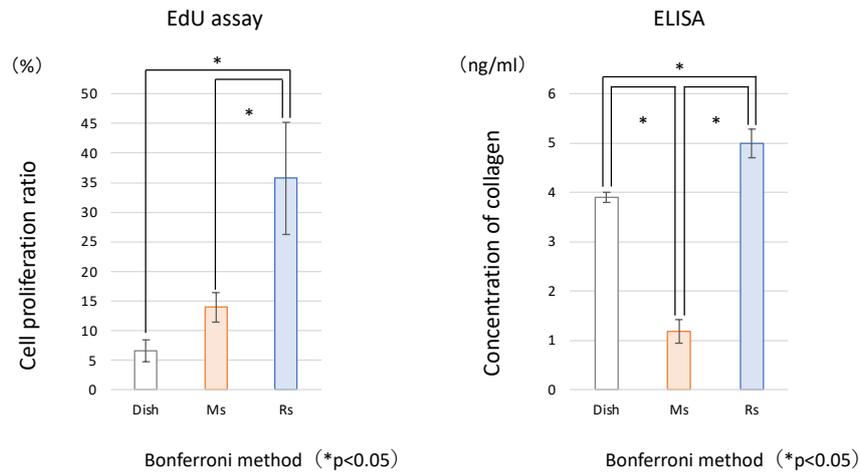
上皮細胞の増殖能は EdU assay、接着能は Adhesion assay にて評価した。結果、増殖能および接着能ともに Ms 群は Rs 群よりも有意に高い値を示した。

同様に線維芽細胞の増殖能は EdU assay で評価し、封鎖に関与するコラーゲンの産生量を ELISA で評価した。結果、増殖能およびコラーゲン産生量ともに Rs 群で Ms 群よりも有意に高い値を示した。

【Epithelial cells】



【Fibroblast cells】



(2) in vivo 実験 (実験用インプラント埋入) : インプラント周囲軟組織および封鎖性の評価
インプラント周囲組織は Ladewig' s fibrin 染色にて形態学的に評価した。また、軟組織封鎖性は西洋わさびペルオキシダーゼ (Horseradish peroxidase : HRP) の浸透距離にて評価した。結果、4 週後の HRP 浸透距離はインプラント群において天然歯群よりも有意に深部まで HRP の浸透を認めた。また、16 週後の Rs 群では骨レベルの低下も認めた。

以上より、インプラント周囲の軟組織封鎖性は上皮と結合組織で優位な表面性状が異なっていた。また、軟組織封鎖性は天然歯より劣り、長期的にはインプラント周囲骨の吸収が認められた。

従って、表面性状の改質や軟組織封鎖性の向上は、インプラント治療の成功に影響を与える可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Tachibana Keishu, Atsuta Ikiru, Tsukiyama Yoshihiro, Kuwatsuru Rika, Morita Takehiro, Yoshimatsu Hiroya, Matsushita Yasuyuki, Narimatsu Ikue, Ayukawa Yasunori, Sawae Yoshinori, Koyano Kiyoshi | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 The need for polishing and occlusal adjustment of zirconia prostheses for wear on antagonist teeth | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Dental Materials Journal | 6. 最初と最後の頁 650 ~ 656 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2020-190 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Zhang Xiaoxu, Atsuta Ikiru, Narimatsu Ikue, Ueda Nobuyuki, Takahashi Ryosuke, Egashira Yuki, Zhang Jing-Qi, Gu Jiong-Yan, Koyano Kiyoshi, Ayukawa Yasunori | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Replacement Process of Carbonate Apatite by Alveolar Bone in a Rat Extraction Socket | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Materials (Basel) | 6. 最初と最後の頁 4457 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14164457 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Hu Jiangqi, Atsuta Ikiru, Ayukawa Yasunori, Zhou Tianren, Narimatsu Ikue, Koyano Kiyoshi | 4. 巻 62 |
| 2. 論文標題 Effect of titanium or zirconia implant abutments on epithelial attachments after ultrasonic cleaning | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Oral Science | 6. 最初と最後の頁 331 ~ 334 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.19-0332 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Narimatsu Ikue, Atsuta Ikiru, Ayukawa Yasunori, Oshiro Wakana, Yasunami Noriyuki, Furuhashi Akihiro, Koyano Kiyoshi | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Epithelial and Connective Tissue Sealing around Titanium Implants with Various Typical Surface Finishes | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 ACS Biomaterials Science & Engineering | 6. 最初と最後の頁 4976 ~ 4984 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsbmaterials.9b00499 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Ueda Nobuyuki, Atsuta Ikiru, Ayukawa Yasunori, Yamaza Takayoshi, Furuhashi Akihiro, Narimatsu Ikue, Matsuura Yuri, Kondo Ryosuke, Watanabe Yu, Zhang Xiaoxu, Koyano Kiyoshi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Novel Application Method for Mesenchymal Stem Cell Therapy Utilizing Its Attractant-Responsive Accumulation Property | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Applied Sciences | 6. 最初と最後の頁 4908 ~ 4908 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app9224908 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Atsuta Ikiru, Ayukawa Yasunori, Furuhashi Akihiro, Narimatsu Ikue, Kondo Ryosuke, Oshiro Wakana, Koyano Kiyoshi | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Epithelial sealing effectiveness against titanium or zirconia implants surface | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A | 6. 最初と最後の頁 1379 ~ 1385 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.a.36651 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋良輔, 熱田生, 成松生枝, 張曉旭, 江頭優希, 古谷野潔, 鮎川保則 |
| 2. 発表標題 炭酸アパタイト製骨補填材周囲における間葉系幹細胞の役割について |
| 3. 学会等名 令和3年度公益社団法人日本補綴歯科学会九州支部学術大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋良輔, 熱田生, 成松生枝, 張曉旭, 江頭優希, 古谷野潔, 鮎川保則 |
| 2. 発表標題 炭酸アパタイト製骨補填材周囲における間葉系幹細胞の役割について |
| 3. 学会等名 日本口腔インプラント学会第51回本部学術大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋良輔, 熱田生, 成松生枝, 張曉旭, 江頭優希, 古谷野潔, 鮎川保則 |
| 2. 発表標題 炭酸アパタイト製骨補填材を介した骨形成における間葉系幹細胞の役割 |
| 3. 学会等名 日本歯科理工学会九州地方会冬期セミナー |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 張曉旭, 熱田生, 鮎川保則, 成松生枝, 上田将之, 高橋良輔, 江頭優希, 張旌旗, 顧炯炎, 古谷野潔 |
| 2. 発表標題 ラット抜歯窩の治癒過程から見る炭酸アパタイト骨補填材の有効性 |
| 3. 学会等名 日本歯科理工学会九州地方会秋期セミナー |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Narimatsu Ikue, Atsuta Ikiru, Ayukawa Yasunori, Oshiro Wakana, Yasunami Noriyuki, Furuhashi Akihiro, Koyano Kiyoshi |
| 2. 発表標題 Epithelial and Connective Tissue Sealing around Titanium Implants with Various Typical Surface Finishes |
| 3. 学会等名 Kyudai Oral Bioscience & OBT Research Center Joint International Symposium 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 熱田生, 鮎川保則, 森山太一郎, 古橋明大, 成松生枝, 古谷野潔 |
| 2. 発表標題 口腔粘膜上皮はブリッジのポンティック底部に対して接着性を有するか? |
| 3. 学会等名 第128回公益社団法人日本補綴歯科学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 熱田生, 鮎川保則, 森山太一朗, 古橋明大, 成松生枝, 古谷野潔 |
| 2. 発表標題 口腔粘膜と接着するために必要なブリッジボンティック底部の条件とは? |
| 3. 学会等名 令和元年度公益社団法人日本補綴歯科学会九州支部会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 上田将之, 熱田生, 鮎川保則, 近藤綾介, 松浦由梨, 成松生枝, 張曉旭, 古谷野潔 |
| 2. 発表標題 創傷治癒促進を目指した間葉系幹細胞の新規投与方法についての検討 |
| 3. 学会等名 日本口腔インプラント学会第49回本部学術大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Narimatsu I, Ayukawa Y, Atsuta I, Oshiro W, Yasunami N, Furuhashi A, Koyano K |
| 2. 発表標題 Epithelial and connective tissue sealing around titanium implants with various typical surface finishes |
| 3. 学会等名 2019 Joint Meeting of the ICP and EPA (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Zhang X, Atsuta I, Ayukawa Y, Narimatsu I, Ueda N, Zhang J, Gu J, Kihara M, Koyano K |
| 2. 発表標題 Replacement Process of Carbonate Apatite by Alveolar Bone in Rat Extraction Socket |
| 3. 学会等名 AO Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Atsuta I, Ayukawa Y, Egashira Y, Narimatsu I, Zhang X, Hu J, Sugi T, Wachi S, Ueda N, Koyano K |
| 2. 発表標題 Effect of Cytrans granules as a Bone Substitute on Oral Mucosal Healing in Rat Extraction Socket |
| 3. 学会等名 IADR/AADR/CADR General Session (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 坂本安繁, 鮎川保則, 古橋明大, 熱田生, 原口拓也, Rakhmatia Yunia Dwi, 成松生枝, 古谷野潔 |
| 2. 発表標題 軟組織細胞親和性向上を目指したチタン表面処理技術 |
| 3. 学会等名 日本歯科理工学会九州地方会夏期セミナー |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ueda Nobuyuki, Atsuta Ikiru, Ayukawa Yasunori, Yamaza Takayoshi, Furuhashi Akihiro, Narimatsu Ikue, Matsuura Yuri, Kondo Ryosuke, Watanabe Yu, Koyano Kiyoshi |
| 2. 発表標題 Advanced Procedure for Systemic Injection of Mesenchymal Stem Cells with Collagen Gel For Healing of Tooth Extraction Sockets in Mice |
| 3. 学会等名 Academy of Osseointegration 2019 Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hu Jiangqi, Atsuta Ikiru, Ayukawa Yasunori, Zhou Xudiyang, Zhou Tianren, Narimatsu Ikue, Imai Mikio, Koyano Kiyoshi |
| 2. 発表標題 Evaluation of implant surface modifications subsequent to the application of different methods |
| 3. 学会等名 2019 Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Zhou Xudiyang, Ayukawa Yasunori, Atsuta Ikiru, Hu Jiangqi, Zhou Tianren, Narimatsu Ikue, Imai Mikio, Koyano Kiyoshi |
| 2. 発表標題 The effect of different divalent cation hydrothermal treatment of titanium on early peri-implant epithelium sealing |
| 3. 学会等名 2019 Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP (国際学会) |
| 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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |