

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32650

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18616

研究課題名(和文) オーラルフレイル機序解明に向けた顎口腔系運動器のマルチスケール解析

研究課題名(英文) Multiscale analysis of maxillofacial locomotor for elucidation of oral frailty mechanisms

研究代表者

笠原 正彰 (Kasahara, Masaaki)

東京歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：60779776

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)：オーラルフレイルは、口腔周囲筋の筋機能減退に伴い顎口腔系運動器の力学機能が低下し、それぞれの構造形態に影響が生じると考えられるが、その相関性は不明である。そこで本申請課題は、口腔機能低下の機序解明のために、顎口腔系運動器の構造と機能の関連を明らかにすることを目的とした。そのためには、1)口腔周囲筋の腱-骨付着部におけるマルチスケール構造解析を行い、各スケールの構造特性と筋機能の関連を解明する。次に、実験動物を用いて2)筋機能圧による荷重の大きさが顎骨の形態・構造へ及ぼす変化を調べた。得られた成果より、オーラルフレイル機序解明のための基礎的基盤を確立することを目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

顎口腔系運動器は咬合のみならず口腔周囲筋に代表される咀嚼筋や舌骨上筋、下筋からの筋機能圧を絶えず受ける骨であることから、顎顔面領域における筋-腱-骨の構造特性と力学環境の関連性解明が切望されている。また、マクロ・ミクロスケールの構造的要素とメソ・ナノスケールの材質的要素の相互作用及び力学機能との関連解明は、顎口腔系運動器の複雑なバイオメカニクスを究明するためには急務であると考え、本申請課題で得られる結果から、口腔機能維持・向上に向けた方略を確立、提案できると考え、将来的にはオーラルフレイル防止を目指した生体力学的診断基準の規定に貢献できると考えている。

研究成果の概要(英文)：Oral frailty is thought to be caused by a decline in the mechanical function of the maxillofacial locomotor due to a decrease in the muscle function of the perioral muscles, affecting their respective structures and morphologies, but the correlation between the two is not clear. Therefore, the purpose of this project was to clarify the relationship between the structure and function of the oral and maxillofacial locomotor in order to elucidate the mechanism of oral functional decline. To this end, 1) multi-scale structural analysis at the tendon-bone attachment of perioral muscles will be conducted to elucidate the relationship between the structural characteristics of each scale and muscle function. Next, we used experimental animals to 2) examine the changes in the jawbone morphology and structure due to the magnitude of loading caused by muscle function pressure. From the results obtained, we aimed to establish a basic foundation for elucidating the mechanism of oral frailty.

研究分野：バイオマテリアル

キーワード：オーラルフレイル エンテシス 骨質 生体アパタイト 結晶配向性 力学解析

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた我が国では、加齢に伴う心身機能の低下による「フレイル」が危惧されている。特に口腔機能の低下を総称する「オーラルフレイル」は、その進行により摂食障害を惹起することから、フレイルの増悪を招く重要因子として注目を集めている。従って、口腔機能の中核を担う運動器である、「口腔周囲筋-腱-顎骨」の構造と機能を維持・向上させることは、歯科の観点からも極めて重要といえる。一方で、全身の運動器と比べ、顎口腔系は骨および筋の構造が大きく異なる。特に、顎骨や舌骨は咬合圧や咀嚼筋、舌骨上筋や下筋からの筋機能圧を絶えず受ける特異的な骨であるため、そのような力学環境に対応した骨強度を獲得するために、構造や形態を最適化することが考えられる。しかし、各種機能圧が、顎口腔系運動器のどの部位にどのような影響を与えるかは依然として不明である。

近年、骨の構造および材質的要素をあらわす「骨質」が注目されており、骨質の低下が骨強度に影響を及ぼすことが報告されている。特に、骨を構成する生体アパタイト (BAP) 結晶/コラーゲンは、骨強度を支配する有力な骨質因子として知られている。BAP 結晶は局所的な荷重が加わる方向に、優先的に配向する特徴を有しており、申請者らはこれまで咬合圧と BAP 結晶配向性における相関の一端を明らかにした。こうした手法をもとに本研究は、『筋機能圧に代表される局所的メカニカルストレスが顎口腔系運動器の構造と形態にどのような影響を及ぼしているのか』を目的として研究を推進した。

2. 研究の目的

本申請課題は、顎口腔系運動器の構造と機能の関連を明らかにすることを目的とした。一般的に、腱-骨附着部は、軟組織と硬組織が共存する複雑な構造を呈しており、全身の部位でその附着様式が異なる。特に顎口腔系の周囲筋停止部では、局所的に3種類の異なる附着様式が共存する、極めて特殊な構造を有する部位がみられる。しかしながら、全身の中で何故咀嚼に関与する筋のみにこのような附着様式を呈しているのかは未だ不明である。一方で、腱は筋からの力を骨に伝えることから、腱附着直下の骨はその機能圧を直接受ける。このことから、申請者は顎口腔系運動器の腱-骨附着部の構造様式は、周囲筋が生み出す筋機能の大きさに応じて変化するという仮説を立てた。そこで、腱直下の骨解析を行う、骨の観点から筋機能と顎骨の力学的構造特性の関連解明に挑戦した。また、骨の構造はマクロ・ミクロ・メゾ・ナノレベルで大きく異なっており、対象とする研究手法も異なる。これら各スケールの骨解析を行い、力学機能との関連について包括的に解析することを試みた。

3. 研究の方法

本研究は1) 腱附着部-骨におけるマルチスケール構造解析として、骨が有する有機基質と無機基質の両側面から解析を行った。すなわち、組織観察による各咀嚼筋の筋-腱附着、走行確認、コラーゲン線維走行異方性解析、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・超微小押し込み硬さ試験による局所力学機能解析による定量的評価を行った。2) 筋機能圧による荷重の大きさが顎骨の形態・構造へ及ぼす変化の検討として、実験動物を用い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した。

4. 研究成果

本申請課題で得られた結果として、その一端である舌骨体における筋・腱附着部-骨におけるマルチスケール解析の成果を下記に記す。

(1) 舌骨体の内部構造の確認

図1に舌骨体のマイクロCT像を示す。関心領域は舌骨体の小角部最近心～舌骨体中央部とした。マイクロCTにて内部構造を確認し、皮質骨、海綿骨骨梁の確認を行った。

(2) 舌骨体の組織学的観察

舌骨体の小角部付近～舌骨体中央部におけるH-E染色像を図2に示す。関心領域である舌骨体(HB)の前方部には舌骨上筋群であるオトガイ舌骨筋(GH)が各分割点に附着していた。GHと同様の舌骨上筋群である顎舌骨筋(MH)は胸骨舌骨筋(SH)と連結しており、HBに附着していなかった。その他の舌骨上筋群の顎二腹筋、茎突舌骨筋は各分割点において認められなかったことから、今回の関心領域よりも外側で附着するようだった。HBの下部ではSHが附着しており、SHの附着部には常に軟骨組織が認められた。HBの後方部では甲状舌骨筋(TH)が附着していた。THの附着部はHBの外側で軟骨組織を含んでいたが、正中方向に行くのに従って、附着を失う傾向にあった。HBの上部および上後方部では舌骨喉頭蓋韌帯(HEL)および甲状舌骨韌帯(THL)が附着していた。これらの韌帯の附着部はしばしば薄い軟骨層を認めた。また、図3にHB周囲に観察された附着形態のH-E染色像およびトルイジンブルー染色像を示す。附着形態は、筋線維が直接骨膜に附着、腱による骨膜を介した附着、腱が線維軟骨に変換され骨と結合する附着、韌帯が線維軟骨に変換され骨と結合する附着の4タイプが確認された。筋線維の骨膜への直接的な

付着はGH HB(舌骨体前方)間に限局して認められた。腱による骨膜への付着はHBの全て(舌骨体前部、後部、上部、下部)で認められた。このタイプのエンターシスはその他のタイプを補填するように全ての位置で認められた。腱が線維軟骨に変換され骨と結合する付着はSH HB(下方) TH HB(後方)間で認められた。靭帯が線維軟骨に変換され骨と結合する付着はHEL、THL HB(上後方)間で認められた。靭帯は斜めに進入して、薄い線維軟骨層を形成していた。

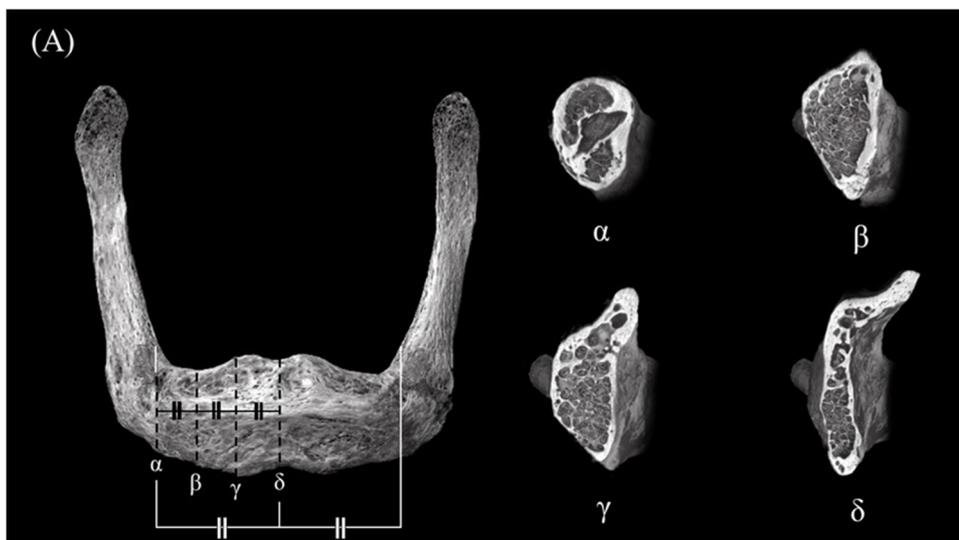


図1 舌骨体の関心領域

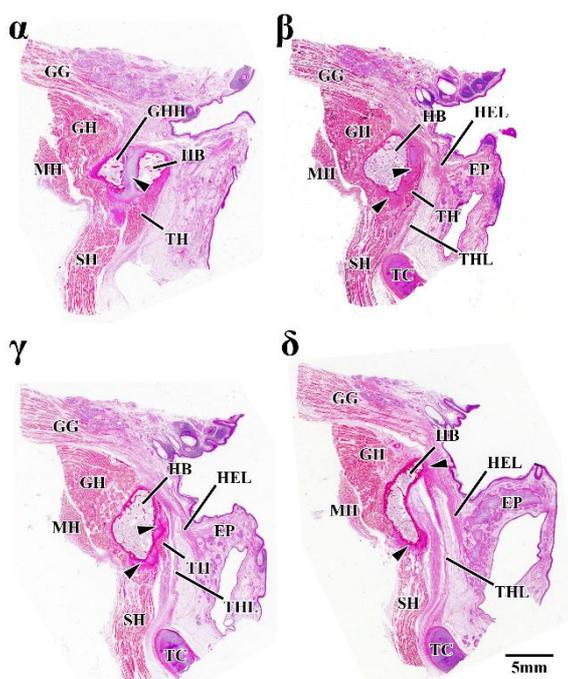


図2 舌骨体の組織像

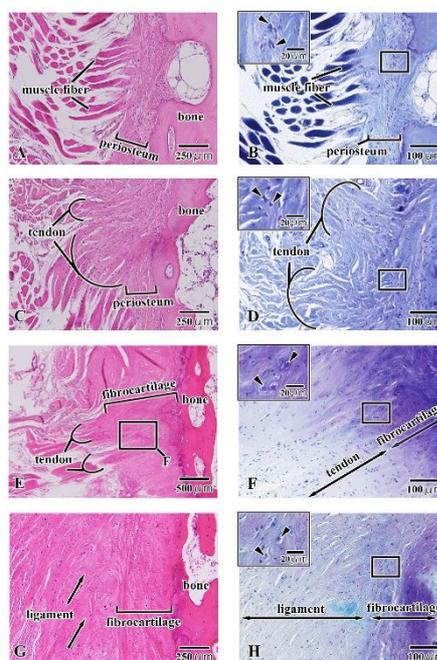


図3 舌骨体の付着様式

(3) 骨量 (BMD) の評価

舌骨上筋や下筋の付着する舌骨体上部・前方部・下部・後方部間および舌骨体小角部付近から中央部にかけて骨密度に有意な差は認められなかった。

(4) BAp 結晶の優先配向性

BMD と異なり、線維軟骨性結合する舌骨下筋や靭帯は、他部位よりも強いBAp 結晶の優先配向性が認められた。

オーラルフレイルを構成する因子は複数存在し、特に咬合や咀嚼機能の低下に代表される運動器機能の低下が、不可逆的な要介護状態を惹起することが考えられる。こうした手法をもとに、申請者も未知なるヒト顎骨の構造特性と機能圧との関連解明を行ってきた。本申請課題で得られる結果から、口腔機能維持・向上に向けた方略を確立、提案できると考え、将来的にはオーラルフレイル防止を目指した生体力学的診断基準の規定やそれに基づいた骨診断、補綴治療に貢献できる基礎的基盤になることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 NISHIMURA Tatsuro, MATSUNAGA Satoru, KASAHARA Masaaki, KASAHARA Norio, NAKANO Takayoshi, ISHIMOTO Takuya, YAMAMOTO Hitoshi, ABE Shinichi, NISHII Yasushi	4. 巻 42
2. 論文標題 The effects of orthodontic anchor screw inserted into the femur of growth-phase or mature rats ?Osteoid formation, bone mineral density, collagen fiber bundles, biological apatite crystal orientation?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 542 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2022-209	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 Mizuno Shuhei, Matsunaga Satoru, Kasahara Norio, Kasahara Masaaki, Shimoo Yoshiaki, Abe Shinichi, Nakano Takayoshi, Ishimoto Takuya, Hikita Atsuhiko, Nojima Kunihiko, Nishii Yasushi	4. 巻 14
2. 論文標題 Effect of the Correction of Bilateral Differences in Masseter Muscle Functional Pressure on the Mandible of Growing Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 435 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb14080435	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 Kasahara Masaaki, Someya Tomoko, Kitamura Kei, Watanabe Genji, Matsunaga Satoru, Abe Shinichi, Hattori Masayuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Analysis of Bone Mineral Density and Bone Quality of Cortical Bone in the Human Hyoid Body and Histological Observation of the Enteses	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 56 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb15030056	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 Okawa Keisuke, Matsunaga Satoru, Kasahara Norio, Kasahara Masaaki, Tachiki Chie, Nakano Takayoshi, Abe Shinichi, Nishii Yasushi	4. 巻 14
2. 論文標題 Alveolar Bone Microstructure Surrounding Orthodontic Anchor Screws with Plasma Surface Treatment in Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 356 ~ 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb14070356	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 Kasahara Masaaki, Someya Tomoko, Kitamura Kei, Watanabe Genji, Matsunaga Satoru, Abe Shinichi, Hattori Masayuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Analysis of Bone Mineral Density and Bone Quality of Cortical Bone in the Human Hyoid Body and Histological Observation of the Enteses	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 56 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb15030056	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 Mizuno Shuhei, Matsunaga Satoru, Kasahara Norio, Kasahara Masaaki, Shimoo Yoshiaki, Abe Shinichi, Nakano Takayoshi, Ishimoto Takuya, Hikita Atsuhiko, Nojima Kunihiko, Nishii Yasushi	4. 巻 14
2. 論文標題 Effect of the Correction of Bilateral Differences in Masseter Muscle Functional Pressure on the Mandible of Growing Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 435 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb14080435	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 Okawa Keisuke, Matsunaga Satoru, Kasahara Norio, Kasahara Masaaki, Tachiki Chie, Nakano Takayoshi, Abe Shinichi, Nishii Yasushi	4. 巻 14
2. 論文標題 Alveolar Bone Microstructure Surrounding Orthodontic Anchor Screws with Plasma Surface Treatment in Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials	6. 最初と最後の頁 356 ~ 356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb14070356	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 NISHIMURA Tatsuro, MATSUNAGA Satoru, KASAHARA Masaaki, KASAHARA Norio, NAKANO Takayoshi, ISHIMOTO Takuya, YAMAMOTO Hitoshi, ABE Shinichi, NISHII Yasushi	4. 巻 42
2. 論文標題 The effects of orthodontic anchor screw inserted into the femur of growth-phase or mature rats -osteoid formation, bone mineral density, collagen fiber bundles, biological apatite crystal orientation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 542 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2022-209	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 Matsumoto Takaaki, Matsunaga Satoru, Kasahara Masaaki, Kasahara Norio, Nakano Takayoshi, Ishimoto Takuya, Nishii Yasushi	4. 巻 31
2. 論文標題 Evaluation of the Microstructural Characteristics of Bone Surrounding Anchor Screws Placed under a Horizontal Load by Exploring the Orientation of Biological Apatite Crystals and Collagen Fiber Anisotropy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 79 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.31.79	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Kusaba Gaku, Matsunaga Satoru, Kitamura Kei, Kasahara Masaaki, Shimoo Yoshiaki, Abe Shinichi, Nakano Takayoshi, Ishimoto Takuya, Hikita Atsuhiko, Nojima Kunihiko, Nishii Yasushi	4. 巻 30
2. 論文標題 Micro/nanostructural Characteristic Changes in the Mandibles of Rats after Injection of Botulinum Neurotoxin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 183 ~ 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2485/jhtb.30.183	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 -

1. 著者名 Otsu Yuto, Matsunaga Satoru, Furukawa Takehiro, Kitamura Kei, Kasahara Masaaki, Abe Shinichi, Nakano Takayoshi, Ishimoto Takuya, Yajima Yasutomo	4. 巻 7
2. 論文標題 Structural characteristics of the bone surrounding dental implants placed into the tail-suspended mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Implant Dentistry	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) 10.1186/s40729-021-00374-3	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 -

1. 著者名 Kasahara Masaaki, Matsunaga Satoru, Someya Tomoko, Kitamura Kei, Odaka Kento, Ishimoto Takuya, Nakano Takayoshi, Abe Shinichi, Hattori Masayuki	4. 巻 108
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 2799 ~ 2806
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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masaaki KASAHARA , Tomoko SOMEYA , Hiroki KAGOURA, Masayuki HATTORI
2. 発表標題 Analysis of biological apatite crystal orientation in cortical bone of human hyoid bone using microbeam X-ray diffractometry
3. 学会等名 INTERNATIONAL DENTAL MATERIALS CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笠原正彰、染屋智子、服部雅之
2. 発表標題 ミクロ/ ナノスケール解析によるヒト筋突起腱付着部の構造特性解明
3. 学会等名 第24回日本歯科医学学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠原正彰, 松永 智, 染屋智子, 北村 啓, 小高研人, 阿部伸一, 服部雅之
2. 発表標題 ヒト下顎骨筋突起腱付着部におけるミクロ ナノ解析
3. 学会等名 東京歯科大学学会(総会)
4. 発表年 2020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
---------	---------