

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17045

研究課題名（和文）荷重応答性骨質制御機構を応用した個別化インプラント荷重プロトコルの開発

研究課題名（英文）Development of individualized implant loading protocols based on load-responsive bone quality control mechanisms

研究代表者

内田 悠介（Uchida, Yusuke）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・助教

研究者番号：90890385

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は「荷重」と「骨質」の関連性に着目し、個別化インプラント荷重プロトコルの開発を目的とした。

健全ラット上顎骨インプラントモデルにより早期荷重は、非荷重状態と比較して、骨質を向上させることが明らかとなった。興味深いことに、早期荷重は、評価パラメータに基づく骨質と骨量に対して、従来の通常荷重よりも有意に強い影響を及ぼした。一方、骨粗鬆症ラット上顎骨インプラントモデルにおいて、PTHの間歇的投与は骨質の改善効果があることが明らかになった。以上から本研究により、インプラント周囲の骨質と骨量の両方に基づいて、荷重開始時期の科学的根拠を示唆するものとなり、インプラント治療戦略決定の一助となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科インプラント治療は欠損歯列を回復する有効な治療法であるが、近年では治療を希望する/行う患者の高齢化が進み、さらには慢性疾患に罹患する患者の割合が急増している。骨機能評価に必須のパラメータとして骨密度と独立した新しい骨質の概念を提唱され、特に、高齢者では骨粗鬆症等の疾患や薬剤の影響で骨質の個人差が非常に大きいものの、インプラント歯学領域において骨質は未開拓の研究領域であり、科学的根拠が大きく欠落していた。

本研究は「荷重」に着目してこれらを「骨質」の観点から紐解く一助となり、これを応用して骨質別の荷重時期を決定する個別化インプラント荷重プロトコルを作成するため基盤構築に貢献した。

研究成果の概要（英文）：This study focused on the relationship between "mechanical loading" and "bone quality" and aimed to develop an individualized implant loading protocol.

A healthy rat maxillary implant model revealed that early loading improved bone quality compared to the unloaded state. Interestingly, early loading had a significantly stronger effect on bone quality and bone mass based on the evaluated parameters than conventional normal loading. On the other hand, intermittent administration of PTH was found to improve bone quality in an osteoporotic rat maxillary implant model.

In conclusion, this study suggests a scientific basis for the timing of loading initiation based on both bone quality and bone volume around the implants, and assists in determining implant treatment strategies.

研究分野：歯科インプラント

キーワード：インプラント 荷重 骨質

1. 研究開始当初の背景

歯科インプラント治療は科学的根拠の高い治療術式だが、急速な高齢化率の高まりに起因して近年では治療希望患者の高齢化が進んでおり〔1〕、治療期間の短い安全で確実なインプラント治療が希求されている。ところがこのような患者は一つ以上の慢性疾患を有することが多く、疾患の増加に伴って多剤併用状態にも陥りやすい。特定の慢性疾患や薬剤はインプラント治療のハイリスク因子となるが、インプラント治療におけるほとんどの科学的根拠は健康成人データをもとに構築されており、治療期間を大きく左右する荷重時期に関して、高齢患者における科学的根拠は存在していない。

一方 2000 年に NIH は、骨の力学的機能には骨密度と完全に独立した「骨質」の評価が必要不可欠なことを明らかにした。〔2〕骨質は骨構造、骨代謝回転、損傷の蓄積、石灰化などから構成されるが、インプラント歯学では、骨質の概念が提唱して 20 年が経過してもその概念はほとんど浸透せず、応募者が所属する研究グループが基礎研究を行うのみであり〔3-10〕、加齢、慢性疾患、ならびに薬剤などの影響を受けた顎骨に対して埋入されたインプラントに咀嚼荷重などの動的な力が付与されると骨質がどう変化するかは一切不明である。

以上のような背景から、荷重時期に関する骨質研究を展開し、応用して骨質別の荷重時期を決定する個別化インプラント荷重プロトコルを作成するため基盤構築を構築することは高齢患者が急増する昨今、歯科インプラント治療で強く求められている安全性を担保しながら治療期間を短縮できる手がかりとなると考えた。

2. 研究の目的

荷重の付与や、薬剤の影響を受けた骨質の患者に対するインプラント治療の科学的根拠が大きく欠落しているため、インプラントへの荷重付与が、異なった骨質に与える影響を分子生物学的に解明し、これを応用して荷重時期を骨質(患者)別に決定する個別化インプラント荷重プロトコルを開発するための基盤を構築することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、ラットを用いて上顎骨インプラント埋入モデルにて実験が行われた。実験に用いたインプラントはグレードIVチタン合金製インプラント(直径 2.0mm, 長径 3.5mm)を使用した。〔8〕なお、以下のすべての動物実験は、長崎大学動物実験委員会の承認を得て行われた。

(1) 健康成人ラットを用いた上顎骨インプラント埋入モデルにおける早期荷重と通常荷重の比較実験

9 週齢の雌性ラット上顎骨両側第一大臼歯を抜歯し、その 4 週間後にラット用インプラントを埋入する。インプラント埋入から 1 週間後と 3 週間後より荷重を開始し、それぞれを早期荷重と従来荷重と定義した。荷重は当科で開発済みの荷重試験装置〔8〕を用いて、10N, 3Hz, 1800 回の条件で週 2 回、2 週間実施した。その後屠殺し上顎骨の採取した。マイクロ CT 撮像、ヘマトキシリンエオジン染色、ピクロシリウスレッド染色、TRAP 染色、および各種免疫染色からインプラント周囲骨の骨量および骨質を定量解析した。

(2) 副甲状腺ホルモン製剤の間歇的投与がインプラント周囲硬軟組織の早期治癒に与える影響の検索

卵巣摘出された 9 週齢の雌性 Wistar 系ラットを使用した。上顎両側第一大臼歯を抜歯して 3 週間後にラット用インプラントを埋入し、その日から毎日、PTH 製剤の全身のまたは口腔内投与を 7 日間行って屠殺した(それぞれ S-PTH と I-PTH)。生理食塩水投与群を対照群とした(S-VC と I-VC)(n=7/各群)。屠殺時に上顎、長管骨、血清を採取し、マイクロ CT 撮像、ヘマトキシリン - エオジン染色、トライクローム染色、TRAP 染色、ならびに各種免疫染色から、硬軟組織治癒を定量評価した。

4. 研究成果

(1) 健康成人ラットを用いた上顎骨インプラント埋入モデルにおける早期荷重と通常荷重の比較実験の結果

マイクロ CT 解析にて通常荷重は骨量と骨密度を有意に増加させたが、早期荷重では両評価項目とも変化なかった。

組織形態学的解析では、早期荷重は、通常荷重と比較して、インプラントのスレッドの内側と外側の両方で BAF (Bone area fraction) を有意に増加させた。通常荷重ではインプラントスレッドの内側外側ともに BAF は変化しなかった。

早期荷重は、非荷重群と比較して、インプラントスレッド内側の骨細胞数を有意に減少させたが、スレッド外部は減少させなかった。一方、通常荷重ではインプラントスレッドの内

側外側ともに骨細胞数に変化はなかった。

早期荷重は非荷重群と比較して、インプラントスレッド内側、外側の破骨細胞数を有意に減少させた。一方、通常荷重ではインプラントスレッド内側、外側の破骨細胞数を変化させなかった。

早期荷重は非荷重群と比較して、インプラントスレッド内側外側の両方で、Runx2+骨芽細胞数を有意に増加させたが通常荷重では、その両方で変化はなかった。

早期荷重と通常荷重は非荷重群と比較して、インプラントスレッド内側のI型コラーゲン量を有意に増加させたが、インプラントスレッド外側のI型コラーゲン量には影響しなかった。

早期荷重では非荷重群と比較して、インプラントスレッドの内外測両方でIII型コラーゲン量を有意に増加させたが、通常荷重ではインプラントスレッドの内外測の両方でIII型コラーゲン量に影響を与えなかった。

早期荷重では、非荷重群と比較して、インプラントスレッドの内外測の両方でコラーゲン配列の優先方向が荷重に対応するように配列していたが、通常荷重ではコラーゲンの優先配向角度を変化させなかった。

早期荷重は非荷重群と比較して、インプラントスレッド内外測の両方で、スクレロスチン陽性骨細胞数を有意に減少させた。一方、通常荷重では、インプラントスレッド外側のスクレロスチン陽性骨細胞数を有意に減少させた。

早期荷重と通常荷重は非荷重群と比較して、インプラントスレッドの内外測の両方でsema3A 産生およびNRP-1+細胞を有意に増加させた。

早期荷重は通常荷重と比較して、インプラントスレッド内外測の両方でBAF に有意に強い影響を与えた。

通常は早期荷重と比較してインプラントスレッドの内側の骨細胞数の増加に有意に強い影響を与えた。

破骨細胞数に対する荷重の影響は、インプラントスレッド内外測の両方で、早期荷重、通常荷重の間で同じであった。

早期荷重は通常荷重と比較して、インプラントスレッド内外測の両方で骨芽細胞数の増加に対して有意に強い影響を与えた。

I型コラーゲンの産生に対する荷重の影響は、インプラントスレッドの内側と外側の両方で、早期荷重と通常荷重の間でほぼ同じであった。III型コラーゲンの産生に対する初期荷重の影響は、インプラントスレッド内側では通常荷重と比較して有意に強かったが、インプラントスレッドの外側では初期荷重と通常荷重の間で影響は同じであった。

スクレロスチン陽性骨細胞数の減少に対する荷重効果は、インプラントスレッド内側では通常荷重と比べて早期荷重が有意に強かったが、インプラントスレッド外側では、スクレロスチン陽性骨細胞数の荷重効果は両荷重条件でほぼ同じであった。

sema3A の分布の増加に対しては、インプラントスレッド内側では通常荷重と比較して早期荷重が有意に強い効果を示したが、インプラントスレッド外側では早期荷重と通常荷重の間で同様の効果が認められた。

NRP-1+細胞に対する荷重の影響は、インプラントスレッド内側では、早期荷重と通常荷重の間で同じであったが、早期荷重は、インプラントスレッド外側のNRP-1+細胞の分布の増加に対して有意に強い影響を与えた。

以上の結果は、Clinical oral implants research に原著論文としてまとめられ、出版された。(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35950682>)

(2) 副甲状腺ホルモン製剤の間歇的投与がインプラント周囲硬軟組織の早期治癒に与える影響の検索の結果

PTH の間歇的投与は投与経路にかかわらず、対照群と比較して、骨量と骨密度を増大させる。

PTH の間歇的投与はインプラント周囲骨の骨形成とリモデリングに必要な骨関連細胞で定義される骨質を向上させる。

PTH の投与経路に関わらず、PTH の完結投与はインプラント周囲軟組織治癒を促進する。

口腔粘膜下へのPTH 間歇的投与は、皮下注射と比較して、インプラント周囲の骨量と骨密度を有意に向上させる。

口腔粘膜下へのPTH 間歇的投与は、皮下注射と比較して、インプラントスレッド内側における骨質(骨関連細胞)を向上させる。

口腔粘膜下へのPTH 間歇的投与は、皮下注射と比較して、インプラント周囲軟組織治癒を有意に向上させる。

以上の結果は、Clinical oral implants research に原著論文としてまとめられ、出版された。(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38124678>)

参考文献

1. Schimmel M, Müller F, Suter V, Buser D. (2017). Implants for elderly patients. *Periodontology* 2000, 73(1), 228-240.
2. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. (2000). *NIH Consensus Statement*, 17(1), 1-45.

3. Kuroshima S, Yasutake M, Tsuiki K, Nakano T, Sawase T. (2015). Structural and qualitative bone remodeling around repetitive loaded implants in rabbits. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 17(Suppl 2), e699-710.
4. Sasaki M, Kuroshima S, Aoki Y, Inaba N, Sawase T. (2015). Ultrastructural alterations of osteocyte morphology via loaded implants in rabbit tibiae. *Journal of Biomechanics*, 48(15), 4130-4141.
5. Yasutake M, Kuroshima S, Ishimoto T, Nakano T, Sawase T. (2016). Influence of implant neck design on bone formation under mechanical repetitive loading: Histomorphometric and microcomputed tomographic studies in rabbit tibiae. *Implant Dentistry*, 25(2), 171-178.
6. Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Sasaki M, Inoue M, Yasutake M, Sawase T. (2017). Optimally oriented grooves on dental implants improve bone quality around implants under repetitive mechanical loading. *Acta Biomaterialia*, 48, 433-444.
7. Inaba N, Kuroshima S, Uto Y, Sasaki M, Sawase T. (2017). Cyclic mechanical stretch contributes to network development of osteocyte-like cells with morphological change and autophagy promotion but without preferential cell alignment in rat. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 11, 191-197.
8. Uto Y, Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Inaba N, Uchida Y, Sawase T. (2017). Effects of mechanical repetitive load on bone quality around implants in rat maxillae. *PLoS ONE*, 12(12), e0189893.
9. Kato H, Kuroshima S, Inaba N, Uto Y, Sawase T. (2018). Effect on bone architecture of marginal grooves in dental implants under occlusal loaded conditions in Beagle dogs. *Journal of Oral Implantology*, 44(1), 37-45.
10. Uchida Y, Kuroshima S, Uto Y, Kanai R, Inoue M, Suzue M, Sawase T. (2020). Intermittent administration of parathyroid hormone improves bone quality and quantity around implants in rat tibiae. *Journal of Oral Biosciences*, 62(2), 139-146.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzue Masayoshi, Kuroshima Shinichiro, Uto Yusuke, Uchida Yusuke, Sawase Takashi	4. 巻 33
2. 論文標題 Controlled mechanical early loads improve bone quality and quantity around implants: An in vivo experimental study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Oral Implants Research	6. 最初と最後の頁 1049 ~ 1067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/clr.13989	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 Al Omari Farah A., Kuroshima Shinichiro, Uto Yusuke, Uchida Yusuke, Sawase Takashi	4. 巻 35
2. 論文標題 Effect of intraoral administration of parathyroid hormone on osseous and soft tissue healing around implants in ovariectomized rat maxillae	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Oral Implants Research	6. 最初と最後の頁 305 ~ 320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/clr.14227	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8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鈴江正義, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 石寄智大, 澤瀬 隆
2. 発表標題 早期荷重がラット上顎骨に埋入されたインプラント周囲の骨量と骨質に与える影響
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第130回記念学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴江正義, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 石寄智大, 澤瀬 隆
2. 発表標題 規則的な繰り返し荷重の開始時期がラット上顎骨に埋入されたインプラント周囲の骨量と骨質に与える影響
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴江正義, 黒嶋伸一郎, 石寄智大, 内田悠介, 右藤友督, 澤瀬 隆
2. 発表標題 インプラント周囲骨の骨量・骨質解析が裏付ける早期荷重プロトコル確立のための基盤構築研究
3. 学会等名 第51回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suzue M, Kuroshima S, Uto Y, Uchida Y, Ishizaki T, Sawase T
2. 発表標題 Effects of controlled early loading on bone quality and quantity around implants in rat maxillae
3. 学会等名 100th General Session and Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, Al-Omari Farah A, 澤瀬隆
2. 発表標題 インプラントへの早期荷重がもたらす骨量・骨質向上効果の検証
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Al-Omari Farah A, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 張 暁旭, 三田公磨, 鮎川保則, 澤瀬 隆
2. 発表標題 Effects of administration route of parathyroid hormone on bone quantity around implants in ovariectomized rat maxillae
3. 学会等名 公益社団法人日本口腔インプラント学会 第40回九州支部学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Al-Omari Farah. A, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 澤瀬 隆
2. 発表標題 副甲状腺ホルモンの口腔内投与はインプラント周囲硬軟組織治癒を促進する
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第132回学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Uchida Y, Farah A. Al Omari, Kuroshima S, Uto Y, Zhang X, Dohi S, Sawase T
2. 発表標題 Effects of intermittent PTH administration on early stages of wound healing around implants in ovariectomized rat maxillae
3. 学会等名 The 8th Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP
4. 発表年 2024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