

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20449

研究課題名(和文) 荷重下インプラント周囲骨の適応変化をもたらすインプラントデザインの最適化

研究課題名(英文) Optimization of implant design which controls bone quality under loaded conditions

研究代表者

安武 宗徳 (YASUTAKE, Munenori)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・研究協力員

研究者番号：10734163

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)：本研究の目的は、インプラントのスレッドデザインがインプラント周囲骨組織の形成と微細構造にどのような影響を与えるのかを検索することにある。過去の報告とシミュレーションからネック部デザインを決定し、家兎脛骨に埋入して規則的な繰り返し荷重を与えた。その結果、上向き60度のマイクロスレッド構造を有するインプラントでは、骨細胞ネットワーク、ならびにコラーゲン線維と生体アパタイト結晶の優先配向が荷重応答性に適応変化することが明らかとなった。さらにビーグル犬に同様のインプラントを埋入して咬合力を付与した結果、上向き溝を有するインプラントの方が有意にオッセオインテグレーションと骨質の向上が認められた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the effect of neck design of dental implants on bone quality around implants under loaded conditions. Neck designs of dental implant were determined by previous reports and finite element analysis. Designed implants were placed in rabbit tibiae and received mechanical repetitive loading. Osteocyte network, and the preferential alignment of collagen fibers/biological apatite c-axis in bones around implant neck with +60 degree-grooves were significantly adapted to mechanical stimuli. Moreover, designed implants were placed in beagle mandibles and received occlusal forces via screw-retained superstructures. Occlusal forces significantly increased osseointegration and bone quality around implant neck with +60-degree-grooves.

研究分野：インプラント歯学

キーワード：デンタルインプラント 荷重 骨質 骨細胞 コラーゲン線維 生体アパタイト結晶 配向性

1. 研究開始当初の背景

骨研究領域では、**荷重を受けた骨組織は Wolff の法則に従い、骨細胞、コラーゲン線維(Col)ならびに生体アパタイト結晶(BAp)などで構成される骨微細構造を変化させる**ことが報告されている。一方インプラントのオッセオインテグレーションは、「荷重下のインプラントと骨組織との機能的かつ構造的結合」と定義され、荷重を骨へ伝達する役割を担う**インプラントデザイン**が、真のオッセオインテグレーションを獲得するために欠かせない要因であると提唱されている。ところがこれまでのインプラント研究は、静的荷重もしくは有限要素法を用いた解析が主流であり、たとえ動的荷重を用いてもその設定条件が極めて不十分であったと言わざるを得ない。つまり「荷重」が真のオッセオインテグレーションに与える影響を解明した研究は少なく、ましてや「荷重」と「インプラントデザイン」がインプラント周囲骨組織に与える影響は、国内外を通してほとんど究明されていないのが現状である。

ところでインプラントを支持する最適な骨微細構造とは何であろうか。構造力学的には、成熟骨組織は層板構造を持つ異方性の材料といえる。つまり骨基質中の Col と BAp が優先的配列をして力学的抵抗性を有し(図1)、例えば長管骨 Col と BAp は、自重支持のために長軸配向する。そこで申請者らは、咬合圧の主応力方向であるインプラント長軸に拮抗する Col と BAp の配向を促すインプラントデザインが、構造力学的に最適であるという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、**インプラントのスレッドデザイン(=ネジ形態)がインプラント周囲骨組織の形成と微細構造にどのような影響を与えるのか検索すること**にある。咀嚼荷重がインプラントを介して骨組織に伝達されることを鑑みると、インプラントのスレッドデザインは応力分散に大きく関わり、ひいては周囲骨組織の構造変化の鍵を握ると考えられる。申請者らがこれまで行ってきた繰り返し荷重モデルを用い、多方面から骨微細構造解析を行って、最適なスレッドデザインを検討する。

3. 研究の方法

有限要素解析と過去の報告から、インプラントスレッド部分が三角ネジ形態で上向きに 60 度の角度を有している場合が最も主応力方向に応力が分散するため、本研究ではまず上向き 60 度(+60°群)、下向き 60 度(□60°群)、ならびにマイクロスレッドなし(0°群)の 3 群に分けインプラントを作成した。まず初めに家兔の脛骨を使用し、規則的な繰り返し荷重を与えることとした。家兔に各インプラントを埋入して荷重を 8 週間与え続け(50N, 3Hz, 3600 回/週)、家兔を屠殺後、3 次元構造解析(マイクロ CT)、組織形態学的解析(トルイジンブルー染色と光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡)、コラーゲン線維の配向性解析(偏光顕微鏡)、ならびに生体アパタイト結晶の配向性解析(X 線回折装置)を行い、それぞれを比較してインプラント周囲骨組織の骨量や骨質を定量解析した。

次いでビーグル犬を使用し、上向き 60 度(実験群)とマイクロスレッドなし(コント

ロール群)の2群に分け、インプラント埋入を行った。下顎両側第1大臼歯と第4小臼歯を抜歯後12週でインプラントを埋入した。インプラント埋入12週間後に上部構造を装着し、咬合力を8週間付与した後に屠殺を行った。その後、3次元構造解析(マイクロCT)、組織形態学的解析(トルイジンブルー染色と光学顕微鏡)、ならびにコラーゲン線維の配向性解析(偏光顕微鏡)を行い、前臨床試験として咬合力で骨質が向上されるかどうかを検討した。

4. 研究成果

(1) 家兎を用いた研究結果

上向き60度を付与したマイクロスレッドのあるデンタルインプラント(+60°群)では、そのほかのインプラント(□60°群および0°群)と比較して、

骨量が有意に増大していた。

骨密度が有意に増大していた。

オッセオインテグレーションが有意に上昇していた。

骨細胞数が有意に増大していた。

骨細胞の樹状突起数が有意に増大していた。

骨細胞の形態が有意に変化していた。

コラーゲン線維の優先配向が認められ、その方向は主応力方向に一致する可能性が考えられた。

生体アパタイト結晶の優先配向が認められ、その方向はコラーゲン線維の優先配向方向と相関していた。

以上が長管骨に埋入されたデンタルインプラントから明らかになった研究結果であった。

(2) ビーグル犬を用いた研究結果

以前より、長管骨と顎骨では荷重に対する骨の反応性が異なることが証明され、骨関連細胞の性質も長管骨と顎骨では異なることが報告されている。このため申請者は、ビーグル犬の顎骨を用い、1)で認められた研究結果と同様のことが起こるかを検討した。

その結果、実験群(+60°群)のインプラント周囲骨組織は対照群(0°群)のインプラント周囲骨組織と比較して、

骨量には変化が認められなかった。

骨密度には変化が認められなかった。

荷重を加えると実験群のインプラントではオッセオインテグレーションが有意に向上したが、対照群のインプラントではオッセオインテグレーションには変化が認められなかった。

コラーゲン線維の優先配向が認められた。対照群ではそのような優先配向は認められなかった。

以上より、前臨床試験ではあるがある角度を有するマイクロスレッド構造がデンタルインプラントに付与されていると、荷重応答性に骨質が向上する可能性が強く考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

- (1) Kuroshima S*, Nakano T, Ishimoto T, Sasaki M, Inoue M, Yasutake M, Sawase T. Optimally Oriented Grooves on Dental Implants Improves Bone Quality around Implants under Repetitive Mechanical

- Loading. *Acta Biomaterialia*. (査読あり)
48: 433-444. 2017. doi:
10.1016/j.actbio.2016.11.021.
- (2) 黒嶋伸一郎, 澤瀬 隆. 荷重により変化するインプラント周囲の骨細胞ネットワークと「骨質」. 日本歯科先端科学技術研究所学会誌 (査読あり) 第 22 巻 2 号. 95-98. 2016.
- (3) Yasutake M[†], Kuroshima S[†], Ishimoto T, Nakano T, Sawase T. Influence of Implant Neck Design on Bone Formation under Mechanical Repetitive Loading: Histomorphometric and Microcomputed Tomographic Studies in Rabbit Tibiae. *Implant Dent.* (査読あり) 25(2): 171-178. 2016 (†Authors contributed equally to this work.).
- (4) 黒嶋伸一郎, 安武宗徳, 宮原健治, 中野貴由, 澤瀬 隆. 繰り返し荷重によるインプラント周囲骨組織の骨質向上. 顎顔面バイオメカニクス学会誌. (査読あり) 第 19 巻 1 号. 23-24. 2015.
- (5) Sasaki M[†], Kuroshima S^{*†}, Aoki Y, Inaba N, Sawase T: Ultrastructural Alterations of Osteocyte Morphology via Loaded Implants in Rabbit Tibiae. *J Biomech.* (査読あり) 48(15): 4130-4141. 2015. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.10.025. (*Corresponding author, †Authors contributed equally to this work.).
- (6) 黒嶋伸一郎: 骨質評価が変えるオッセオインテグレーションの新展開. 日本口腔インプラント学会誌. (査読あり) 28(1): 4-10. 2015.
- (7) Kuroshima S, Yasutake M, Tsuiki K, Nakano T, Sawase T: Structural and Qualitative Bone Remodeling around Repetitive Loaded Implants in Rabbits. *Clin Implant Dent Relat Res.* (査読あり) Sspl2: e699-e710.2015. doi: 10.1111/cid. 12318.
- [学会発表](計 14 件)
- (1) 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 稲葉菜緒, 右藤友督, 澤瀬 隆. 規則的な繰り返し荷重はインプラントデザインの相違により骨細胞に異なった影響を与える. 公益社団法人日本口腔インプラント学会第 34 回九州支部学術大会. 公益社団法人日本口腔インプラント学会第 34 回九州支部学術大会プログラム・抄録集. p69. 平成 29 年 1 月 21 日~1 月 22 日(22 日発表). 熊本市民会館(熊本県, 熊本市).
- (2) 井上真愛弥, 佐々木宗輝, 黒嶋伸一郎, 澤瀬 隆. 規則的繰り返し荷重がインプラントグループ内の骨細胞に与える影響. 平成 28 年度第 23 回日本歯科医学会総会. 第 23 回日本歯科医学会総会プログラム・抄録集 p69, #DSP011. 平成 28 年 10 月 21 日~10 月 23 日(23 日発表). 福岡国際会議場(福岡県, 福岡市).
- (3) 佐々木宗輝, 黒嶋伸一郎, 中野貴由, 澤瀬 隆. インプラントを介した機械的荷重が骨細胞・骨細管系とアパタイト配向性に与える影響. 平成 28 年度第 23 回日本歯科医学会総会. 第 23 回日本歯科医学会総会プログラム・抄録集 P24, #P142. 平成 28 年 10 月 21 日~10 月 23 日(21 日~22 日発表). 福岡国際会議場(福岡県, 福岡市).
- (4) 加藤初実, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 青木ユリ, 澤瀬 隆. 下顎骨に埋入されたグループ付きインプラント周囲骨組織に咬合力が与える影響. 第 46 回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会. 第 29 巻特別号. p60. 平成 28 年 9 月 16 日~9 月 18 日(18 日発表). 名古屋国際会議場(愛知県, 名古屋市).
- (5) Sasaki M, Kuroshima S, Maaya Inoue, Sawase T. Combination effect of implant design and mechanical load on osteocytes around dental implants in rabbit tibiae. The

- Joint Annual Scientific Meetings 2016 of the Endocrine Society of Australia, the Society for Reproductive Biology and the Australia and New Zealand Bone & Mineral Society. 08/21-08/24/2016Scientific Program. p6. Presentation number #338. 22日発表. クイーンズランド, オーストラリア.
- (6) 黒嶋伸一郎, 中野貴由, 稲葉菜緒, 右藤友督, 石本卓也, 澤瀬 隆. インプラントデザインに起因する繰り返し荷重がもたらす骨質の適応変化. 第34回日本骨代謝学会学術集会. プログラム抄録集. p214. 平成28年7月20-23日(21日発表). 大阪国際会議場(大阪府, 大阪市).
- (7) 黒嶋伸一郎, 加来 賢, 石本卓也, 佐々木宗輝. 骨質研究がもたらす歯科補綴治療のイノベーション. 公益社団法人日本補綴歯科学会 第125回学術大会プログラム・抄録集 日本補綴歯科学会誌・8巻125回特別号. p103. 平成28年7月8-10日(8日発表). 石川県立音楽堂, ANAクラウンプラザホテル金沢(石川県, 石川市).
- (8) Sasaki M, Kuroshima S, Nakano T, Sawase T. Influence of Mechanical Loading on Alignment of Biological Apatite Crystallites and Lacunar-canalicular System in Rabbits. The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2015 Annual Meeting, 10.9-12, 2015. Program & Abstracts: 150, 2015. シアトル(アメリカ合衆国).
- (9) 佐々木宗輝, 黒嶋伸一郎, 中野貴由, 澤瀬 隆. 繰り返し荷重がインプラント周囲骨のオステオネットワークと生体アパタイト結晶の優先配向に与える影響. 第45回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会. 第28巻特別号. p177. 平成27年9月21日~9月23日(22日発表). ホテルグランヴィア岡山(岡山県, 岡山市).
- (10) 黒嶋伸一郎, 安武宗徳, 中野貴由, 澤瀬 隆. 繰り返し荷重がもたらす骨質の適応変化に寄与するインプラントデザインの検討. 第45回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会. 第28巻特別号. p173. 平成27年9月21日~9月23日(22日発表). ホテルグランヴィア岡山(岡山県, 岡山市).
- (11) 佐々木宗輝, 黒嶋伸一郎, 中野貴由, 澤瀬 隆. 機械的荷重によるインプラント周囲骨のオステオネットワークと生体アパタイトの優先配向の変化. 第57回歯科基礎医学会学術大会. プログラム抄録集. p60. 平成27年9月11日-9月13日(12日発表). 朱鷺メッセコンベンションセンター(新潟県, 新潟市).
- (12) 佐々木宗輝, 黒嶋伸一郎, 中野貴由, 澤瀬 隆. インプラントを介した機械的荷重が骨細胞・骨細管系とアパタイト配向性に与える影響. 第33回日本骨代謝学会学術集会. プログラム抄録集. p160. 平成27年7月24-25日(23日発表). 京王プラザホテル(東京都, 新宿区).
- (13) 黒嶋伸一郎, 佐々木宗輝, 青木ユリ, 稲葉菜緒, 澤瀬 隆. インプラントを介した規則的繰り返し荷重が骨細胞ネットワークに与える影響. 日本補綴歯科学会誌・7巻124回特別号. p61. 平成27年5月29-31日(30日発表). 大宮ソニックシティ(埼玉県, 埼玉市).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安武 宗徳 (YASUTAKE, Munenori)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・
研究協力員

研究者番号: 10734163

(2) 研究協力者

澤瀬 隆 (SAWASE, Takashi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・
教授

研究者番号：80253681

黒嶋 伸一郎（KUROSHIMA, Shinichiro）

長崎大学・病院（歯学系）・講師

研究者番号：40443915

中野 貴由（NAKANO, Takayoshi）

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：30243182

渡邊 郁也（WATANABE, Ikuya）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・
教授

研究者番号：00274671