

令和 2 年 9 月 10 日現在

機関番号：32650

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11808

研究課題名(和文)メカノバイオロジーを基盤としたインプラント周囲顎骨のマルチスケール解析

研究課題名(英文)Multiscale analysis of peri-implant bone based on mechanobiology

研究代表者

矢島 安朝 (Yajima, Yasutomo)

東京歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：10183667

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)：オッセオインテグレーションの獲得と維持には、インプラント周囲骨の特徴を明らかにすることが重要である。しかし、インプラント周囲骨の構造的特性と生物学的特性は十分に明らかになっていない。そのため本研究では、ヒト顎骨試料と動物モデルを解析し、以下の点を明らかにした。(1)：新生されたインプラント周囲骨は皮質骨様構造を呈し、インプラントを介して加わる負荷を緩衝するために生体力学的に最適化されていることを明らかにした(2)：尾部懸垂を行わず通常メカニカルストレスを付与したインプラント周囲では、新生骨量が増加することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オッセオインテグレーションの獲得と維持には、インプラント周囲骨の特徴を明らかにすることが重要である。本研究の推進により、インプラント周囲骨の骨質とコラーゲンの走行を中心とした構造的特徴の一端を明らかにすることができた。さらに本研究の成果は、顎骨の支持能力を生体力学的見地に基づいた顎骨診断を実現し、歯科医師による顎骨のミクロ・ナノレベル制御を可能にするものと期待され、学術的価値のみならず将来の骨疾患治療法の確立にも意義のある研究と考えられる。

研究成果の概要(英文)：For obtaining and maintaining osseointegration, characterizing the bone around the implant is important. However, the structural and biological properties of peri-implant bone remain unclear. Therefore, we designed this study for conducting a human jawbone sample analysis, establishing an animal model, promoting the structural analysis of the peri-implant bone, and clarifying the following points.(1): It was revealed that the newly formed peri-implant bone has a cortical bone-like structure and is biomechanically optimized to buffer the load applied through the implant.(2): Moreover, the amount of new bone was found to have increased around the implant where normal mechanical stress was applied without tail suspension.

研究分野：口腔インプラント学

キーワード：インプラント メカノバイオロジー 顎骨 荷重伝達経路 応力 骨質 結晶配向性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯科インプラントは、咀嚼機能の回復に優れた歯科治療であるが、インプラント周囲骨への過重負担により、インプラント周囲の骨破壊を惹起することがあり、临床上重要な問題となっている。これらの問題を解決するために、国内外でインプラント周囲骨の力学的機能の定量的な解析や顎骨の支持能力の予測法に関する研究が推進されているが、問題点の十分な解決には至っていない。

近年、顎骨の支持能力には、「骨量(骨密度)」に加えて「骨質」が重要な要素であることが提唱されている。骨の主要な成分であるコラーゲン線維と生体アパタイト(BAp)結晶は異方性の高い構造を有しており、骨強度に深く関連する骨質因子である。骨強度は力学的負荷と密接に関係していることから、骨質因子を定量的に解析することで骨の力学機能を正確に把握できる。通常長骨は骨の長軸方向にコラーゲン線維が走行し、BAp結晶の配向もそれに準ずることが知られているが、顎骨は自重の影響を受ける体幹・四肢の骨と異なり、歯やインプラントを介した咬合力による機能圧の影響を強く受ける。これまでの研究から、顎骨の微細構造および骨の質的因子は通常長骨とは大きく異なることが明らかとなっているが、インプラントを介した力学的負荷が顎骨に対してどのような影響を与えるかについてはいまだ不明な点が残されている。そこで本研究では、長期に機能したインプラント周囲骨について骨質解析を行うとともに、インプラント周囲骨の力学的負荷を排除した実験モデルを確立することで、力学的負荷がインプラント周囲骨に与える影響を統合的に明らかにする。

2. 研究の目的

本研究課題では、ヒト顎骨試料と動物実験モデルを解析することで、インプラントを介して伝わる力学的負荷が、インプラント周囲骨に対して与える影響を以下の解析を行うことで明らかにする。

3. 研究の方法

(1);ヒト顎骨試料を使用した統合的解析

有歯顎、無歯顎および生前に長期使用された歯科インプラントを有する顎骨から、インプラント体を含む試料を採取し、マイクロCT(HMX225Actis4, Tesco Corporation)撮像後、100マイクロメートル厚の研磨標本を作製してインプラント周囲骨の構造を観察するとともに、オステオンの形態解析を行う。さらに骨質解析として、微小領域エックス線回折法(RINT RARID-CMF, Rigaku)を用いて生体アパタイト結晶の配向性を解析するとともに、二光子励起位相差顕微鏡を用いてSHGイメージングによるコラーゲン線維走行方向の異方性解析を行う。

(2);動物実験モデルを用いた統合的解析

・非荷重状態を再現した動物モデルの確立と解析

尾部を懸垂することで、後肢の力学的負荷を極端に排除した非荷重状態を再現した実験モデルを確立し、完全にメカニカルストレスを排除した状態で、インプラント周囲骨の骨質、生体アパタイトの結晶配向性およびコラーゲン線維の配向性を解析する。骨質解析には、マイクロCT(HMX225Actis4, Tesco Corporation)、3D骨梁構造計測ソフト(TRI/3D-BON-BMD, RATOC System Engineering)にて、BAp結晶配向性の解析には微小領域エックス線回折装置(RINT RARID-CMF, Rigaku)を使用する。

4. 研究成果

オッセオインテグレーションの獲得と維持には、インプラント周囲骨の特徴を明らかにすることが重要である。しかし、インプラント周囲骨の構造的特性と生物学的特性は十分に明らかになっていない。そのため本研究では、ヒト顎骨試料と動物実験モデルを確立し、インプラント周囲骨の構造解析をすすめ、以下の点を明らかにした。

(1)有歯顎、無歯顎および生前に長期使用された歯科インプラントを有するヒト顎骨試料を使用した解析からインプラント体周囲において、本来の海綿骨領域に多数出現したオステオンは、インプラント体近傍においてインプラント体軸方向に平行に、その外側では近遠心方向への走行異方性を認めた。また生体アパタイト結晶の配向は、下顎体下縁部において近遠心方向への一軸優先配向が認められたが、インプラント体周囲ではオステオンの走行方向への優先配向を確認した。コラーゲン線維の走行は、インプラント体ネック部における層板様構造を確認したが、新生されたオステオンには同心円状に走行するコラーゲン線維に加えて全周にわたり直交する線維を認めた。これらのことから、インプラント周囲に新生された骨組織は皮質骨様構造を呈するものの、有歯顎骨・無歯顎骨とは異なるマイクロ/ナノ構造特性を有しており、インプラントを介して加わる負荷を緩衝するために生体力学的に最適化されている可能性が示唆された。

(2)インプラント埋入モデルおよび尾部懸垂モデルマウスを使用した解析から、尾部懸垂によるメカニカルストレスを極端に排除した骨は、骨塩量の有意な減少を認めた。XRDを使用した骨微細構造解析により、大腿骨骨幹部の全領域における、一軸優先配向の減弱を示し、骨密度ならず骨質の低下が認められた。尾部懸垂を行わず通常のメカニカルストレス(1G程度の力学的負荷)を付与したインプラント周囲骨では、インプラント周囲での新生骨量の増加を認めた(図)。

これらのことから、オッセオインテグレーションを獲得する過程において、適切な力学的負荷が骨の形成とリモデリングにおいて重要な働きをしている可能性が示唆された。



図:メカニカルストレスを付与したインプラント周囲骨では、新生骨の増加が認められた

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3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 Furukawa Takehiro, Matsunaga Satoru, Morioka Toshiyuki, Nakano Takayoshi, Abe Shinichi, Yoshinari Masao, Yajima Yasutomo	4. 巻 107
2. 論文標題 Study on bone quality in the human mandible-Alignment of biological apatite crystallites	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials	6. 最初と最後の頁 838 ~ 846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbm.b.34180	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 NAKAJIMA Kosuke, MATSUNAGA Satoru, MORIOKA Toshiyuki, NAKANO Takayoshi, ABE Shinichi, FURUYA Yoshitaka, YAJIMA Yasutomo	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of unloading by tail suspension on biological apatite crystallite alignment in mouse femur	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	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) 10.4012/dmj.2019-187	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 Oda Yukari, Sasaki Hodaka, Miura Tadashi, Takanashi Takuya, Furuya Yoshitaka, Yoshinari Masao, Yajima Yasutomo	4. 巻 13
2. 論文標題 Bone marrow stromal cells from low-turnover osteoporotic mouse model are less sensitive to the osteogenic effects of fluvastatin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) doi: 10.1371/journal.pone.0202857	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 Tasaka Akinori, Uekubo Yuuki, Mitsui Tomoharu, Kasahara Takao, Takanashi Takuya, Homma Shinya, Matsunaga Satoru, Abe Shinichi, Yoshinari Masao, Yajima Yasutomo, Sakurai Kaoru, Yamashita Shuichiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Applying intraoral scanner to residual ridge in edentulous regions: in vitro evaluation of inter-operator validity to confirm trueness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Oral Health	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) doi.org/10.1186/s12903-019-0918-y	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 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 K. Nakajima, S. Matsunaga, M. Iwata, T. Morioka, M. Yoshinari, Y. Yajima
2. 発表標題 Effect of Tail Suspension on Apatite Crystallites of Mouse Femur
3. 学会等名 The 96 th GENERAL SESSION & EXHIBITION OF THE IADR (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川丈博, 松永智, 中島孝輔, 森岡俊行, 中野貴由, 阿部伸一, 吉成正雄, 矢島安朝
2. 発表標題 ヒト無歯下顎骨前歯部皮質骨における生体アパタイト結晶配向性
3. 学会等名 第48回日本口腔インプラント学会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小高研人, 是澤和人, 松永 智, 阿部伸一
2. 発表標題 インプラント周囲骨における骨質特性の分析
3. 学会等名 第305回東京歯科大学学会例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松永 智, 是澤和人, 奥寺 元, 鈴木正史, 吉成正雄, 矢島 安朝, 阿部 伸一
2. 発表標題 歯科インプラント周囲に新生された顎骨のミクロ/ナノ構造特性
3. 学会等名 第48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 2018年

1. 発表者名 小川 雄大, 廣内 英智, 山本 将仁, 松永 智, 阿部伸一
2. 発表標題 顎顔面再建手術後の歯科インプラント埋入を想定した日本人腭骨の解剖学的研究
3. 学会等名 第48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 2018年

1. 発表者名 松永 智, 笠原典夫, 北村 啓, 阿部伸一
2. 発表標題 新生児および成獣におけるカピバラの骨構造特性
3. 学会等名 第60回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古川文博, 松永智, 岩田優行, 森岡俊行, 吉成正雄, 阿部伸一, 中野貴由, 矢島安朝
2. 発表標題 ヒト無歯下顎骨前歯部皮質骨における生体アパタイト結晶配向性
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 T. Furukawa, S. Matsunaga, M. Iwata, T. Morioka, M. Yoshinari, Y. Yajima
2. 発表標題 Alignment of BA _p crystallites in cortical bone of human mandible
3. 学会等名 The 95th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research(IADR) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 1. 中島孝輔, 松永智, 古川丈博, 岩田優行, 森岡俊之, 吉成正雄, 矢島安朝
2. 発表標題 尾部懸垂による負荷減少がマウス大腿骨の生体アパタイト(BAp)結晶配向性に与える影響
3. 学会等名 第47回日本口腔インプラント学会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島孝輔, 松永智, 古川丈博, 岩田優行, 森岡俊之, 吉成正雄, 矢島安朝
2. 発表標題 尾部懸垂による負荷減少がマウス大腿骨の生体アパタイト(BAp)結晶配向性に与える影響
3. 学会等名 第304回東京歯科大学学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島孝輔, 松永智, 古川丈博, 岩田優行, 森岡俊之, 矢島安朝
2. 発表標題 尾部懸垂による負荷減少がマウス大腿骨の生体アパタイト結晶配向性に与える影響
3. 学会等名 第21回日本顎顔面インプラント学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島孝輔, 松永智, 古川丈博, 岩田優行, 森岡俊之, 吉成正雄, 矢島安朝
2. 発表標題 生体アパタイト結晶配向性が尾部懸垂による負荷減少時に受ける影響について
3. 学会等名 第37回関東・甲信越支部学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本口腔外科学会、矢島安朝、古郷幹彦、栗田賢一、他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 252
3. 書名 口腔外科 YEARBOOK 一般臨床家、口腔外科医のための口腔外科ハンドマニュアル' 19	

〔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 分担者	山口 朗 (Yamaguchi Akira) (00142430)	東京歯科大学・歯学部・客員教授 (32650)	
研究 分担者	守 源太郎 (Mori Gentaro) (30733745)	東京歯科大学・歯学部・助教 (32650)	
研究 分担者	松永 智 (Matsunaga Satoru) (70453751)	東京歯科大学・歯学部・准教授 (32650)	