HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	冠橋義歯・インプラント再生補綴学教室における今後の研究戦略
Author(s)	前田, 正名; 上田, 康夫; 黒嶋, 伸一郎
Citation	北海道歯学雑誌, 46, 2-5
Issue Date	2025-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96141
Type	journal article
File Information	46_01.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

北海道歯誌　46：2−5，2025.

最新の歯学

冠橋義歯・インプラント再生補綴学教室における今後の研究戦略

Research Perspectives of Hokkaido University Department of Fixed and Regenerative Prosthodontics

[1] 北海道大学病院　クラウン・ブリッジ歯科
[2] 北海道大学大学院歯学研究院　口腔機能学分野　冠橋義歯・インプラント再生補綴学教室
前田　正名[1]　　上田　康夫[2]　　黒嶋伸一郎[2]

は　じ　め　に

北海道大学大学院歯学研究院冠橋義歯・インプラント再生補綴学教室では，顎機能障害や睡眠時無呼吸症に関する臨床的研究に加え，補綴歯科領域で中心的役割を担うCAD/CAMに関する基礎的研究を先駆的に行っている．昨年度からは，バイオロジーに関する基礎的・臨床的研究も開始した．実臨床に大きく貢献できる基礎的・臨床的研究を展開していくため，現在までに得られた知見と，今後10〜20年で行う研究の方向性について述べようと思う．

バイオロジーを基盤とした基礎的・臨床的研究

2003年にビスホスホネート製剤関連顎骨壊死（BRONJ）として初めて臨床報告がなされた薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）は，現在でも病態形成機構が不明で確定的な予防法や治療法がない口腔内の難治性硬軟組織疾患である．2010年には抗RANKL抗体製剤であるデノスマブ使用患者でも顎骨壊死の発症が報告され（DRONJ），血管新生抑制薬やそれ以外の薬剤でも顎骨壊死が惹起される可能性が報告されている[1]．

そのような中で黒嶋は，ミシガン大学でMRONJの研究を開始して，基礎的・臨床的研究を先駆的に行ってきた[2−6]．この10年間はMRONJの病態解明を詳細に行い，最近では，鍵となる候補の遺伝子・分子や細胞の選定を行っている．そして，開発したほとんどのMRONJ病変モデルでは，イベント発生72時間以内で組織中のマクロファージ分布が有意に増大し，その後は分布が著しく抑制されて，マクロファージの極性がM1マクロファージへと大きくシフトすることを突き止めた．さらに詳細な1細胞解析を行うと，抜歯窩治癒初期では多くのマクロファージ関連遺伝子発現が増大する一方で，後期ではマクロファージ関連遺伝子が有意に減少するとともに，マクロファージと相互作用のある細胞がMRONJの病態形成機構に関与する可能性も見い出している．以上の一連の基礎的・臨床的研究から，今後10年以内に，MRONJの病態形成を制御する遺伝子・分子や細胞が同定されて病態形成機構を解明でき，20年以内でMRONJを予防・治療可能な方法を開発するとともに，MRONJ以外の口腔顎顔面領域における難治性疾患への臨床応用も検討する一方で，硬軟組織治癒関連分子・遺伝子の同定などから，再生医療へも応用が可能だと考えている．

一方，2014年からは骨質に着目し，一貫してデンタルインプラント治療の開発研究に従事してきた．骨質とは骨密度とは完全に独立した概念であるが[7]，歯科領域で十分に理解することは難しい．そのような中で，荷重環境下におけるインプラント周囲の骨質挙動に着目し，家兎脛骨にインプラントを埋入して規則的な繰り返し荷重を付与すると，インプラント周囲では骨量や骨密度の増大に加え，骨細胞ネットワークの増大と生体アパタイト結晶・コラーゲン複合体の配向性が荷重抵抗性に大きく変化すること明らかにした[8]．また，荷重環境下で骨質を向上させるインプラントデザインが存在することを証明し，咬合力環境下でもインプラントデザインにより骨質向上効果が認められることを証明した[9, 10]．このように，一連の基礎的研究と非臨床試験を経て，2017年，歯工産学連携により新規スレッドデザインを有する歯科インプラントが開発された．さらにはインプラントのContact Osteogenesisを促進する表面性状の基礎的研究も展開し[11]，2023年には表面性状が改質された歯科インプラントが上市された．このように，歯科インプラントの開発研究に参画して約10年で2回の上市に至ったという経験は極めて重要だと考えている．上記のような実績と経験を活かし，今後10〜20年で，これから臨床的問題となる高齢者へのインプラント治療やインプラント周囲炎に関する基礎的・臨床的研究を展開し，逆転の発想によるディスインテグレーションが可能な歯科インプラントなどを含む医療機器開発や，インプラント周囲炎の病態形成機構の解明と治療法の開発などを行っていきたい．

デジタルテクノロジーとCAD/CAM, Additive Manufacturingを基盤とした基礎的研究

わが国はDX（デジタルトランスフォーメーション）の推進を掲げ，さまざまな施策を推進してきたが[12, 13]，我々の分野のDXの方向性は，もの作り工程におけるワークフローのデジタル化である．これは，今まで職人が手作業で行ってきた高品質な「もの作り」をデジタル機器の導入で高度化し，ワークフロー全体を効率化しようとするものである．当教室では，初代の故内山洋一教授時代に国内初の歯科用CAD/CAMシステム「GM-I」の開発に携わって以来[14]，長年にわたり，歯科用デジタル技術の研究開発，臨床応用，教育への展開と普及に努めてきた．現在，情報の入り口となった口腔内スキャナは，今後さらに5～10倍程度の性能向上が見込めるが，情報の出力として標準となった切削加工は，精度こそ担保されているものの，生産効率の向上とコスト削減はほとんど見込めない．そこで我々は，生産効率の大幅な向上が見込めるAM（Additive Manufacturing/付加製造）技術（いわゆる3Dプリント）に注目し，長年にわたり医療分野への応用についての研究開発を続けてきた．その1つの成果が３Dプリントで製作したジルコニアセラミックス製クラウンである（図1）．現在，このクラウンの製作には数十万円のコストが必要だが，我々はこれを「原価100円」にする技術開発を目指して研究を続けている．

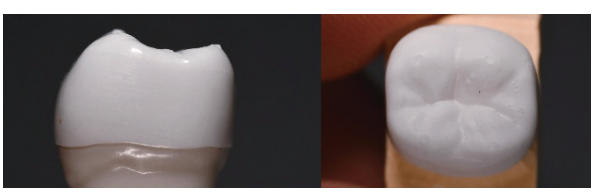

図1．セラミック3Dプリンター「CERAMAKER」（新東Vセラックス社）により試作したジルコニアクラウン

図2．粉末積層3Dプリンター「Z402 system」（Z Corporation）で製作した手術シミュレーション用3D頭蓋骨模型（下顎骨プレート再建症例）

図3．本学実習室に設置され，教育用に活用している3Dプリンターと洗浄機の設備の一部．2～5年生の各学年で利用している．

一方，技術革新が最も遅れているのは支台歯形成で，匠の技に匹敵する支台歯形成を簡便に行う技術開発が求められている．これは，人間の動きを完全に模倣できるアンドロイドロボットの開発で解決可能であり，ロボット自体は社会的要求度の高さから，遠い将来には実現すると考えられる．しかし，我々は支台歯形成に振動切削技術を適用することで，より身近にかつ安全に匠の技を実現可能だと考えており，それに向けた基礎的研究を展開している．

さらに生体情報である3次元CTデータについても，当教室では初期段階からその活用に取り組み，その成果はAM技術と相まって，手術シミュレーション用の立体模型製作（図2）[15]に向けられ，今では数多くの病院施設やラボで3Dプリンターが導入され，立体模型が日常的に製作されて手術に活用されている．3Dプリンターの利活用は，本学での教育にも広く展開して（図3）学生教育のDX推進に大きく貢献している．

DXのもう一つの方向性は，ビックデータと生成AIの利活用である．我々が真に必要な専門分野業務に適した生成AIを構築するには，私たち自身が膨大な量の良質な学習データを収集・蓄積する必要がある．これには，グローバルな取り組みが必要不可欠である．当教室では，将来に向けたそのような状況に積極的に関われる人材育成に努めていきたい．

顎機能障害と睡眠時無呼吸症候群に対する臨床研究

当教室では，睡眠時のブラキシズム（SB）や覚醒時のブラキシズム（AB），睡眠時無呼吸症候群（OSAS）などの顎口腔機能に関する研究を行っている．

SB研究ではこれまで，簡便でかつ，正確にブラキシズムを診断できる測定方法を確立するため，超小型携帯型筋電計の開発に携わってきた[16]．超小型携帯型筋電計により，これまで困難とされてきた自宅での普段における睡眠環境下測定が可能となり，歯ぎしりの音や歯の咬耗などの臨床所見に委ねられてきたSBの診断が，定量的な評価方法に代わることで，より正確な診断が可能となった．2020年4月には「睡眠時歯科筋電図検査」として，超小型ウェアラブル筋電計によるSB検査が保険収載され[17]，ブラキシズム診断やその後の治療効果の評価が正確かつ簡便となり，SBに対するテーラーメイド治療の実現に向けて大きく貢献したものと考えられる．

一方，日中覚醒時にブラキシズムが多く認められる患者

がいることも忘れてはならない[18]．ウェアラブル筋電計の導入により，日中覚醒時の咀嚼筋筋活動を終日測定することも実現可能となり，客観的にABを評価することが可能となった．しかし，ABにおける課題として，日常生活の中での咀嚼筋活動とブラキシズムによる筋活動を区別することが困難であることが挙げられ，SBとは異なり，明確な診断基準が得られていない．その診断基準を解明するため，当教室では日中ブラキシズムの日間変動や自覚の有無との関連性についての研究等を行っている．今後は，SBとAB共に，より精度の高いブラキシズム診断法の確立を目指し，適正な測定方法や測定回数，測定時の顎顔面運動との関連性についての検証を行っていきたいと考えている．

また，当教室では，OSAS患者に対し，医科からの紹介を受け，無呼吸症状の軽減を目的として睡眠時無呼吸治療用口腔内装置（OA）の製作を行っている．OAは下顎を前方位で固定することにより気道を確保して治療効果が得られるものの，下顎の移動量や固定方法による治療効果への影響に関しては，いまだ検討の余地があると思われる．これまで当教室では，OA製作方法（固定型または分離型）の違いによる治療効果への影響やストレスへの影響[19]，OA装着時の顎運動経路の検証[20]，睡眠時ブラキシズムと睡眠時無呼吸症候群との関連性[21]についての研究を行ってきたが，より効果の高いOAの製作法確立を目指し，適正な下顎前方移動量や咬合挙上量の検証や装置装着時の装着感や顎運動に関する研究を今後も継続する．さらに，ウェアラブル筋電計を活かした，筋電図データを利用したOA治療効果の客観的な評価法の確立やOA装着時の顎位や歯列の変化を筋電図解析の側面から検証することも今後検討する．

今後10～20年で，ブラキシズムとOSASの両者に対して実態解明を追求して患者ごとの病態を診断可能とし，その診断に基づいたテーラーメイド治療を確立したいと考えている．

お わ り に

当教室では今後もご紹介した3研究領域を主軸とし，次世代を担う臨床医・研究者・教育者を育成しながら，バックキャスティング思考で，実臨床に求められる真の研究や医療機器開発を目指していきたい．

参 考 文 献

1） Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. 80: 920-943, 2022.

2） Kuroshima S, Entezami P, McCauley LK, Yamashita J. Early effects of parathyroid hormone on bisphosphonate/steroid-associated compromised osseous wound healing. Osteoporos Int. 25：1141-1150, 2014.

3） Hayano H, Kuroshima S, Sasaki M Tamak S, Inoue M, Ishisaki A, Sawase T. Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. Bone. 135: 115308, 2020.

4） Tamaki S, Kuroshima S, Hayano H, Nakajim K, Kakehashi H, Ishisaki A, Sawase T. Dynamic polarization shifting from M1 to M2 macrophages in reduced osteonecrosis of the jaw-like lesions by cessation of anti-RANKL antibody in mice. Bone. 141: 115560, 2020.

5） Kuroshima S, Nakajima K, Sasaki M, I T, Sumita Y, Asahara T, Asahina I, Sawase T. Systemic administration of quality- and quantity-controlled PBMNCs reduces bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw-like lesions in mice. Stem Cell Res Ther. 10: 209, 2019.

6） Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, Tamaki S, Hayano H, Sawase T. Transplantation of Noncultured Stromal Vascular Fraction Cells of Adipose Tissue Ameliorates Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesions in Mice. J Bone Miner Res. 33: 154-166, 2018.

7） NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Da, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 285: 785-795, 2001.

8） 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. 17: e699-e710, 2015.

9） Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Sasaki M, Yasutake M, Sawase T. Optimally oriented grooves on dental implants improve bone quality around implants under repetitive mechanical loading. Acta Biomater. 48: 433-444, 2017.

10） Kato H, Kuroshima S, Inaba N, Uto Y, Sawase T. Effect on Bone Architecture of Marginal Grooves in Dental Implants Under Occlusal Loaded Conditions in Beagle Dogs. J Oral Implantol. 44: 37-45, 2018.

11） Kanai R, Kuroshima S, Kamo M, Sasaki M, Uto Y, Inaba N, Uchida Y, Hayano H, Tamaki S, Inoue M, Sawase T. Effects of surface sub-micrometer topography following oxalic acid treatment on bone

quantity and quality around dental implants in rabbit tibiae. Int J Implant Dent. 6: 75, 2020.

12）デジタル庁：「デジタル社会の実現に向けた重点計画」（最終更新日：2024年6月21日，2025年5月25日閲覧）. https://www.digital.go.jp/policies/priority-policy-program

13）経済産業省：「産業界のデジタルトランスフォーメーション（DX）」（最終更新日：2025年4月22日, 2025年5月25日閲覧）. https://www.meti.go.jp/policy/it_policy/dx/dx.html

14）経済産業省：「産業技術審議会・研究開発プロジェクト評価報告書（産業科学技術研究開発制度　次世代オーラルデバイスエンジニアリングシステム最終評価報告書）」次世代オーラルデバイスエンジニアリングシステム最終評価報告書概要. https://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/8422823/www.meti.go.jp/report/data/ghyok15j.html

15）大井一浩, 上田康夫, 黒須拓郎, 松下和裕, 小野貢伸, 山口博雄, 高野昌士, 北田秀昭, 榊原典幸, 西川圭吾, 大畑　昇, 井上農夫男, 戸塚靖則：北海道大学病院歯科診療センターにおけるRapid Prototyping Techniqueにより作製した顎顔面模型の臨床応用. 北海道歯学雑誌, 31: 112-120, 2010.

16）Yamaguchi T, Mikami S, Saito M, Okada K, Gotouda A. A newly developed ultraminiature wearable electromyogram system useful for analyses of masseteric activity during the whole day. J. Prosthodont. Res. 62: 110-115, 2018.

17）山口泰彦, 三上紗季, 前田正名, 斎藤未來, 後藤田章人. 睡眠時ブラキシズムに対する睡眠時筋電図検査の保険収載と歯科医療革命. 日補綴会誌, 13：28-33, 2021.

18）山口泰彦, 三上紗季, 渡辺一彦, 佐藤華織. 筋電計による咀嚼筋機能解析. 日本歯科理工学会誌, 34：195-198, 2015.

19）Mizuno M, Yamaguchi T, Yamada K, Saito M, Maeda M, Mikami S. Feeling and mental stress when wearing an oral appliance for obstructive sleep apnea syndrome: Comparison of mono-block type and two-piece type. J JA Occulusion Health. 28: 1-10, 2022.

20）Yamada K, Yamaguchi T, Mizuno M, Saito M, Maeda M, Mikami S. Verification of mandibular movements in the state of wearing an oral appliance for obstructive sleep apnea syndrome. J JA Occulusion Health. 29: 15-23, 2023.

21）Saito M, Yamaguchi T, Mikami S, Watanabe K, Gotouda A, Okada K, Hishikawa R, Shibuya E, Shibuya Y, Lavigne G. Weak association between sleep bruxism and obstructive sleep apnea. A sleep laboratory study. Sleep Breath. 20: 703-709, 2016.