

課題1

カスタムプレートを用いたフルデジタル部分床義歯製作方法の開発

○秋山 洋¹⁾, 金澤 学¹⁾, 岩城麻衣子²⁾, 羽田多麻木¹⁾, 副田弓夏¹⁾, 大竹涼介¹⁾, 村上奈津子³⁾, 高市敦士³⁾, 若林則幸³⁾, 水口俊介¹⁾

¹⁾東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科高齢者歯科学分野, ²⁾東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科総合診療歯科学分野, ³⁾東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科部分床義歯補綴学分野

The new method of manufacturing digital removable partial denture applying the customized plate

Akiyama Y¹⁾, Kanazawa M¹⁾, Iwaki M²⁾, Hada T¹⁾, Soeda Y¹⁾, Otake R¹⁾, Murakami N³⁾, Takaichi A³⁾, Wakabayashi N³⁾, Minakuchi S¹⁾

¹⁾Gerodontology and Oral Rehabilitation, Graduate school of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University, ²⁾General Dentistry, Graduate school of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University, ³⁾Removable Partial Prosthodontics, Graduate school of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University

I. 目的

近年, デジタル技術の進歩によりデジタル部分床義歯の製作方法に関する研究が報告されている。現在のデジタル部分床義歯は, 切削加工や積層造形にて製作した義歯床とメタルクラスプおよび既製人工歯をそれぞれ接着する方法で製作されている。しかし, この方法は人工歯とメタルクラスプの位置精度が悪いことや, 義歯床とメタルクラスプおよび人工歯の接着力が弱く, 度重なる接着により審美性が劣ることが問題として挙げられる。これまでに, 我々はデジタル全部床義歯製作における義歯床と人工歯の接着に対する問題を解決するため, カスタムディスク法¹⁾を考案し, 人工歯の位置精度・物性に問題がないことを報告してきた。そこで, カスタムディスク法を部分床義歯製作にも応用し, メタルクラスプと既製人工歯を埋入したカスタムプレートに患者毎に製作し, 義歯を切削する新たなデジタル部分床義歯製作法を考案した。今回, そのカスタムプレートを用いて, フルデジタル部分床義歯の製作に成功したので報告する。

II. 方法

本研究では, 一歯中間欠損症例に対する部分床義歯を対象とした。初めに, 下顎右側第一大臼歯が欠損した石膏模型を技工用スキャナ(E-3, 3Shape)でスキャンし, STLデータ上でCADソフト(3Shape Dental System, 3Shape)を用いて部分床義歯の設計を行なった。設計は, 両隣在歯にそれぞれエーカークラスプを設置し, それらが補強線と一塊構造となったレジン床部分義歯とした。デザインした義歯データをもとに, CADソフト(Freeform, 3D SYSTEMS)にてレジン床部をデザインし, またクラスプ製作用0.2 mmオフセットしたクラスプデータを作成した。メタルクラスプはTi-6Al-4Vを用いたレーザー積層造形法により製作し, 積層時に付着したサポート構造は全て取り除いた。次に, カスタムプレートを製作するため, ミリングマシン(MD-500, キヤノン電子)に装着可能なレジンプレートのフレームを, CADソフト(One Space Designer, PTC Japan)を用いて義歯床用レジンを必要量填入できるように設計した(図1)。プレート内の人工歯とメタルクラスプの鉤腕を固定するための凹面構

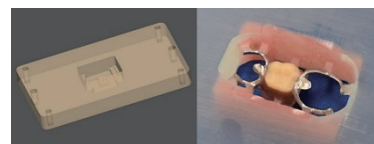
造は, 義歯データを0.2 mmオフセット後, プーリアン演算によりフレームの基底面から人工歯データおよびメタルクラスプデータを削除して作成した。また, それぞれの位置関係を規定するため, 直径5 mmの保持孔をフレームの四隅に設計した。以上のように設計したカスタムプレートのフレームを, 3Dプリンタ(Form3, Formlabs)を用いて製作した。フレームの基底面に人工歯(Veracia SA, 松風)とメタルクラスプを固定後, 義歯床用常温重合レジン(フィットレジン, 松風)を流し込み, 0.2MPaにて加圧重合し, 既製人工歯とメタルクラスプをパッキングしカスタムプレートとした。このプレートをミリングマシンのクランプにネジで固定し, 切削加工した。その後, 義歯に付着したサポートを除去し, 研磨を行い義歯完成とした。

III. 結果と考察

今回, 従来報告のなかったフルデジタルでの部分床義歯の製作に成功した。本法では, 既製人工歯, メタルクラスプおよび義歯床用レジンを一塊として重合したため, それぞれの接着の問題点を解決することができた。さらに, メタルクラスプを0.2 mmオフセットし表面を一層削るようにしたことで, 位置ずれが補償でき, 人工歯とメタルクラスプの位置精度の問題点も解決することができたと考えられる。今後は物性と精度を検証しながら, 様々な形状の部分床義歯に対して最適な製作プロトコルを確立させる予定である。

IV. 文献

- 1) Soeda Y, Kanazawa M, Arakida T, et al. CAD-CAM milled complete dentures with custom disks and prefabricated artificial teeth: A dental technique. J Prosthet Dent. 2020. In press.



図左 CADソフト上での設計 図右 ミリング後の部分床義歯

課題2

歯科用ラボスキャナーを用いたスプリントに生じた摩耗の三次元的評価

○飯泉亜依, 三好敬太, 田中晋平, 高場雅之, 中里友香理, 小原大宜, 馬場一美

昭和大学歯学部歯科補綴学講座

Three-dimensional evaluation of sleep bruxism related splint wear using a dental laboratory scanner

Iizumi A, Miyoshi K, Tanaka S, Takaba M, Nakazato Y, Ohara H, Baba K

Department of Prosthodontics, Showa University School of Dentistry

I. 目的

睡眠時ブラキシズム(Sleep Bruxism: SB)測定ゴールドスタンダードはポリソムノグラフィー(Polysomnography: PSG)記録であるが, コストや技術的な煩雑さの問題から一般歯科臨床で実施することは困難である. ここで, SB管理のために広く用いられるオクルーザル・スプリント(Occlusal Splint: OS)に生じる摩耗の様相がSBの病態を反映している可能性があり, 摩耗状態からSB評価を行うことができれば臨床的な有用性が高いが, 両者の関連を系統立って検討した研究は認められない. 本研究では, OSの咬合面に生じた摩耗を歯科用ラボスキャナーで定量化し, 簡易型睡眠検査装置(Portable PSG)より得られたSB筋活動との関連を検証した.

II. 方法

SBの臨床診断基準ならびに咬筋筋活動を含むPortable PSG記録によるSB確定診断がついた一次性SB患者10名(男性6名, 女性4名, 平均年齢: 29 ± 2.23 歳)を被験者として動員した. 各被験者に変形防止用の金属フレームを付与したミシガン型上顎OSを製作し, 60夜連続で装着させた. 装着開始から15日間を装着順応期間とし, 16日目を基準日としてOS咬合面の三次元形態を歯科用ラボスキャナーでスキャンして形態データとして保存した. 基準日から15, 30, 45日目にも同様にスキャンを行い, 基準日の形態データとの差分が $30 \mu\text{m}$ 以上乖離している領域をカラーマップで可視化し抽出した. 抽出された各領域について, 最大摩耗深度(μm), 摩耗面積(mm^2), 摩耗体積(mm^3)を算出した. SBについては確定診断で行ったPSG記録の咬筋筋活動を指標としてSB episodeを抽出し, 単位時間あたりのSB持続時間(sec/hour)を算出した.

45日目のデータから算出された最大摩耗深度, 摩耗面積, 摩耗体積のそれぞれを目的変数として, SB持続時間, 最大咬筋筋活動量, 被験者の性別, 年齢を説明変数として変数増減法でステップワイズ回帰分析を行った(JMP, SAS Institute Japan, Tokyo, Japan, 有意水準5%).

III. 結果と考察

カラーマップで可視化した摩耗の様相を図1に示す. 摩耗面積ならびに深度が経時的に増大する傾向が視覚的に確認され, 同様の傾向がすべての被験者

で認められた. 回帰分析の結果, 摩耗面積を目的変数とした有意なモデルが構築され, 説明変数としてSB持続時間(X_1), 最大咬筋筋活動量(X_2)が抽出された($y = -159.61 + 3.61 \times X_1 + 0.71 \times X_2$, 決定係数=0.83, 自由度整調済み決定係数=0.78, $p < 0.01$, 図2). 他の目的変数(最大摩耗深度, 摩耗体積)については有意なモデルは構築されなかった.

以上より, OS咬合面の三次元形態を歯科用ラボスキャナーで経時的に測定することにより, OSに生じた摩耗の定性的・定量的な解析が可能となった. また, Portable PSGを用いたSB筋活動との関連性を解析した結果から, 摩耗面積がSBの持続時間ならびに強度を反映している可能性が示唆された.

(発表に際して患者・被験者の同意を得た. 倫理審査委員会名: 学校法人昭和大学臨床研究審査委員会, 承認番号: 20)

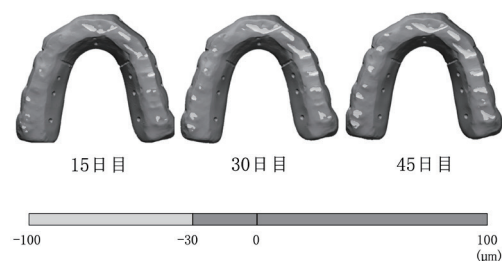


図1: 摩耗の様相を示したカラーマップの代表例

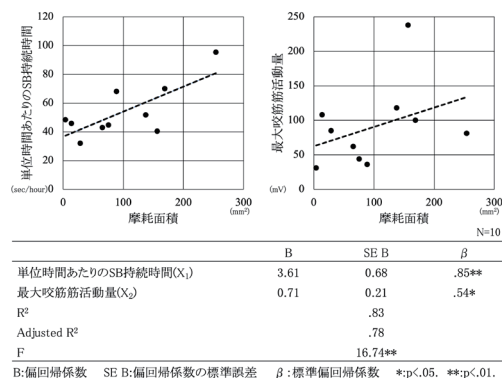


図2: 摩耗面積を目的変数とした回帰分析結果

課題3

歯科補綴学教育におけるデジタル・リモートでのアクティブラーニングの学習効果

○稲用友佳, 笛木賢治, 河野英子, 和田淳一郎, 村上奈津子, 高市敦士, 新井祐貴, 上野剛史, 若林則幸

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科部分床義歯補綴学分野

Effectiveness of a digital full-remote active learning on knowledge acquisition in prosthodontic class

Inamochi Y, Fueki K, Yoshida-kohno E, Wada J, Murakami N, Takaichi A, Arai Y, Ueno T, Wakabayashi N

Department of Removable Partial Prosthodontics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

I. 目的

近年, ラーニング・マネジメント・システム(LMS)を活用した教育のデジタル化が進展している。一方, 反転授業などのアクティブラーニングは, 講義授業よりも学習効果の高い医学教育法として広く普及している¹⁾。しかしながら, 歯学教育で反転授業の学習効果を質の高い研究デザインで検証したエビデンスは不十分である。当分野では2013年度より部分床義歯補綴学にLMSを利用した反転授業を導入し, 2017年度から3年計画で反転授業の学習効果を検証するランダム化比較試験を実施した。2020年度はコロナ禍のため, 完全遠隔で反転授業を実施したが, このような状況での学習効果の報告はない。そこで本研究の目的は, 部分床義歯補綴学の知識導入に関して, ①講義授業と比べた反転授業の学習効果, ②対面式と比べた遠隔授業の学習効果, ③eラーニングの利用度が学習効果に及ぼす影響を明らかにすることとした。

II. 方法

東京医科歯科大学歯学部歯学科4年生を対象とした。2017~2019年度は, 学生を年度層別化で対面講義群(67名)と対面反転群(70名)に無作為に割り付けた。2020年度は全員(58名)が在宅でZoom[®]による遠隔反転授業を行った(遠隔反転群)。授業は全9回(3時間/回)で構成した。反転授業では, LMS(WebClass[®])上のテキスト資料と講義ビデオでeラーニング予習を課し, 授業中は学生によるプレゼンテーションと問題演習を行った。講義授業では, WebClassにてテキスト資料のみを提供し, 予習は課さず, 教員による講義と問題演習を行った。全授業終了1週間後に, チーム基盤型学習(TBL)を実施した。TBLでは最初に知識確認の選択式客観テスト(個人テスト)を行い, グループワーク後に再テスト(グループテスト)を行った。分析はIntention-to-treat解析とし, 各テストスコアとWebClassへのアクセス回数を従属変数として, 一元分散分析とチューキー法による群間比較ならびにマルチレベル分析による多変量解析を行った。有意水準は0.05とした。

III. 結果と考察

個人テストスコアとWebClassアクセス回数の平均値は, 遠隔反転群と対面反転群の方が対面講義群より有意に高かった($p<0.01$)。グループテストスコアの平均値は, 遠隔反転群の方が対面反転群と対面講義群より有意に高かった($p<0.001$)。

マルチレベル分析の結果, 個人テストでは, 実施方法(対面/遠隔)のみを独立変数としたモデル1では遠隔が対面より有意に高かったが, 授業様式(反転/講義)を追加したモデル2では反転授業が講義より有意に高かった($p<0.05$)。WebClassアクセス回数も追加したモデル3ではアクセス回数のみ有意だった($p<0.001$)。グループテストでは, 全モデルで実施方法の遠隔が対面より有意だった($p<0.001$)(図)。

以上の結果から, 部分床義歯補綴学の知識導入に関して, 反転授業は講義よりも学習効果が高く, 教育におけるデジタル(eラーニングと情報通信技術)の活用が学習効果をより高めることが示唆された。

IV. 文献

- 1) Chen F, Lui AM, Martinelli SM. A systematic review of the effectiveness of flipped classrooms in medical education. Med Educ 2017; 51: 585-597.

(発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名: 東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会, 承認番号: D2017-024)

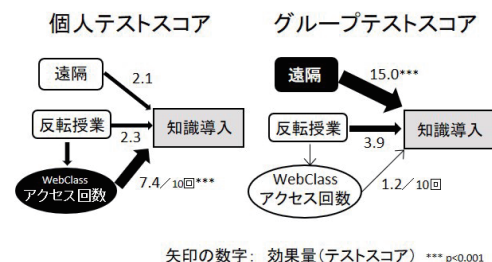


図 マルチレベル分析の結果(モデル3)

課題4

口腔内装置は睡眠時ブラキシズムから部分床義歯の支台歯を守れるか?

パイロットRCT

○内田博文¹⁾, 和田淳一郎¹⁾, 渡邊知恵²⁾, 長山富治¹⁾, 水谷幸嗣³⁾, 若林則幸¹⁾¹⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科部分床義歯補綴学分野, ²⁾昭和大学歯科保存学講座歯科理工学部門, ³⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野
Can oral appliance save removable partial denture abutments from sleep bruxism?

Pilot randomized controlled trial

Uchida H¹⁾, Wada J¹⁾, Watanabe C²⁾, Nagayama T¹⁾, Mizutani K³⁾, Wakabayashi N¹⁾¹⁾Department of Removable Partial Prosthodontics, Graduate School of Dentistry Tokyo Medical and Dental University, ²⁾Department of Conservative Dentistry, Showa University School of Dentistry Division of Biomaterials and Engineering, ³⁾Department of Periodontology, Graduate School of Dentistry Tokyo Medical and Dental University

I. 目的

部分床義歯(RPD)は、特に多数歯欠損患者に対して有効な補綴装置だが、夜間などの非装着時では、回復した咬合支持が失われる。このため、患者が睡眠時ブラキシズム(SB)を有する場合、残存歯への過大なストレスが懸念される。臨床的対応として、夜間のRPD装着やナイトデンチャー(ND)装着が挙げられるが、夜間のRPD装着は歯周組織損傷や誤嚥性肺炎への懸念から推奨されない。一方、ND装着に関連する情報は、数例の症例報告に限られている¹⁾。

本研究は支台歯の動揺度に着目し、SBを有する咬合支持が減少したRPD装着者をOA装着群、非装着群にランダムに割り付け、支台歯の動揺度に対する影響の評価を目的とした。

II. 方法

2019年2月から2020年7月にかけて、東京医科歯科大学歯学部附属病院を受診したRPD装着者のうち、Eichner分類のB2～B4に該当し、SBを有する者を候補者とした。同意を得られた87名に対して、簡易型筋電図BiteStrip®(S.L.P.社)でSBのスクリーニングを行い、SBを有すると判定された28名をランダムに2群(介入群:OA装着, 対照群:OA非装着)に割付けた。RPDの直接支台歯の動揺度を主要アウトカムとして、ペリオテストM(メデジンテックグルデン社)を用いて割付時(ベースライン)、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後に評価した。また、副次アウトカムとして6ヶ月間の支台歯周囲の骨密度変化を評価した。さらに、6ヶ月後にBiteStripによるSBの評価を行なった。被験者ごとに全支台歯のスコアの平均値を算出し統計解析(ITT解析)した。動揺度およびGLの群間比較には共分散分析を用い、ベースラインと各評価日の動揺度の群内比較には線形混合モデルを用いた。BiteStrip値の群間比較にはMann-WhitneyのU検定、ベースラインと6か月後の群内比較にはWilcoxon符号順位検定を用いた。多重比較の際はBonferroni補正を行なった($\alpha=0.05$)。

III. 結果と考察

28名のうち6ヶ月間の評価を完遂できたのは、介入群12名、対照群9名、計21名(女性13名、男性8名、平均年齢 69.2 ± 8.9 歳)であった。

全評価日において動揺度に有意な群間差を認めなかったが、対照群では6ヶ月間で動揺度が有意に増加した($p=0.035$)。また、6ヶ月間の動揺度変化量は、対照群と比較して介入群で小さな値を示す傾向を認めた($d=1.34$) (図)。BiteStrip値はベースラインおよび6ヶ月後とも有意な群間差を認めなかったが、介入群では6ヶ月後に有意な減少を認めた($p=0.007$)。骨密度変化は有意な群間差を認めなかった。以上より、咬合支持が減少したRPD装着者がSBを有している場合、夜間OA装着がSBを抑制し、支台歯の動揺度増加を抑制し、支台歯保護の一助となる可能性が示された。

IV. 文献

- 1) Baba K, Aridome K, Pallegama RW. Management of bruxism-induced complications in removable partial denture wearers using specially designed dentures: a clinical report. Cranio. 2008 Jan;26(1):71-6.

(発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名: 東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会, 承認番号: D2018-040)

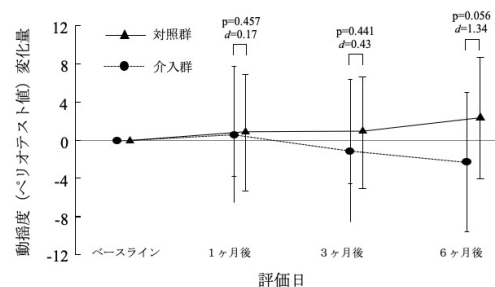


図 ベースラインから各評価日まで動揺度変化量

課題5

カスタムディスク法を用いたデジタル全部床義歯の患者満足度と費用分析

○大竹涼介¹⁾, 金澤 学¹⁾, 岩城麻衣子²⁾, 荒木田俊夫¹⁾, 羽田多麻木¹⁾, 副田弓夏¹⁾, Awutsadaporn Katheng¹⁾, 安藤一夫¹⁾, 水口俊介¹⁾

¹⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 高齢者歯科学分野, ²⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 総合診療歯科学分野

A prospective study of digital complete dentures using customized disc method.

Otake R¹⁾, Kanazawa M¹⁾, Iwaki M²⁾, Arakida T¹⁾, Hada T¹⁾, Soeda Y¹⁾, Katheng A¹⁾, Ando K¹⁾, Minakuchi S¹⁾

¹⁾Gerodontology and Oral Rehabilitation, Graduate School of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University, ²⁾General Dentistry, Graduate school of Medical and Dental Science, Tokyo Medical and Dental University

I. 目的

高い患者満足度を得る全部床義歯を製作するためには、義歯周囲軟組織の挙動を義歯の形態に反映させなければならず、多くの治療回数と煩雑な技工操作を要する。デジタル技術の応用は、義歯製作の煩雑なステップを簡略化し、義歯製作に関わる時間を短縮できる可能性がある。当分野では既製人工歯を埋入した義歯床用レジンディスクを患者毎に製作し、義歯を切削加工する新たなデジタル全部床義歯製作法（以下、カスタムディスク法）を開発した¹⁾。

本研究の目的は、前向き介入研究によりカスタムディスク法の患者満足度と製作に関わる費用を明らかにすることである。

II. 方法

本研究デザインは前向き介入研究とした。参加者は東京医科歯科大学歯学部附属病院義歯外来を受診した上下顎全部床義歯の製作を希望する上下顎無歯顎患者20名（男性12名、女性8名）とした。初回の来院時に口腔内スキャナ（TRIOS3, 3Shape）を用いて概形印象採得、簡易咬合採得を行なった。採得したデータからCADソフト（3Shape Dental System, 3Shape / Freeform, 3D SYSTEMS）を用いて試適用義歯をデザインし、3Dプリンタ（Form3, formlabs）にて造形した。2回目の来院時に試適用義歯を用いて精密印象採得・咬合採得・前歯部試適用を行なった。採得した印象体を3次元スキャナ（E-3, 3Shape）によってスキャンし、CADソフト（3Shape Dental System, 3Shape）を用いて人工歯排列・研磨面形成を行なった後、CADソフト（Freeform, 3D SYSTEMS）でカスタムディスク用のフレームをデザインし、3Dプリンタ（Form3, formlabs）にて造形した。製作したフレームにシアノアクリレート系接着剤（アロンアルファ歯科技工用、東亜合成株式会社）を用いて人工歯を固定し、常温重合型レジン（フィットレジン、松風）を流し込み、カスタムディスクを完成させた。完成したカスタムディスクは、ミリングマシン（DWX-51D, DGSHAPE）を用いて切削加工し、研磨を行った。3回目の来院時に完成義歯を通法に従い装着した。義歯装着後は調整を行い、疼痛なく使用できることを確認した。患者満足度は100mmVASを用いて、患者満足度は初回来院時と義歯調整終了後1ヶ月後に測定した。また、初回の来院

から義歯調整終了までの各行程に歯科医師、及び歯科技工士が費やした時間と材料の使用量を記録した。費用は、人件費と材料費を含む直接費用のみを算出した。人件費は記録した時間と歯科医師あるいは歯科技工士の平均時給（令和2年度賃金構造基本統計調査、厚生労働省）を用いて算出し、材料費は使用した材料の量と購入価格を用いて算出した。統計解析は、介入前と介入後の患者満足度をMann-Whitney U 検定を用いて、人件費と材料費をWilcoxonの符号順位検定を用いて、それぞれ2群間を比較した（有意水準5%）。

III. 結果と考察

介入後の患者満足度は84（中央値、四分位範囲19）であり、介入前の患者満足度の46.5（中央値、四分位範囲78）より有意に上昇した。カスタムディスク法全部床義歯の製作に関わる人件費、材料費、および総費用の中央値は、それぞれ25199円、14206円、および39594円であった。人件費は材料費に比べ有意に低かった。この総費用は当分野で行った先行研究²⁾により明らかになった従来法の全部床義歯製作に関わる費用よりも低かった。デジタル用材料は今後改善・改良が進むことで安価になる可能性があり、材料費はさらに減少する可能性がある。

以上より、この限られた条件下では、カスタムディスク法による全部床義歯は患者満足度を有意に改善し、また従来法よりも低いコストで製作できる可能性が示唆された。

IV. 文献

- 1) Soeda Y, Kanazawa M, Arakida T, et al. CAD-CAM milled complete dentures with custom disks and prefabricated artificial teeth: A dental technique. J Prosthet Dent. 2020; in press.
- 2) Miyayasu A, Kanazawa M, Jo A, et al. Cost-effectiveness analysis of two impression methods for the fabrication of mandibular complete dentures. J Dent. 2018; 68: 98-103.

（発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名：東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会、承認番号：D2017-016）

課題6

オクルーザルスプリントを用いた振動フィードバック刺激の睡眠時ブラキシズム抑制効果

○小原大宜¹⁾, 高場雅之¹⁾, 安部友佳¹⁾, 中里友香理¹⁾, 青木理紗¹⁾, 吉田裕哉¹⁾, 菅沼岳史²⁾, 馬場一美¹⁾

¹⁾昭和大学歯学部歯科補綴学講座, ²⁾昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座 顎関節症治療部門

Effect of a vibratory biofeedback stimulation by occlusal splint on sleep bruxism

Ohara H¹⁾, Takaba M¹⁾, Abe Y¹⁾, Nakazato Y¹⁾, Aoki R¹⁾, Yoshida Y¹⁾, Suganuma T²⁾, Baba K¹⁾

¹⁾Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Showa University, ²⁾Department of Special Needs Dentistry, Division of Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain, School of Dentistry, Showa University

I. 目的

補綴歯科治療の良好な予後を担保するためには、睡眠時ブラキシズム(SB)の適切な診断と管理が必須である。SB患者に適応されるオクルーザルスプリント(OS)は短期的にはSBを抑制するが、2週間程度の継続使用により順応が生じるとその抑制効果は消失する。しかし、SBにより生じる力から歯・補綴装置を保護する目的で広く用いられている。我々は振動フィードバック刺激のSB抑制効果に着目し、OSを介して振動刺激を歯列にフィードバックするSB抑制装置(振動刺激スプリント)を開発し、短期的SB抑制効果を報告したが¹⁾、本装置の中長期的なSB抑制効果については不明である。そこで、本研究では本装置の継続使用によるSB抑制効果と睡眠構造への影響を評価した。

II. 方法

簡易型睡眠検査装置(Sleep Profiler™, Advanced Brain Monitoring Ltd., USA)による家庭環境でのPolysomnography(PSG)記録により確定診断のついたSB患者11名(男性7名, 女性4名, 平均27.4±2.8歳)を被験者とした。振動刺激スプリントは上顎スプリント内に包埋した圧電フィルムで咬合圧によるひずみを検知し、スプリント前方部の振動装置が駆動する。45夜に渡る全研究期間中、被験者は毎夜、振動刺激スプリントを装着したが、最初の2週間(1~15夜)は振動刺激OFFとし、スプリントへの順応期間とした。その後4週間連続で(16~43夜)振動刺激を与え、44, 45夜は振動刺激OFFとした(図1)。PSG記録は、1-2夜, 14-15, 16-17, 42-43, 44-45夜に実施し、それぞれ2夜目の記録を解析対象とした。PSG記録の咬筋筋活動記録を指標としてSB episodeをスコアリングし、単位時間あたりのSB episodeの回数(回/時)と持続時間(秒/時)を算出した。加えて、総睡眠時間、睡眠効率、睡眠潜時、微小覚醒指数、覚醒反応指数および各睡眠ステージの割合を算出した。振動刺激の影響を評価するため、15, 17, 43, 45夜目の測定夜間でSB変数、睡眠変数についてFriedman検定により比較検討した(post-hoc test: Bonferroni法, 有意水準5%)。

III. 結果と考察

ドロップアウトの1名を除外した10名のデータにおいて、2週間のスプリント順応期間後における振動刺激

のSB変数への影響は、振動刺激OFFの15夜と比較し、振動刺激を付与した17夜においていずれの変数も有意に減少した。この抑制効果は振動刺激を4週間継続した43夜でも維持されたが、振動刺激OFFとした45夜で有意に増加した(図2)。また、いずれの睡眠変数も4夜間で有意差を認めなかった。以上より、本振動刺激スプリントは、睡眠構造に影響を与えることなく、SBを継続的に抑制可能であることが示唆された。今後、慢性SB患者を対象とし、臨床徴候への影響も含め、より長期的な検討を行う予定である。

IV. 文献

- 1) Nakamura H, Takaba M, Abe Y et al. Effects of a contingent vibratory stimulus delivered by an intra-oral device on sleep bruxism: a pilot study. Sleep Breath 2019; 23: 363-372.

(発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名: 学校法人昭和大学臨床研究審査委員会, 承認番号: 20)

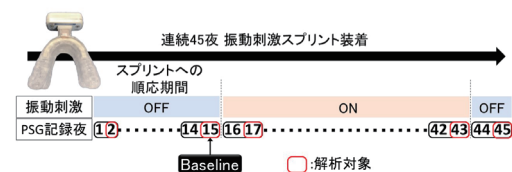


図1.測定プロトコール

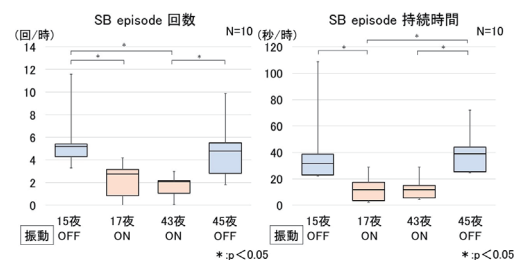


図2.振動刺激による各SB変数の変化

課題7

薬剤関連顎骨壊死様モデルマウスにおけるE-rhBMP-2の治療効果の検討

○三海晃弘^{1,2)}, 大野充昭²⁾, 土佐郁恵¹⁾, 納所秋二^{1,2)}, 大野 彩³⁾, 縄稚久美子¹⁾,
田仲由希恵^{1,2)}, 大橋俊孝²⁾, 窪木拓男¹⁾

¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科インプラント再生補綴学分野, ²⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子医化学分野, ³⁾岡山大学病院新医療研究開発センター

Effect of E-rhBMP-2 Local Delivery in a MRONJ-Like Mouse model

Mikai A^{1,2)}, Ono M²⁾, Tosa I¹⁾, Nosho S^{1,2)}, Ono A³⁾, Nawachi K¹⁾, Tanaka Y^{1,2)}, Ohashi T²⁾, Kuboki T¹⁾

¹⁾Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ²⁾Department of Molecular Biology and Biochemistry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ³⁾Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital

I. 目的

薬剤関連顎骨壊死 (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MRONJ)は, 骨吸収抑制薬投与患者への侵襲的歯科治療が原因となり発症する疾患として広く知られている。しかし, 発症メカニズムは不明な点が多く, 有効な治療法は確立されていない。一方, 強力な骨形成能を有する大腸菌発現系由来Bone morphogenetic protein-2 (E-rhBMP-2)が開発され, 本邦においてもヒトにおける臨床応用が目前となってきた。そこで, 本研究では, MRONJ様モデルマウスを用いて, 骨壊死抑制と抜歯窩再生におけるE-rhBMP-2の有効性について検討した。

II. 方法

Kuroshimaら¹⁾の方法に従い, Zoledronic Acid Hydrate (ZA)とCyclophosphamide (CY)を3週間投与(2回/週)したマウスの上顎第一臼歯を抜歯し, MRONJ様モデルマウスを作製した。E-rhBMP-2の骨壊死抑制効果と抜歯窩再生効果を検討するため, 抜歯と同時にE-rhBMP-2(株式会社 オステオファーマ, 日本)と β -Tricalcium phosphate (β -TCP, HOYA Technosurgical株式会社, 日本)の複合体(BMP-2複合体)を抜歯窩に移植し, その後もZA/CY投与を継続したモデル(骨壊死抑制モデル), さらに抜歯2週間後にZA/CY投与を中止し, 抜歯窩を搔爬した後, BMP-2複合体を移植したモデル(骨壊死治療モデル)を作製した。両モデルともにBMP-2複合体の移植4週間後に組織を回収し, 組織学的に抜歯窩新生骨形成面積率を評価した。骨壊死の指標として, 抜歯窩新生骨および抜歯窩周囲骨内の中空骨小腔数の割合を計測した。さらに, 壊死治療モデルでは骨芽細胞マーカーのオステオポンチン, 血管内皮細胞マーカーのエンドムチンの免疫組織化学染色, 破骨細胞マーカーである酒石酸耐性酸性ホスファターゼ(TRAP)の染色を行った。また, それぞれのモデルマウス抜歯窩に何も移植しない群を対照群とした。

III. 結果と考察

骨壊死抑制モデルでは, 対照群の抜歯窩は疎な組織で満たされ, 新生骨形成面積率は $10.3 \pm 7.9\%$ であった。一方, BMP-2群の抜歯窩は結合組織に富

だ組織で満たされ, 抜歯窩新生骨形成面積率は $32.5 \pm 17.2\%$ であり, 対照群と比較し有意に増加していた($p < 0.001$)。また, BMP-2群の抜歯窩新生骨($p < 0.01$)および抜歯窩周囲骨の骨小腔中空数($p < 0.01$)は対照群と比較し有意に低かった。

骨壊死治療モデルでは, BMP-2群の抜歯窩新生骨形成面積率は $76.5 \pm 11.5\%$ であり, 対照群の $25.2 \pm 9.7\%$ と比較して有意に高かった($p < 0.001$)。また, 抜歯窩新生骨($p < 0.001$)および抜歯窩周囲骨($p < 0.001$)の骨小腔中空数はBMP-2複合体移植により有意に減少した。さらに抜歯窩創傷治癒に必要な血管新生が促され, 骨のリモデリングに必須なオステオポンチン陽性の骨芽細胞とTRAP陽性の破骨細胞が多数観察された。

以上の結果より, 抜歯窩へのBMP-2複合体の移植は, MRONJの骨壊死抑制や抜歯窩再生における有効な治療法となりうる可能性が示唆された。

IV. 文献

- 1) Kuroshima S, Sasaki M, Nakajima K, et al. Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions is increased in a chemotherapeutic dose-dependent manner in mice. Bone 2018; 112: 177-186.

(倫理審査委員会名: 岡山大学動物実験委員会, 承認番号: OKU-2019254, OKU-2020380)

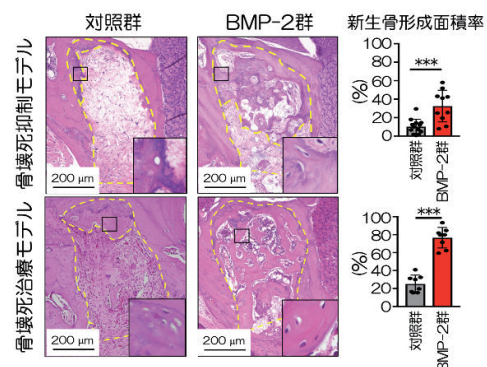


図 MRONJ様モデルマウス抜歯窩

課題8

iPS細胞スフェロイドサイズに着目した新規骨再生技術の開発

○ 異 秀人¹⁾, 盛林昭仁¹⁾, 萱島浩輝¹⁾, 石垣尚一¹⁾, 江草 宏^{1,2)}, 矢谷博文¹⁾¹⁾大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座クラウンブリッジ補綴学分野, ²⁾東北大学大学院歯学研究科分子・再生歯科補綴学分野

Development of a bone regeneration technology focusing on iPS cell spheroids size

Tatsumi H¹⁾, Moribayashi A¹⁾, Kayashima H¹⁾, Ishigaki S¹⁾, Egusa H^{1,2)}, Yatani H¹⁾¹⁾Department of Fixed Prosthodontics, Osaka University Graduate School of Dentistry, ²⁾Division of Molecular and Regenerative Prosthodontics, Tohoku University Graduate School of Dentistry

I. 目的

補綴歯科治療において、失われた歯槽骨を効率的に再生する技術の開発は重要であり、その方法の一つとしてiPS細胞の応用が注目されている。近年、iPS細胞の三次元培養に微細空間マイクロウェルプレートを用いることで均一なサイズの細胞塊(スフェロイド)を作製し、効率的に骨芽細胞塊を得る技術が示された¹⁾。しかしながら、iPS細胞に微細空間を利用して得られる骨芽前駆細胞スフェロイドの特徴について詳細を検討した報告はない。本研究の目的は、iPS細胞に微細空間マイクロウェルプレートを用いることで骨芽前駆細胞スフェロイドのサイズを制御し、その構造および得られる骨芽前駆細胞の骨芽細胞への分化能を明らかにすることである。

II. 方法

実験にはマウスiPS細胞を用いた。異なる規格の微細空間マイクロウェルプレート(直径100, 400, 700 μm : Elplasia[®], Corning)を用い、播種細胞数をスフェロイドあたり30個(CS)あるいは10,000個(CS2)に設定し、胚葉体形成から中胚葉系細胞への分化誘導を経ることで、計4群の骨芽前駆細胞スフェロイド(100 μm -CS, 400 μm -CS, 700 μm -CS, 700 μm -CS2)を作製した。直径を計測し、内部構造をH-E染色, live and dead染色, TUNEL染色およびTEM観察で評価した。また、中胚葉(Mox1, Sox9)および骨芽細胞(Runx2, Osteocalcin)関連遺伝子の発現をリアルタイムRT-PCR法で解析した。100 μm -CSと700 μm -CS2について酵素処理し、分散した骨芽前駆細胞にして新たなプレートに播種し、骨芽細胞に分化誘導した。骨芽細胞関連遺伝子の発現をRT-PCR法で解析し、細胞外基質の石灰化をAlizarin Red染色で評価した。また、100 μm -CSと700 μm -CS2に含まれるタンパク質について、液体クロマトグラフィー質量分析およびELISAで解析した。統計解析にはTukey検定またはt検定を用いた。

III. 結果と考察

微細空間が大きいほど、また播種細胞数が多いほど大きな骨芽前駆細胞スフェロイドを形成した。最も大きなサイズを示した700 μm -CS2の内部にはアポ

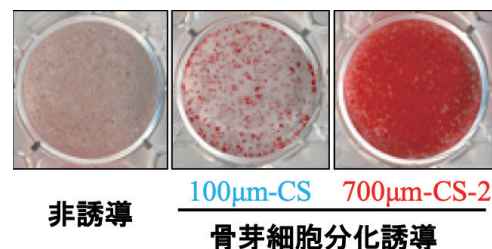
トーシスによる細胞溶解像を認めた。RT-PCR解析の結果、700 μm -CS2群は他群と比較して中胚葉および骨芽細胞関連遺伝子を有意に高発現していた($P<0.001$)。分散培養後には、700 μm -CS2は100 μm -CSと比較して死細胞の割合、骨芽細胞関連遺伝子の発現および細胞外基質の石灰化について有意に高い値を示した($P<0.001$)。質量分析およびELISAの結果、700 μm -CS2は100 μm -CSと比較してSerpin h1, LamininおよびCol4A1タンパク質を有意に高発現していた($P<0.001$)。

以上の結果より、微細空間マイクロウェルを用いることでiPS細胞からサイズおよび骨芽細胞への分化能を制御したスフェロイドの作製が可能であることが示された。大きな骨芽前駆細胞スフェロイドは内部に細胞死を生じるが、この過程で産生されるSerpin h1, Laminin, Col4A1等の因子がその後の骨芽細胞への分化促進に関与している可能性が示唆された。本研究成果は、iPS細胞のスフェロイド技術を基盤とした効率的な骨増生術に繋がることが期待される。

IV. 文献

- 1) 1) Limraksasin P. Size-optimized micro-space culture facilitates differentiation of mouse induced pluripotent stem cells into osteoid-rich bone constructs. Stem Cells Int, 7082679, 2020.

(倫理審査委員会名: 遺伝子組換え実験安全委員会, 承認番号: (遺)4316)



特定サイズのスフェロイド(700 μm -CS2)が示す高い石灰化能

課題9

顎骨骨髓由来間質細胞の骨形成能判定のためのマーカー探索

○駒走尚大¹⁾, 末廣史雄²⁾, 益崎与泰¹⁾, 西村正宏¹⁾¹⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔顎顔面補綴学分野, ²⁾鹿児島大学病院 義歯補綴科

Exploration of in vivo bone formation marker of maxillary/mandibular bone marrow stromal cells

Komabashiri N¹⁾, Suehiro F²⁾, Masuzaki T¹⁾, Nishimura M¹⁾¹⁾Department of Oral and Maxillofacial Prosthodontics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, ²⁾Denture Prosthodontics Restoration, Kagoshima University Hospital

I. 目的

顎骨骨髓は歯科医師にとって比較的容易に採取可能なことから、歯科領域における骨再生医療の有用な細胞供給源となる。しかし、採取した顎骨骨髓由来間質細胞(MBMSC)の骨分化能や骨形成能は個体差が大きい。MBMSCによる骨再生治療を成功させるには、移植前に細胞の生体内での骨形成能を把握しておくことが重要である。本研究は、MBMSCが細胞外に分泌する分子を指標とした骨形成能判定のためのマーカー探索を目的とした。

II. 方法

ヒトから採取したMBMSCを用い、細胞増殖能試験、細胞表面抗原解析、*in vitro*での骨分化能および*in vivo*での骨形成能の検討を行った(倫理委員会承認番号:170263疫-改2, 動物実験倫理委員会承認番号:第D20013号)。また、未分化MBMSCの培養上清中の分子を抗体アレイにより網羅的に解析した。候補分子についてはELISAにて分泌量を定量した。候補分子のMBMSC、血管内皮細胞、線維芽細胞への影響を調べるため、*in vitro*骨分化能の検討、細胞増殖能試験、遊走能試験を行った。また、MBMSC移植による*in vivo*での組織の線維化および血管新生数を調べるため、マッソントリクローム染色とCD31免疫染色を行った。

III. 結果と考察

MBMSCの細胞表面抗原発現に個体差はほとんどないが、*in vitro*での増殖能、骨分化能および*in vivo*での骨形成能は個体間での差が大きく、*in vitro*での骨分化能と*in vivo*での骨形成能は必ずしも一致しなかった。抗体アレイで選定された候補分子の培養上清中への分泌量と*in vivo*での骨形成能に相関を示す分子を探索したところ、Chitinase-3-like protein 1 (CHI3-L1)分泌が多いMBMSCは*in vivo*での骨形成能が低かった(図1, 2)。CHI3-L1の培地への添加は、MBMSCでは増殖能、骨分化能に影響をおよぼさなかったが、血管内皮細胞では遊走能を、線維芽細胞では増殖能と遊走能を有意に促進した。また、CHI3-L1の分泌量が多いMBMSC移植群は、母床骨

近くまで線維化がみられ、血管新生数も多くなる傾向がみられた。

MBMSCの*in vitro*での骨分化能と*in vivo*での骨形成能の結果は必ずしも一致しないことが明らかとなった。また、CHI3-L1を多く分泌するMBMSCは局所での線維芽細胞の増殖および遊走を促進することで組織の骨形成よりも線維化を誘導すると思われる。本研究の結果からCHI3-L1がMBMSCの*in vivo*での骨形成能のネガティブマーカーとして利用できることが示唆された。

(発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名:鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会, 承認番号:170263疫-改2)

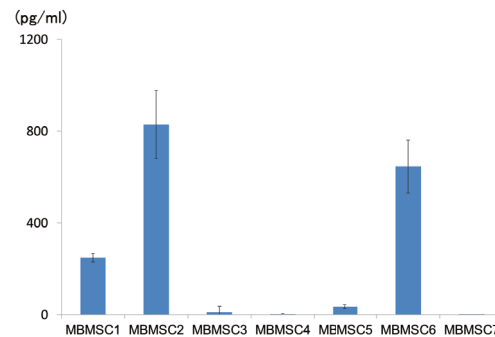


図1 培養上清中へのCHI3-L1分泌量

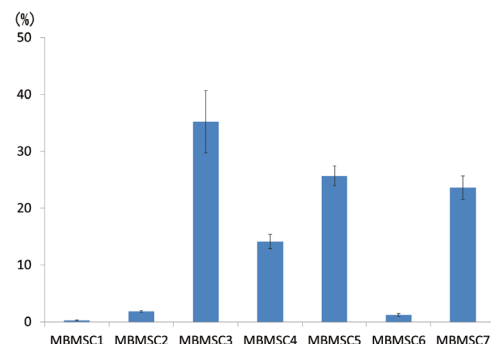


図2 組織全体に対する新生骨の割合