

荷重がインプラント周囲の骨質に与える影響を科学する

黒嶋伸一郎^a，中野貴由^b，澤瀬 隆^c

Scientific understanding of load effects on bone quality around dental implants

Shinichiro Kuroshima, DDS, PhD^a, Takayoshi Nakano, PhD^b and Takashi Sawase, DDS, PhD^c

抄 録

本依頼論文は、研究から得られた科学的情報に基づいて、骨質の概念と力に対する骨組織の応答性を正しく理解することであり、著者らが行ってきた骨質に関する一連の基礎的研究と非臨床試験について検討した。その結果、動物種（部位特異性はある）によらず、インプラントに荷重を付与すると、オッセオインテグレーション、骨量、骨密度、骨質が大きく変化した。また、骨質を変化（向上）させるデンタルインプラントの存在が確認できた。したがって、骨質は骨密度とは独立した概念で、同義でもなく類似もしておらず、荷重環境下ではインプラントデザインによりインプラント周囲の骨質が大きく変化することがわかった。

キーワード

デンタルインプラント、骨質、組織配向性、荷重

ABSTRACT

This invited review aimed to understand bone quality and bone response to mechanical stimuli based on scientific information from research. Our previous research using several types of animals were selected in this review. Repetitive mechanical loads via the implant significantly changed degree of osseointegration, bone volume, bone mineral density and bone quality around the implant. The specific design controlling bone quality was identified under mechanical loaded-conditions. Bone quality is completely different from bone mineral density. The specific neck design significantly changes bone quality around the implant under mechanical loaded-conditions.

Key words:

Dental implant, Bone quality, Tissue preferential alignment, Mechanical load

I. 緒 言

デンタルインプラント治療は歯や歯列の欠損を補い、咀嚼障害や審美障害を回復できる予知性の高い補綴歯科治療術式の一つである。単独歯欠損に対するイ

ンプラント治療の 5 年と 10 年のインプラント残存率はそれぞれ 97.3% と 95.2% で、上部構造の残存率はそれぞれ 96.3% と 89.4% であること¹⁾が、また、複数歯欠損をブリッジで治療した際のインプラント治療に対する 5 年と 10 年のインプラント残存率はそれぞれ 97.2% と 93.1% で、上部構造（陶材焼付冠）の残

^a 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

^b 大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻材料機能化プロセス工学講座生体材料科学領域

^c 長崎大学生命医科学域（歯学系）口腔インプラント学分野

^a Department of Fixed and Regenerative Prosthodontics, Division of Oral Functional Science, Faculty of Dental Medicine, Hokkaido University

^b Biomaterials & Structural Materials Design Area, Course of Materials Science & Engineering, Division of Materials & Manufacturing Science, Graduate School of Engineering, The University of Osaka

^c Department of Applied Prosthodontics, Institute of Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

表 1 骨の状態を示す Lekholm & Zarb の分類とインプラント治療成績との関連性

Type	Lekholm & Zarb の分類	インプラント残存率	辺縁骨吸収
I	均一な緻密骨	100%	0.138 mm/year
II	高密度な海綿骨周囲に厚い緻密骨	98.18%	0.112 mm/year
III	高密度な海綿骨周囲に薄い緻密骨	96.83%	0.086 mm/year
IV	疎な海綿骨周囲に薄い緻密骨	92.25%	0.047 mm/year

存率はそれぞれ 96.4% と 93.9% であることが報告されており²⁾、治療成績が良好な補綴歯科治療術式である。デンタルインプラントは、咀嚼・嚥下時における機能的荷重やブラキシズム・歯列接触癖といった非機能的荷重を恒常的に受けながら機能しているが、近年では、世界中でインプラント治療を希望する高齢患者が増加して³⁾、さらに高齢患者の多くは全身疾患やそれに伴う薬物療法を受けている^{4, 5)}。

一方、米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) は 2000 年に骨質に関する概念を提唱した⁶⁾が、歯科医師には骨質の概念を正確に理解・把握することが難しい。また、インプラント周囲の骨質が非荷重・荷重環境下でどのような動態を示しているかは全くの不明であり、ましてや、骨吸収抑制薬使用患者やインプラント周囲炎に罹患した患者におけるインプラント周囲の骨質動態も未解明である。

本論文では、骨質に対して正しい理解をすることともに、さまざまな環境におけるインプラント周囲の骨質動態について理解を深める機会をご提供できればと思う。

II. 骨密度と骨質

NIH は 2000 年に、「骨粗鬆症の予防、診断、治療」と題して合同声明を発表し、その中で骨粗鬆症に関する骨強度に言及している。合同声明によれば、骨強度とは骨密度と骨質から構成されており、骨密度は単位面積 (体積) 当たりに含まれるミネラル量 (g) と表される一方で、骨質は、骨構造、骨代謝回転、微小骨折といった損傷の蓄積、ならびに石灰化に関連しているとされ、骨密度とは完全に独立した概念となっている。臨床的な顎骨の可視化はエックス線撮影で行われるが、エックス線が透過された部分は黒色で、吸収された部分は白色で表されることになり、高密度な組織ほどエックス線が吸収されるのが撮影原理である。したがって、顎骨にエックス線を照射されて得られた像は骨質ではなく骨の密度を表していることが理解でき

る。

一方、1985 年に Lekholm と Zarb が、皮質骨と海綿骨の状態に基づいて骨を 4 種類 (タイプ I ~ IV) に分類し⁷⁾、多くの臨床医・研究者がこの分類に基づいてインプラント治療や基礎的・臨床的研究を行っているが、これは骨密度に基づいた分類のように思われる。そして、この分類が骨密度で定義されていることを認識している臨床医や研究者によれば、骨密度は長期経過したインプラントの残存率や辺縁骨吸収と関連性を持つことが明らかとなっている (表 1)^{8, 9)}。しかし、インプラント治療やインプラントに関する研究では、骨密度と骨質が同義として、または、混同して使用されていることが散見されるため、インプラント周囲の骨質がどのようなになっているかは、約 10 年前はほとんど不明であった。

III. 力 と 骨

骨は力に応答性を示す。身近な例として、スポーツ選手では利き腕 (足) における特定な部位の骨が有意に太い・長い、または骨密度が有意に高くなり^{10, 11)}、宇宙飛行士では宇宙滞在時に破骨細胞活性が急上昇して骨密度が著しく減少する^{12, 13)}。このような現象は、Wolff の法則¹⁴⁾と Frost のメカノスタット理論¹⁵⁾として 1980 年代から提唱されていたものの、科学的に裏付ける根拠は乏しかった。しかし近年、骨が力に応答することは骨構造、細胞反応、分子・遺伝子レベルで次々と明らかにされており、その中でも骨細胞がメカノセンサーとして極めて重要な役割を果たし、荷重応答性に種々のシグナル伝達を発動して骨芽細胞や破骨細胞を中心とした多くの細胞を制御することにより、荷重応答性の骨量と骨密度の増大・減少に関与することが証明されている¹⁶⁾。一方、荷重が四肢骨の骨質に与える影響に関しては、共同研究者である中野らが先駆的に研究を展開しており、骨質には生体アパタイト結晶 c 軸とコラーゲンの複合体 (BAp/Col 複合体) が部位特異的に優先配向方向を荷重応答性に変化させ

ることを突き止めている¹⁷⁾。しかしながら、荷重がインプラント周囲の骨質にどのような影響を与えるかは全くわかっていなかった。

IV. 荷重はインプラント周囲の骨質をどう変化させるのか¹⁸⁻²¹⁾

オッセオインテグレーション達成のための必要条件として、インプラントの材質、インプラントのデザイン、インプラントの表面性状、埋入部位の骨量と骨質、外科手技、ならびに荷重条件の6つがAlbrektssonらより1981年に提唱されている(表2)²²⁾。そこで我々の研究グループでは、荷重・非荷重に関わらず、インプラント周囲の骨質動態を解明するために、インプラントのデザイン、埋入部位の骨量と骨質、ならびに荷重条件の3つに着目し、動物や細胞を用いて基礎的研究を開始した。

1. 日本白色種家兎を用いた荷重と骨質に関する動物実験^{18, 19)}

はじめに、雌性日本白色種家兎の両側脛骨近位端にチタン合金インプラント(陽極酸化Ti-6Al-4V合金)(3.7×6.0 mm, 京セラ)とその両側に荷重装置固定

用ネジを埋入して12週間後、規則的な繰り返し荷重(以後、繰り返し荷重と呼ぶ)(50 N, 3 Hz, 1,800回/2回/週)を8週間継続して屠殺後にサンプルを採取し、骨量と骨密度に加え、インプラント研究ではそれまで行われていなかった骨質解析を行った。なお、この研究では、骨細胞の分布とBAP/Col複合体の優先配向方向・程度に基づいて骨質を評価した。その結果、繰り返し荷重は脛骨に埋入されたインプラント周囲のオッセオインテグレーションと骨量(海綿骨と皮質骨の両方)を有意に増大させ、骨密度も有意に増大させていた。一方、繰り返し荷重はインプラント周囲骨の骨細胞数を有意に増大させ、インプラントネック部ではBAP/Col複合体の優先配向方向を荷重抵抗性に有意に変化させることが明らかとなった¹⁸⁾。なお、荷重の大きさは骨を $1,661 \pm 123.65 \mu\epsilon$ 歪ませることを予備実験で確認しており、メカノスタット理論では骨量が増大するとされている¹⁵⁾。また、メカノセンサーである骨細胞に着目して走査型電子顕微鏡でインプラント周囲骨を観察すると、インプラントネック部において、繰り返し荷重は骨細胞の樹状突起数を有意に増大させ、骨細胞の形態を有意に変化させることも明らかとなった(図1)¹⁹⁾。さらに骨細胞様細胞を用いて細胞実験を行って追加調査した結果、繰

表2 オッセオインテグレーション達成のために必要な要件

オッセオインテグレーション達成のための必要条件		
1	Implant material	インプラントの材質
2	Implant design	インプラントのデザイン
3	Implant finish	インプラントの表面性状
4	Status of the bone	埋入部位の骨量と骨質
5	Surgical technique	外科手技
6	loading conditions	インプラントの荷重条件

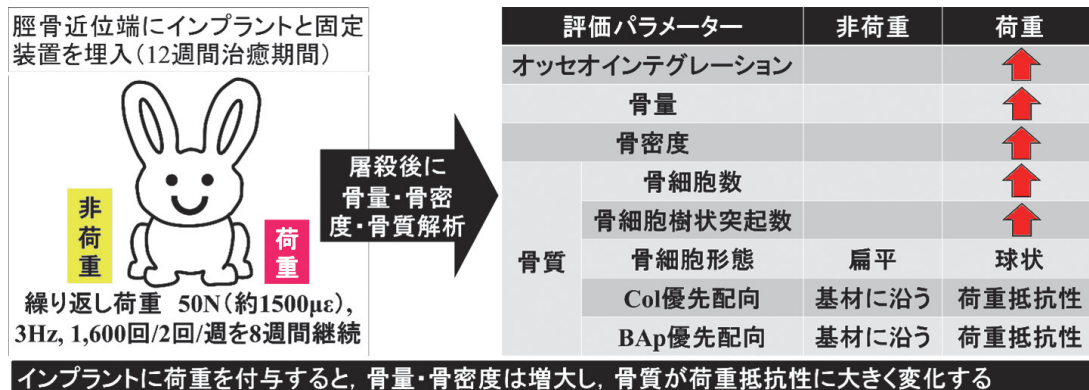


図1 規則的の繰り返し荷重が家兎脛骨に埋入されたインプラント周囲骨に与える影響

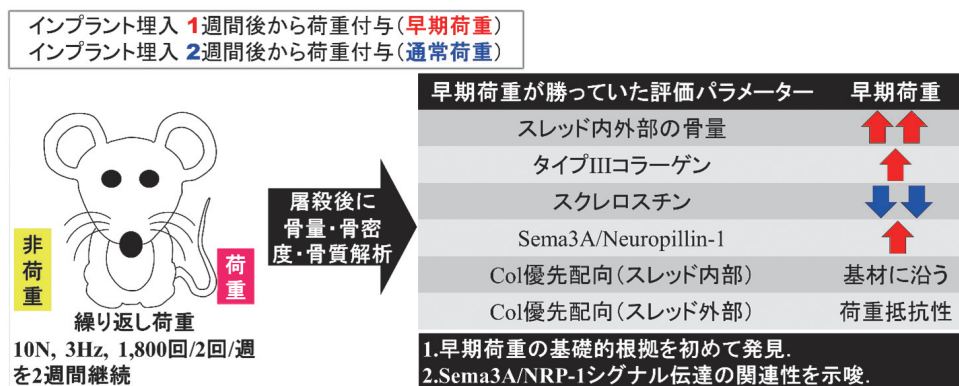


図 2 規則的繰り返し荷重がラット上顎骨に埋入されたインプラント周囲骨に与える影響

り返しの引っ張り荷重は、骨細胞様細胞の形態を変化させるとともに、アポトーシス関連遺伝子を変化させて抗アポトーシス作用を誘導するとともに、オートファジー関連遺伝子である *LC3b* と *atg7* の相対発現量を有意に増大させることがわかった (図 1)²⁰⁾。

2. ラットを用いた荷重と骨質に関する動物実験^{21,23)}

このように、荷重はインプラント周囲の骨質を大きく変動させ、メカノセンサーである骨細胞の細胞動態を大きく変化させていたが、荷重応答性の骨質変化に関与する細胞や分子・遺伝子への更なる詳細な検討のために、動物を小型化して実験を開始した²¹⁾。雌性 Wistar rat の両側上顎第一臼歯を抜歯して治癒した部位にラット用インプラントを埋入した。その 3 週間後から規則的な繰り返し荷重 (10 N, 3 Hz, 1,800 回/2 回/週) を 5 週間付与して屠殺した。サンプルを採取して各種定量解析により骨質を詳細に解析した。その結果、動物種は異なるものの、顎骨では長管骨と異なり、規則的な繰り返し荷重はインプラント周囲の骨量を変化させなかった。このことは、臨床医にとって驚くべきものではなく日常的に経験していることであるが、近年の基礎研究によれば、骨芽細胞前駆細胞、骨芽細胞ならびに破骨細胞といった骨形成や骨吸収に大きく関与する細胞群の特徴が長管骨と顎骨の間で全く異なっていることが証明されており²⁴⁻²⁶⁾、このことは、我々の基礎的研究や日常臨床におけるインプラント周囲で起こる現象を裏付けていると考えられる。一方、ラットを用いた実験でも、規則的な繰り返し荷重はインプラント周囲の骨密度を有意に増大させていた。また、骨質を詳細に解析した結果、規則的な繰り返し荷重はインプラント周囲の骨細胞数、骨芽細胞数、Semaphorin3A 発現、タイプ I と III のコラーゲン産生を有意に増大させるとともに、スレッド内部

におけるコラーゲンの優先配向方向を、よりスレッドに沿うように変化させていた。以上から、この研究では、荷重が骨質に与える影響を細胞や分子レベルで一部解明することができ、骨質制御因子として Semaphorin3A が候補になることが推測された²¹⁾。

一方、インプラント治療は外科的治療や骨結合などの期間が長く、近年では、患者の高齢化や全身疾患の問題などもあり、患者と術者の両方で早期荷重への社会的ニーズが高まっている。しかしながら早期荷重 (インプラント埋入後 1 週間～2 か月以内に荷重を付与すること²⁷⁾) は治療期間の短縮に貢献するものの、効果を裏付ける基礎的根拠はほとんどなく、もっぱら臨床主導型となっている。そこで我々は、インプラント埋入モデルラットを改変し、インプラント埋入 1 週間後から 2 週間荷重を付与するインプラント早期荷重モデルラットを開発して骨量、骨密度、骨質を詳細に解析した。その結果、この研究で定義される早期荷重 (インプラント埋入 1 週間後) は骨密度を変化させないが、インプラント周囲の骨面積率をスレッド内外部ともに有意に増大させていた。一方、早期荷重はスレッド内外部の有意な骨芽細胞数増大と有意な破骨細胞数減少に加え、荷重応答性分子である Sclerostin 陽性細胞を有意に減少させ、さらには Semaphorin3A とその受容体 Neuropirin-1 の両者の発現を有意に増大させており、それぞれの評価パラメーターで早期荷重と通常荷重を比較すると、ほとんどの評価パラメーターで早期荷重の効果が有意に大きいことが明らかとなった。また、早期荷重ではコラーゲン I と III の有意な産生増大が起こっており、早期荷重の方が通常荷重と比較して、スレッド内部のコラーゲン配向性は、よりスレッドに沿って配列し、スレッド外部のコラーゲン配向性は、より荷重抵抗性に配列することが確認された (図 2)。

以上から、この研究において初めて動物実験を基盤とした早期荷重の科学的情報を得ることができ、さらに（早期）荷重による骨質制御機構には、Semaphorin3A-Neuropilin-1 によるシグナル伝達経路が関与する可能性が推測された²³⁾。

V. インプラントのデザインにより骨質は変化するのか

前述の通り、インプラントを介して付与された荷重は、骨関連細胞、荷重に関連する分子・遺伝子、ならびに BAp/Col 複合体の優先配向方向やその程度で定義される骨質を大きく変化させることが示された。一方、共同研究者である中野らは、大腿部人工関節のステム領域において、骨質を向上させるデザインがあることを見出していたこと²⁸⁾から、我々は次に、「荷重環境下で骨量や骨質を変化（向上）させるインプラントデザインが存在する」と仮説を立て、さらなる動物実験を行った。

1. 日本白色種家兎を用いてインプラントデザインに着目した荷重と骨量・骨密度に関する動物実験²⁹⁾

雌性日本白色種家兎の両側脛骨近位端にネック部のデザインが異なる 2 種類のチタン合金インプラント（陽極酸化 Ti-6Al-4V 合金）（3.7×6.0 mm, 京セラ）とその両側に荷重装置固定用ネジを埋入した。インプラント埋入 12 週間後に、繰り返し荷重（50 N, 3 Hz, 1,800 回／2 回／週）を 8 週間継続して屠殺後にサンプルを採取し、2 種類のインプラント（それぞれ -60 度と +60 度グループインプラントと命名）におけるインプラント周囲のオッセオインテグレーション、骨量、ならびに骨密度を比較解析した。

その結果、非荷重環境下において、-60 度グループと +60 度グループでは、オッセオインテグレーション、インプラント周囲骨面積率、ならびに骨密度は同程度であることがわかった。一方、インプラントに荷重を付与すると、+60 度グループと -60 度グループの両方でインプラント周囲骨面積率と骨密度は有意に増大しており、+60 度グループにおける荷重の効果のほうが -60 度グループよりも有意に高いことが明らかとなった。

2. 日本白色種家兎を用いてインプラントデザインに着目した荷重と骨質に関する動物実験³⁰⁾

前述の研究結果から、非荷重環境下では骨量、骨密度、オッセオインテグレーションに関してインプラン

トデザインは関係ないことが、また、荷重環境下では、オッセオインテグレーションや骨構造に対して +60 度グループのほうが -60 度グループと比較して優位性が高いことが示唆された²⁹⁾。

次いで、日本白色種家兎を用いて 1 と同様の実験を行い、非荷重・荷重環境下における -60 度グループと +60 度グループインプラント周囲の骨質評価を行った。その結果、非荷重環境下では、インプラントデザインに関わらず、骨細胞とコラーゲンの配向性で定義される骨質は同じであることがわかった。

一方、繰り返し荷重を付与すると、インプラントデザインによりさまざまな評価パラメーターが異なっていた。すなわち、+60 度グループは -60 度グループと比較して、インプラントのグループ内における骨細胞数が有意に増大し、BAp/Col 複合体の優先配向方向がよりグループに沿うことが明らかとなった。一方、荷重環境下におけるインプラントのグループ外において、+60 度グループと -60 度グループの両者ともに、コラーゲン線維の配向方向が荷重抵抗性に有意な変化をすることがわかった。以上から総合的に勘案して、荷重環境下では、+60 度グループの方が -60 度グループよりも骨質の優位性が高いことが証明され、骨質を向上させるデンタルインプラントデザインは存在することが示された（図 3）³⁰⁾。

3. ビーグル犬を用いた咬合力環境下での非臨床試験³¹⁾

前述した通り、顎骨と長管骨では骨関連細胞の特性が全く異なっていることから、大型動物であるビーグル犬を用い、顎骨の咬合力環境下でインプラントデザインがインプラント周囲のオッセオインテグレーション、骨量、骨密度、ならびに骨質に与える影響を検討した。

14 か月齢の雌性ビーグル犬を用い、両側下顎第 4 小臼歯と第 1 臼歯を抜歯して 12 週間後にネック部にグループを付与していないインプラント（対照群）と、日本白色種家兎を用いて行われた実験の際に用いたインプラントを参考にして、ネック部にグループが付与されたインプラント（実験群）を治癒した抜歯部位に 2 本ずつ埋入した（陽極酸化 Ti-6Al-4V 合金）（3.7×8.0 mm, 京セラ）。インプラント埋入 8 週間後に二次手術を行い、印象採得と咬合採得を行ってスクリュー固定性上部構造を製作し、咬合調整を行って第 1 大臼歯部に埋入されたインプラントに装着した。第 4 小臼歯部に埋入されたインプラントはヒーリングキャップのまま非荷重群とした。上部構造は 8 週間

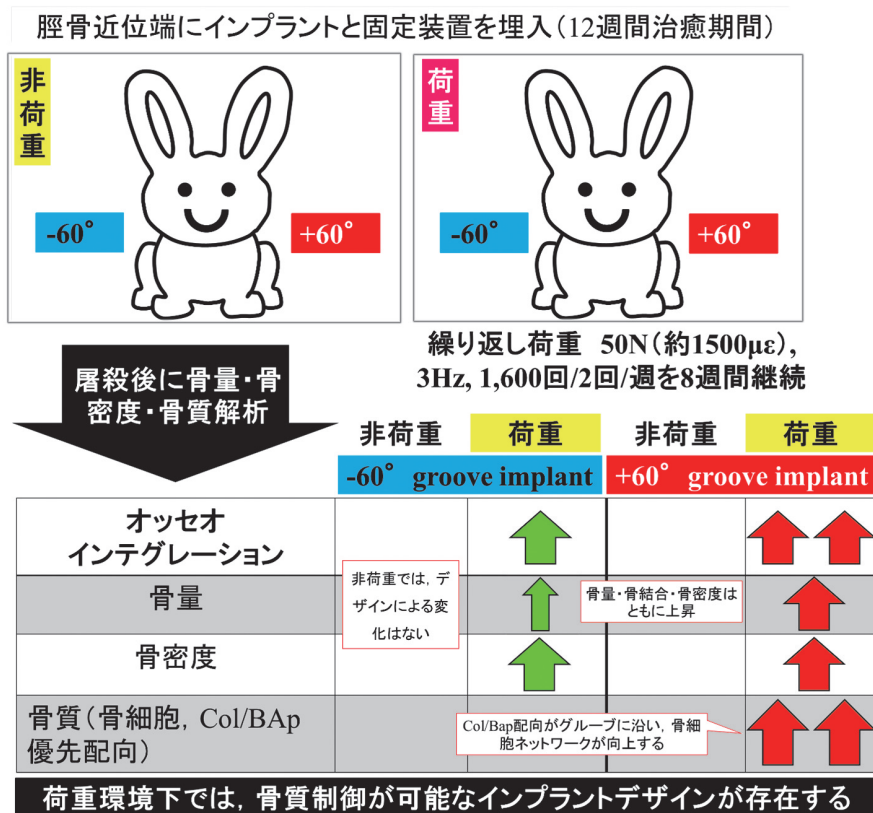


図3 規則的繰り返し荷重が家兔脛骨に埋入されたデザインの異なるインプラント周囲骨に与える影響

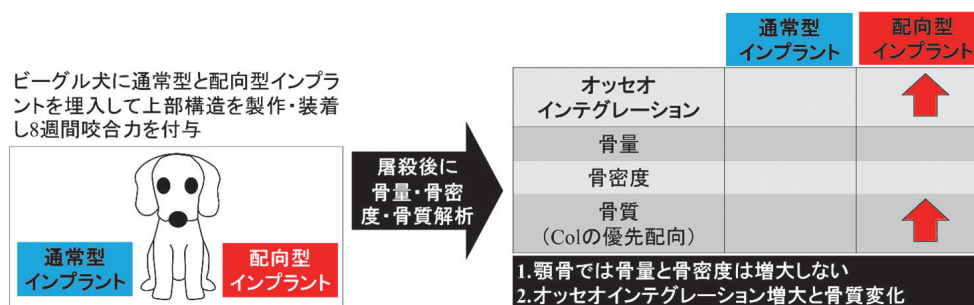


図4 咬合力がビーグル犬顎骨に埋入されたデザインの異なるインプラント周囲骨に与える影響

機能後に屠殺を行い、サンプルを採取して各種解析を行った。なお、インプラント周囲粘膜炎・周囲炎を予防するために1週間に3回口腔清掃を屠殺まで継続して行った。

その結果、対照群のグループ付与がないインプラントでは、荷重の有無にかかわらず、オッセオインテグレーション、骨密度およびコラーゲンの優先配向方向にほとんど変化は認められなかった。一方、グループが付与されたインプラントにおいて、咬合力環境下では、オッセオインテグレーションが向上してグループ内のコラーゲン配向方向がよりグループに沿うことが

わかった。さらに荷重の効果を検討すると、咬合力環境下において、実験群は対照群と比較してオッセオインテグレーションに優位性があることが明らかとなった。以上から、ヒトに近い大型動物でかつ咬合力の環境下でも、骨質を向上させることができるインプラントデザインが存在することが証明された(図4)³¹⁾。

VI. おわりに

骨質は非侵襲的に可視化が困難であるため正確な把握が困難であるが、骨密度とは全く異なっていること

が理解できたと思う。インプラント治療を行う際には骨質の観点からも考慮すべき点は多くあると思われるため、骨質を正しく理解したうえでインプラント治療を有効な補綴歯科治療術式としてとらえていただければ幸いである。また、インプラント周囲骨組織は荷重に強く反応して骨質を大きく変化させるとともに、骨質変化はインプラントデザインで大きく異なることも明らかとなった。さらに、動物実験ではあるものの、早期荷重の効果や有用性についても骨質の観点から明らかにすることができた。今後も実臨床に還元できる基礎的・臨床的研究を展開し、得られた科学的情報をわかりやすくご提供できればと考えている。

謝 辞

著者は本論文で利益相反がないことを表明する。本論文内で引用された、著者らが行ってきた一連の動物実験では、京セラ株式会社に共同研究費の提供を受けている。一連の動物実験で多大なるご指導とご支援をいただきました。大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻材料機能化プロセス工学講座生体材料学領域の松垣あいら准教授、富山大学学術研究部都市デザイン学系先進アルミニウム国際研究センターの石本卓也教授、ならびに、実験に関与したすべての先生に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Jung RE, Zembic A, Pjetursson BE, Zwahlen M, Thoma DS. Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical, and aesthetic complications of single crowns on implants reported in longitudinal studies with a mean follow-up of 5 years. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23 Suppl 6: 2-21.
- 2) Pjetursson BE, Thoma D, Jung R, Zwahlen M, Zembic A. A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23 Suppl 6: 22-38.
- 3) Schimmel M, Müller F, Suter V, Buser D. Implants for elderly patients. *Periodontol* 2000 2017; 73: 228-40.
- 4) Mitsutake S, Ishizaki T, Teramoto C, Shimizu S, Ito H. Patterns of Co-occurrence of chronic disease among older adults in Tokyo, Japan. *Prev Chronic Dis* 2019; 16: E11.
- 5) Mabuchi T, Hosomi K, Yokoyama S, Takada M. Polypharmacy in elderly patients in Japan: Analysis of Japanese real-world databases. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 991-6.
- 6) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1-45.
- 7) Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation. *Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T, editor. Chicago: Quintessence Publishing Company; 1985, 199-209.
- 8) Ibañez C, Catena A, Galindo-Moreno P, Noguerol B, Magán-Fernández A, Mesa F. Relationship Between Long-Term Marginal Bone Loss and Bone Quality, Implant Width, and Surface. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2016; 31: 398-405.
- 9) He J, Zhao B, Deng C, Shang D, Zhang C. Assessment of implant cumulative survival rates in sites with different bone density and related prognostic factors: an 8-year retrospective study of 2,684 implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015; 30: 360-71.
- 10) Krahl H, Michaelis U, Pieper HG, Quack G, Montag M. Stimulation of bone growth through sports. A radiologic investigation of the upper extremities in professional tennis players. *Am J Sports Med* 1994; 22: 751-7.
- 11) Ermin K, Owens S, Ford MA, Bass M. Bone mineral density of adolescent female tennis players and non-tennis players. *J Osteoporos* 2012; 2012: 423910.
- 12) Vico L, Hargens A. Skeletal changes during and after spaceflight. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 229-45.
- 13) Stavnychuk M, Mikolajewicz N, Corlett T, Morris M, Komarova SV. A systematic review and meta-analysis of bone loss in space travelers. *NPJ Microgravity* 2020; 6: 13.
- 14) Wolff J. *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften* 1869.
- 15) Frost HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. *Anat Rec* 1987; 219: 1-9.
- 16) Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res* 2020; 8: 23.
- 17) Nakano T, Kaibara K, Tabata Y, Nagata N, Enomoto S, Marukawa E et al. Unique alignment and texture of biological apatite crystallites in typical calcified tissues analyzed by microbeam X-ray diffractometer system. *Bone* 2002; 31: 479-87.
- 18) 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* 2015; 17 Suppl 2: e699-e710.
- 19) Sasaki M, Kuroshima S, Aoki Y, Inaba N, Sawase T. Ultrastructural alterations of osteocyte morphology via loaded implants in rabbit tibiae. *J Biomech* 2015; 48: 4130-41.
- 20) Inaba N, Kuroshima S, Uto Y, Sasaki M, Sawase T. Cyclic mechanical stretch contributes to network development of osteocyte-like cells with morphological change and autophagy promotion but without preferential cell alignment in rat. *Biochem Biophys Rep* 2017; 11: 191-7.
- 21) Uto Y, Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Inaba N, Uchida Y et al. Effects of mechanical repetitive load on bone quality around implants in rat maxillae. *PLoS One* 2017; 12: e0189893.
- 22) Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström

- J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981; 52: 155-70.
- 23) Suzue M, Kuroshima S, Uto Y, Uchida Y, Sawase T. Controlled mechanical early loads improve bone quality and quantity around implants: An in vivo experimental study. *Clin Oral Implants Res* 2022; 33: 1049-67.
- 24) Aghaloo TL, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Kang B, Franco R, Dry SM et al. Osteogenic potential of mandibular vs. long-bone marrow stromal cells. *J Dent Res* 2010; 89: 1293-8.
- 25) Jin A, Xu H, Gao X, Sun S, Yang Y, Huang X et al. ScRNA-Seq reveals a distinct osteogenic progenitor of alveolar bone. *J Dent Res* 2023; 102: 645-55.
- 26) Clark R, Park SY, Bradley EW, Mansky K, Tasca A. Mouse mandibular-derived osteoclast progenitors have differences in intrinsic properties compared with femoral-derived progenitors. *JBMR Plus* 2024; 8: ziae029.
- 27) Morton D, Gallucci G, Lin WS, Pjetursson B, Polido W, Roehling S et al. Group 2 ITI Consensus Report: Prosthodontics and implant dentistry. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29 Suppl 16: 215-23.
- 28) Noyama Y, Nakano T, Ishimoto T, Sakai T, Yoshikawa H. Design and optimization of the oriented groove on the hip implant surface to promote bone microstructure integrity. *Bone* 2013; 52: 659-67.
- 29) 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* 2016; 25: 171-8.
- 30) Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Sasaki M, Inoue M, Yasutake M et al. Optimally oriented grooves on dental implants improve bone quality around implants under repetitive mechanical loading. *Acta Biomater* 2017; 48: 433-44.
- 31) 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* 2018; 44: 37-45.
-

著者連絡先：黒嶋伸一郎

〒 060-0813 北海道札幌市北区北 13 条西 7 丁目

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

Tel: 011-706-4273

Fax: 011-706-4276

E-mail: kuroshima@den.hokudai.ac.jp