先端医療開発研究クラスター
Advanced Medical Development Research Cluster

講座名　組織幹細胞・生命歯科学講座
英文講座名　Department of Tissue Stem Cell/Life Dental Science

演題名：小児と口腔領域の健康

演者名：古村　眞（特任教授）、浅輪幸世（特任講師～2025年11月）、

講座設置期間：第1期：2019年11月1日～2022年10月31日　第2期：2022年11月1日～2025年10月31日　第3期：2025年11月1日～2028年10月31日

出資者：Sheep Medical 株式会社

協力講座：顎顔面外科・矯正歯科学講座、小児外科学講座

歯肉再生研究

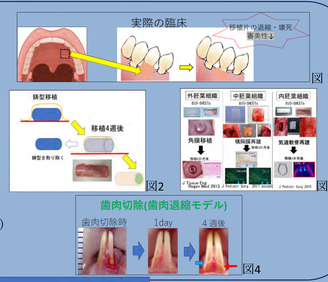
背景

歯周病により歯周組織が、障害されると歯肉が退縮する。歯周病が進行すると、審美的な障害や知覚過敏、根面が露出することで齲蝕（虫歯）を合併する。また、遊離歯肉(FGG)移植術や結合組織(CTG)移植術は、患者の口蓋部の歯肉を摘出するため、口蓋歯肉の欠損を生じ、移植片の退縮や壊死、色調の差による審美的な課題がある。（図１）

生体内に埋め込まれた異物は免疫・炎症反応により被包化される。この現象を利用し生体内に埋入した鋳型周囲に線維性結合組織体を形成させることを生体内組織形成術(in-body tissue architecture, iBTA)とよび(図2)
Y Nakayama.et.al, Cell Transplant,13: 439-9, 2004

鋳型周囲被包化組織体は血管、角膜、気管と三胚葉の自己再生能が確認されている(図3)
T Watanabe. et al, J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2010 Jan;92(1):236-42.
N Takiyama.et.al,J Tissue Eng Regen Med,2016

F344Nラットの左前歯部歯肉に2x2㎜の歯肉切除すると、切除後4週で有意な差をもって歯肉退縮することを確認した、歯肉退縮モデルとた。(図4)
本研究の目的は、この歯肉退縮モデルを用いて、従来のFGG移植術と鋳型周囲被包化組織移植術と比較検討することである。

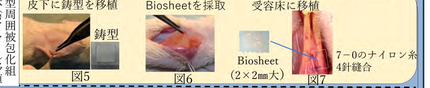


方　法

F344Nラット左前歯部歯肉退縮モデル

a. 鋳型周囲被包化組織体移植
　i　背部皮下に10x10x1㎜シリコン鋳型移植（図5）
　ii　鋳型移植2週後に鋳型摘出　鋳型周囲組織採取（図6）
　iii　歯肉退縮モデルへ2x2㎜大の鋳型周囲組織移植（図7）

鋳型周囲被包化組織体(Biosheet)移植



b. 遊離歯肉（FGG）移植
　遊離歯肉採取し、歯肉退縮モデルへ2x2㎜大のFGG移植(図8)

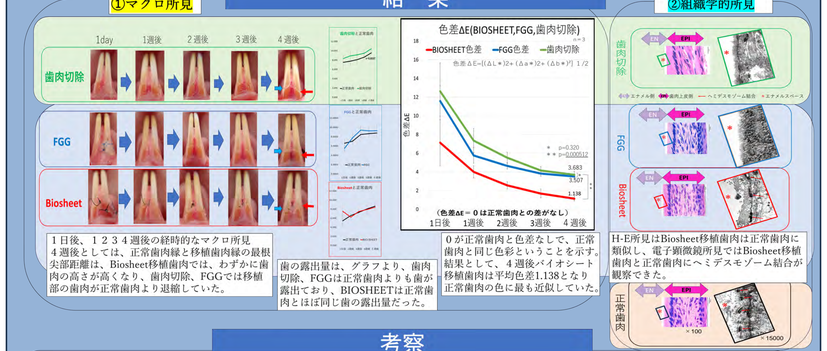
遊離歯肉(FGG)移植



移植後1日、1、２、３、4週後
①マクロ所見
　a. 歯肉の高さ測定
　b. 色差測定
移植4週後
②組織学的所見
　a. H-E所見
　b. 電子顕微鏡所見



結　果



１日後、１２３４週後の経時的なマクロ所見
４週後としては、正常歯肉縁と移植歯肉縁の最根尖部距離は、Biosheet移植歯肉では、わずかに歯肉の高さが高くなり、歯肉切除、FGGでは移植部の歯肉が正常歯肉より退縮していた。

歯の露出量は、グラフより、歯肉切除、FGGは正常歯肉よりも歯が露出しており、BIOSHEETは正常歯肉とほぼ同じ歯の露出量だった。

０が正常歯肉と色差なしで、正常歯肉と同じ色彩ということを示す。結果として、４週後バイオシート移植歯肉は平均色差1.138となり正常歯肉の色に最も近似していた。

H-E所見はBiosheet移植歯肉は正常歯肉に類似し、電子顕微鏡所見ではBiosheet移植歯肉と正常歯肉にヘミデスモソーム結合が観察できた。

考察

歯肉欠損におけるBiosheet移植歯肉は、移植後４週で、移植歯肉にヘミデスモソーム結合を認め、生理的な結合が再生したと考えられる。歯肉退縮量においては、歯肉切除が最も退縮量が大きく、Biosheet移植歯肉においては退縮することなく歯肉再生していた。

Biosheet移植歯肉は、色差ΔEが最も正常歯肉に近似しており、審美面において良好であった。

以上より、Biosheetは、歯肉退縮の移植材料として、自己再生を促す有用な移植材料であると考えられた。

口腔内装置によるSAS治療

【緒　言】
閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)に対する口腔内装置（Oral Appliance；OA）には一体型と分離型があり、両者の間で治療効果や装着感についての比較研究が報告されている。分離型は使用中に開口を許容する場合があることから治療効果が低下する可能性があり、一体型の方が治療効果が高いとされている。
本研究の目的はほぼ同一の下顎位で作製した、一体型口腔内装置（一体型OA）と新規に研究開発されたSheep Medical社製造の分離型口腔内装置（分離型OA）について治療効果とアドヒアランスに関して比較検討することである。

【対象・方法】
終夜睡眠ポリグラフ検査でOSAと診断され、一体型OA使用中の患者を対象に、一体型と同じ下顎移動量の分離型OAでクロスオーバー試験を実施した。
※東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会での承認を得て実施（審査番号:2023132NI）

評価項目
①頭部X線規格写真撮影（セファロ分析）による気道前後径測定
②施設外睡眠検査（Out-of-Center Sleep Testing：OCST）
　→使用機器：株式会社フィリップス・ジャパン製ウォッチパット300
③睡眠質問票調査
　エプワース眠気尺度表: ESS・ピッツ　バーグ睡眠質問票: PSQI
④装着感等のアンケート
　→５項目で３段階評価（1:良い、2:まあまあ、3:悪い）し、各項目において、一体型OA使用時の感想と分離型OA使用時の感想を調査し比較した。

タイムスケジュール

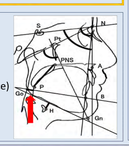




睡眠質問票調査
・エプワース眠気尺度:ESS
・ピッツバーグ質問票:PSQI

装着感等のアンケート
1)装着後の違和感
　1：あまりない
　2：多少ある
　3：ひどくて眠れない
2)就寝時の唾液分泌
　1：少なくなった
　2：以前と同じ
　3：よだれがあふれ出る
3)起床時の顎関節部の痛み
　1：ない
　2：多少ある
　3：かなりある
4)朝食時の咬合の変化
　1：ない
　2：多少ある
　3：かなりある
5)歯の痛みについて
　1：ない
　2：多少ある
　3：かなりある

頭部X線規格写真撮影
MP-H：下顎下縁平面と舌骨間の距離
PNS-P：軟口蓋長
PAS:舌根部の前後的咽頭幅径
PNS-AS(Posterior nasal spine airway space)
SPAS(Superior posterior airway space)
MAS(Middle airway space)
IAS(inferior airway space)



【結果】
①分離型OA装着で舌根部の前後的咽頭幅径(Posterior Airway Space:PAS 赤矢印)が有意に拡大した。その他のセファロ分析の項目では有意差は認めなかった。
②REI（呼吸イベント指数：Respiratory Event Index）は一体型: OA15.8/h と分離型: OA16.2 /hとなり、その他の睡眠の質の項目を含め有意差は認めなかった。
③ESS、PSQIで有意差は認めなかった。
④装着感等のアンケートでは分離型OAが好評であり、研究参加者全員が継続使用を希望した。

N=19 男女比	年齢 mean(SD)	BMI mean(SD)	治療開始前の AHI mean(SD)	最大下顎前方移動量・OA作製時の前方移動量・移動量の割合mean(SD)		
男性12人 女性7人	60.2 歳 (8.7)	24.7kg/m² (3.5)	22.1/h (13.7)	10.6mm (2.2)	7.3mm (1.5)	65.3% (9.4)

①頭部X線規格写真撮影（セファロ分析）

	検査項目　（mm）	一体型 mean （SD）	分離型 mean （SD）	p 値
セファロ	**PAS**	**10.1 (2.5)**	**10.8 (2.7)**	**0.04**
	MP-H	11.0 (7.0)	10.4 (7.0)	0.18
	IAS	10.1 (2.4)	10.3 (3.0)	0.34
	MAS	10.2 (2.4)	10.9 (2.7)	0.06
	SPAS	10.7 (3.3)	10.7 (3.0)	0.46
	PNS-P	39.5 (4.7)	39.4 (4.5)	0.45
	PNS-AS	24.9 (3.5)	25.7 (2.5)	0.15

②施設外睡眠検査（Out-of-Center Sleep Testing：OCST）

	検査項目	一体型 mean （SD）	分離型 mean （SD）	p 値
呼吸関連指数	**REI （/h）**	**15.8 (14.6)**	**16.2 (11.4)**	**0.44**
	pRDI （/h）	19.0 (13.9)	18.5 (11.1)	0.43
	pAHI 3% （/h）	16.0 (14.4)	15.9 (11.5)	0.49
	ODI3% （/h）	15.8 (13.6)	16.0 (11.6)	0.47
体位統計	体位変換数（回）	12.3 (14.4)	12.8 (7.3)	0.44
	Non-Supine （%）	40.9 (25.8)	47.6 (24.5)	0.05
	Non-Supine：仰臥位以外の体位			
睡眠・ステージ	睡眠時間（分）	372.8 (74.6)	387.7 (45.6)	0.18
	睡眠潜時（分）	11.1 (5.7)	13.1 (8.2)	0.17
	REM潜時（分）	91.3 (66.9)	65.9 (40.8)	0.07
	途中覚醒数（回）	5.3 (3.9)	5.2 (3.2)	0.44
	Wake （%）	9.7 (4.6)	11.0 (6.0)	0.17
	Sleep （%）	90.2 (4.5)	89.0 (6.0)	0.19
	REM （%）	26.0 (7.2)	28.6 (6.7)	0.08
	Light （%）	53.6 (16.2)	54.7 (8.2)	0.39
	Deep （%）	18.1 (6.4)	16.7 (4.7)	0.16
その他	酸素飽和度　（%）	94.9 (1.2)	94.6 (1.2)	0.10
	いびき　（dB）	41.9 (2.3)	42.9 (4.1)	0.09

③睡眠質問票調査

	調査項目	一体型 mean （SD）	分離型 mean （SD）	p 値
質問票	エプワース眠気尺度 (点)	8.2 (4.2)	7.9 (3.5)	0.38
	ピッツバーグ質問票 (点)	9.7 (4.3)	8.2 (4.1)	0.10

④装着感等のアンケート

感想(n=19)（人）	1)違和感	2)唾液分泌	3)顎関節痛	4)咬合変化	5)歯の痛み
分離型（良）	**11**	8	**9**	5	4
同等	7	**10**	8	**11**	**10**
一体型（良）	1	1	2	3	5

＊自由記載欄：研究参加者全員が分離型OAの継続使用希望あり

【考　察】
分離型OA ではセファロ分析においてPASが有意に拡大した。REIはほぼ同一で睡眠の質に関する項目に関しては有意な差は認めなかった。主観的評価では分離型OAの装着感の改善を認めた。本研究での一体型OAはシートの厚みにより分離型よりも上下顎が若干開口傾向となる。分離型は極力開口にならないように設計しており、前方移動量が同じでも下顎の回転要素の違いで今回PASが分離型で改善した可能性はある。分離型OAによる睡眠の質の改善は認めなかったのは一体型OAとほぼ同じ下顎位で設定したためと予想通りの結果となった。分離型OAでの装着感の改善が認めたのは、顎間ゴムによる開口制限があるが下顎運動ができることにより、装着感や顎関節症状に改善をもたらせたと考えられた。分離型OAは顎間ゴムによる開口制限があれば治療効果は一体型OAと差が無い可能性、装着感が良いことが装着日数や装着時間などのアドヒアランスを向上させ、長期的には治療効果の向上へ寄与する可能性がある。今後は装着時間等についても検討していく計画である。

腸内細菌と体重

腸内細菌の産生物質と
体重について探索研究中です