

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20451

研究課題名(和文)2型糖尿病ラットへの抗糖尿病薬投与が骨インプラント結合に与える影響について

研究課題名(英文)Influence of Antidiabetic Drug Administration on Bone Implant Contact to Type 2 Diabetic Rats

研究代表者

橋口 千琴 (HASHIGUCHI, Chikoto)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教

研究者番号：10596860

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：インプラント治療において糖尿病は相対禁忌の一つとしてあげられるが、血糖値がコントロールされていれば手術を行うケースが多い。しかし実際にオッセオインテグレーションが獲得されているかは不明である。本研究では糖尿病治療薬を服用した状態のモデルラットに対するインプラント周囲骨の形成状態を調べ、糖尿病治療薬を服用することで骨形成が実際に行われているか、評価するものである。

研究成果の概要(英文)：Diabetes Mellitus is one of relative contraindications in implant treatment, but in many cases, if blood glucose level is controlled, surgery is performed. However, it is unknown whether the osseointegration has actually been acquired. In this study, we investigate surrounding bone of the implants in the model rat in a state of taking the drug for treating diabetes, and evaluate whether osteogenesis is actually carried out by taking medication for treating diabetes.

研究分野：口腔インプラント

キーワード：インプラント 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

インプラント治療において、糖尿病患者、特に血糖値がコントロールされていない糖尿病患者は創傷治癒の遅延、易感染性のリスク、合併症を有している可能性が高く、外科処置を行うにあたり、リスクが生じる可能性が高いため、相対禁忌とされている。

しかし実際に糖尿病および高血糖状態がオッセオインテグレーションに及ぼす影響や、糖尿病治療薬の服用等により、血糖値が改善・維持されている状態であれば、非糖尿病患者と同じようにインプラント治療を行っている場合が多いが、糖尿病治療薬が骨代謝にどのような影響を及ぼしているか十分に解明されていない。

また、糖尿病治療薬は作用機序によりピグアナイド系、チアゾリジン系、スルホニルウレア系、グルコシダーゼ系、DPP-4 阻害系、SGLT2 阻害系など様々な種類のものがあるが、それぞれの治療薬が骨へどのくらい影響を及ぼすか、明確にはわかっておらず、場合によっては骨形成を阻害する影響があるとも考えられる。そこで細胞実験および、糖尿病モデルラットを用いて、短期間における糖尿病治療薬のオッセオインテグレーションへの影響の検討を行い、治療のガイドラインに基礎的な側面から寄与できないかと考えられたため、研究を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究を遂行するにあたり、糖尿病治療薬の骨形成への直接的影響を検討するために、まずは数種類の糖尿病治療薬を選択し、糖尿病モデルラット脛骨から採取した、骨芽細胞様細胞上に添加し、骨形成能を検討し、どの種類の糖尿病治療薬が骨形成により影響を及ぼすか検討を行った。

次に2型モデルラット脛骨にインプラントを埋入後、細胞実験で候補とした糖尿病治療薬を経口投与し、2週間後における骨の形成に関する組織学的検討を行い、糖尿病治療薬の投与の有無がオッセオインテグレーションに影響を及ぼすか検討を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 2型糖尿病モデルラット脛骨から採取した骨芽細胞様細胞に対する糖尿病治療薬の骨形成能に対する影響の評価

2型糖尿病モデルラット4週齢の脛骨より採取した、骨芽細胞様細胞を24ウェルプレートに播種し、高グルコース培地(MEM: 25mM グルコース)(Nor-)、高グルコース骨分化培地(25mM グルコース, MEM+アスコルビン酸+デキサメタゾン+グリセロフォスフェート)(Nor+)、高グルコース+各

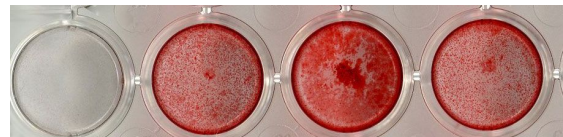
種糖尿病治療薬 0.01 μ M、0.0001 μ M の4群に分け(T-0.01、T-0.001)、2週間後のアリザリンレッド染色による石灰化の評価を行った。

(2) 2型糖尿病モデルラットを用いたインプラント 骨接触の糖尿病治療薬による影響の評価

細胞実験より比較的骨形成により影響を与えられた糖尿病治療薬を選択し、2型糖尿病モデルラット8週齢の脛骨にインプラントを埋入後、選択した糖尿病治療薬を2週間経口投与した。コントロールとして正常ラット8週齢に対してもインプラントを埋入した。よって実験群はコントロール群、糖尿病群、糖尿病治療薬群の3群とした。埋入して2週間後に屠殺し、非脱灰標本を製作、ピラネバ ゴールドナー染色を行い、組織学的評価を行った。糖尿病治療薬の投与量は1mg/kgとした。

4. 研究成果

(1) 2型糖尿病モデルラット脛骨から採取した骨芽細胞様細胞に対する糖尿病治療薬の骨形成能に対する影響の評価

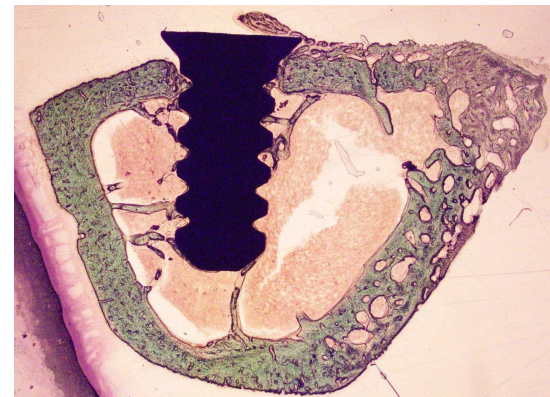


左から Nor -, Nor +, T-0.01, T-0.001 であり、細胞実験における一例を示す。高濃度グルコースかでは T-0.01 において、やや骨形成が多く見られることがわかる。

(2) 2型糖尿病モデルラットを用いたインプラント 骨接触の糖尿病治療薬による影響の評価

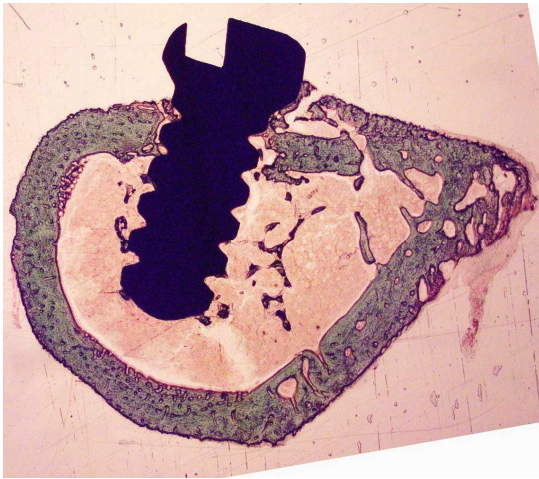
組織学的評価

【コントロール群(正常ラット)】



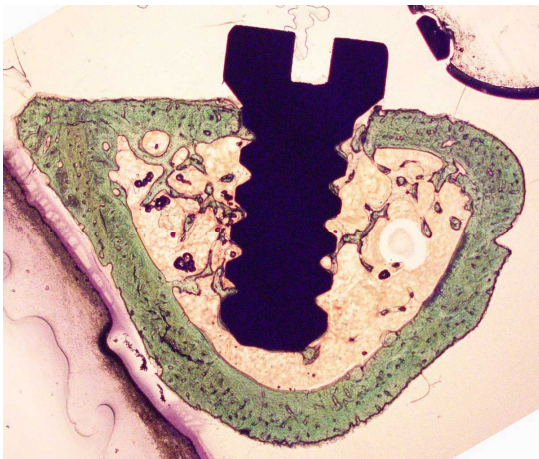
正常ラットにおいてはインプラント表面に新生骨の形成がみられることがわかる。

【糖尿病モデルラット】



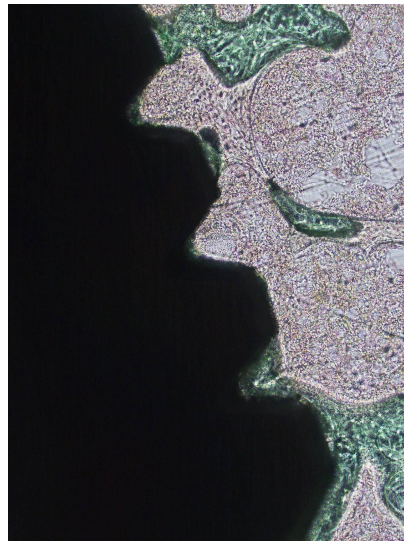
糖尿病モデルラットではインプラント周囲の骨形成は少ないように思われる。

【糖尿病治療薬群】



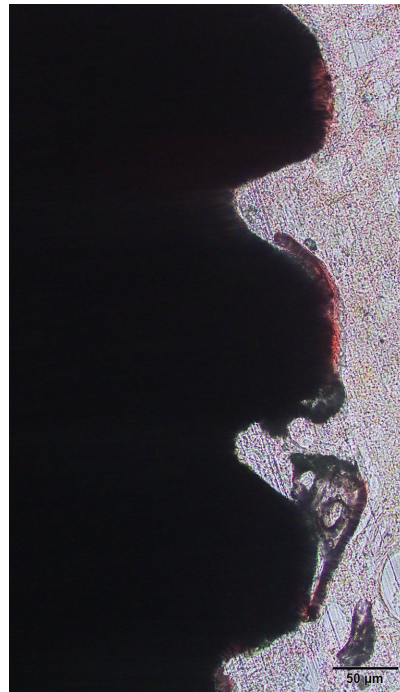
糖尿病治療薬投与群においてはインプラント周囲の骨形成が糖尿病群より多く形成しているようにみられるように思われる。

【コントロール 拡大像】



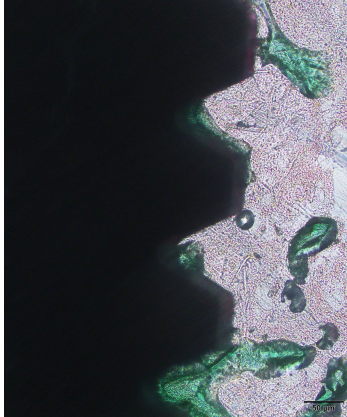
インプラント周囲に石灰化した新生骨が比較的多く形成されているのが認められる。

【糖尿病群】



インプラント周囲の骨形成量は性状も出ると比べ少なく、形成した骨も石灰化の弱い骨であることが認められる。

【糖尿病治療薬群】



糖尿病治療薬群においては骨形成が糖尿病群より多く見られ、石灰化骨も多いことが認められる。

これらの実験より、今回選択した糖尿病治療薬は細胞培養実験において石灰化を促進し、動物実験においてはインプラント周囲の新生骨の形成および石灰化骨を形成していることより、骨形成の形成に促進的に作用していると考えられる。

今後はより多方面からの評価および他の種類の糖尿病治療薬に対しても動物実験を行い、服用している糖尿病薬が骨形成に促進的なのか抑制的なのか評価する必要があると思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

橋口 千琴 (HASHIGUCHI Chikoto)
鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教
研究者番号：10596860

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()