

令和元年6月21日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11595

研究課題名(和文)骨メタボリズム促進型インプラント治療の確立

研究課題名(英文) Establishment of implant treatment with acceleration of bone metabolism

研究代表者

久保 隆靖 (KUBO, TAKAYASU)

広島大学・病院(歯)・講師

研究者番号：60240876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本件研究は骨代謝が低下している骨粗鬆症および糖尿病病態モデルを作成し、骨代謝促進作用を持つ副甲状腺ホルモン(PTH)およびポリリン酸を用いた骨再生療法の確立を目指した。担体に連通多孔性ハイドロキシアパタイトを用いて骨質改善療法を行い、同部へのインプラント埋入および骨支持の状態を評価し、その有用性を検討した。ポリリン酸とPTHは相互作用を示し、骨再生を有意に促進した。またPTH単独投与でも同様の骨形成を促進した。また、インプラント支持の評価においてもオッセオインテグレーション獲得の促進を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

重篤な骨粗鬆症や糖尿病を有する骨再生には、骨代謝活性および骨強度の低下に対する療法が必要であり、これに対する予知性の高い治療法は確立されていない。インプラント適応される高齢者の割合は多く、また骨粗鬆症や糖尿病を合併する割合も多い。それゆえ、ポリリン酸吸着人工骨とPTH間歇投与の両者を合わせた骨メタボリズム促進再生療法の確立は、高齢化社会におけるインプラント治療の適用拡大と予知性で国民のQOLの向上に大きな寄与となることと期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, acceleration of bone metabolism therapy using combination methods of poly(P) and PTH was evaluated under conditions of reduced bone quality and metabolism; osteoporosis and diabete models. The combination poly(P) and PTH demonstrated ehancement of bone formation and osseointegration.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：骨メタボリズム インプラント 骨粗鬆症 糖尿病 骨再生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インプラント治療の適用が高齢者に拡大してきている現在、生活習慣病に代表される骨粗鬆症や糖尿病を合併する割合は非常に高い傾向にある。骨粗鬆症では破骨細胞が活性化され、それに合わせた骨芽細胞の活性低下により骨梁構造の減少が亢進し、骨質が低下してしまう。一方、糖尿病ではインスリン欠乏により骨芽細胞活性の低下による治癒遅延が引き起こされ、また型コラーゲン形成不良により再生骨の骨強度が減少する。これらの病態では再生骨の骨質低下が引き起こされ、インプラント治療において初期固定およびオッセオインテグレーション獲得の不良、また治癒期間の増大を招いてしまう。申請者らはこれまでに、生体親和性と骨伝導能に優れた連通多孔性アパタイトをスカフォールドとして用いることにより、安全・迅速で確実な骨再生や骨増生を可能とするバイオマテリアルの開発を目指してきた。そこで、骨代謝を骨形成へ機転する作用を持つポリリン酸および副甲状腺ホルモン(PTH)を連通多孔性アパタイトとともに用いることで、骨代謝活性が低下している骨欠損での「骨形成および骨強度を向上させる骨メタボリズム促進再生療法」の確立を着想した。

2. 研究の目的

骨粗鬆症や糖尿病では骨芽細胞活性が抑制されることにより骨代謝が低下し、骨形成抑制および骨強度の低下を招いてしまう。骨形成促進作用を持つポリリン酸を骨伝導に優れた連通多孔性アパタイトへ結合させたポリリン酸は優れた骨形成促進効果を持ち、PTH 間歇投与は骨リモデリングの活性を亢進させる。そこで本研究は、骨粗鬆症および糖尿病病態を有している骨欠損部位にインプラントを埋入しポリリン酸吸着人工骨ならび PTH 間歇投与による骨再生療法を行い、インプラント支持能を評価・検討する。これらにより、骨メタボリズム促進型インプラント治療の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) 骨粗鬆症モデルおよび糖尿病モデルでの骨質改善効果の検討:

ニュージーランドホワイトラビット 20 羽に対して卵巣摘出手術を行った後、4 週間副腎ステロイドホルモンを投与(1.0 mg/Kg/days)し骨粗鬆症モデルを作成した。一方、重度高血糖型糖尿病モデルを作成するため、動物 20 羽にアロキサンを静脈内へ投与し、その 24 時間後、皮下に 5% グルコース溶液を 1 週間継続的投与し、高血糖型糖尿病モデルを作成した。実験条件は下記を設定した。ポリリン酸結合人工骨+PTH 自家骨+PTH PTH 投与群 ポリリン酸結合人工骨のみ、自家骨のみ 生食水投与群。埋入から 2 および 4 週後、組織ブロックを採取、マイクロCT撮影後、脱灰標本を作製した。また、組織ブロックより移植材をトレフィンバーにて採取し、力学的試験の試料とした。評価項目として、組織学的評価:骨形成状態の様相を光学顕微鏡による観察、組織形態計測学的評価:新生骨骨面積の測定およびマイクロCTの画像解析による骨密度の測定、力学的評価:圧縮試験による骨強度の測定を行った。

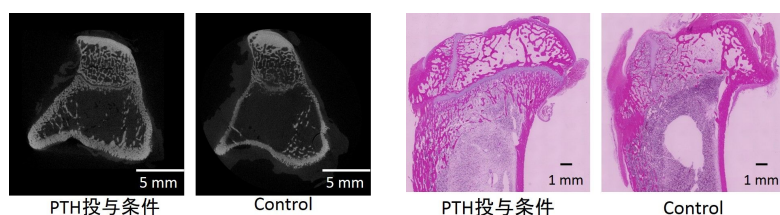
(2) インプラント支持能の検討:

同病態モデル動物(骨粗鬆症 24 羽および糖尿病 24 羽)をそれぞれ準備し、埋入条件は下記とした。ポリリン酸結合人工骨+PTH 自家骨+PTH PTH 投与群 ポリリン酸結合人工骨のみ 自家骨のみ 生食水投与群とした。インプラント体の埋入;両側大腿骨関節頭部に骨窩(直径 6 mm、深さ 5 mm)を形成後、骨窩中央部へインプラント体の埋入を行い周囲の欠損部へ各移植材をそれぞれ填入した。各病態モデル 12 羽には PTH を 4 週間間歇投与し、他の 12 羽には

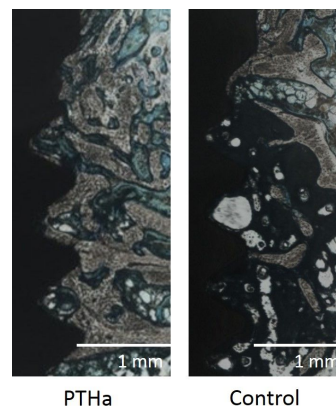
生食水を同条件で投与した。埋入から毎週、共振周波分析装置によるインプラント安定係数を（ISQ 値）を測定した。埋入 8 週後、インプラント体の除去トルクを測定（n=6）、他方は骨組織ブロックを採取、非脱灰研磨標本を作製した（n=6）。インプラント支持の評価；・インプラント支持能：除去トルク値および ISQ 値の評価・組織学的評価：光学顕微鏡による観察・組織形態計測評価：骨・インプラント接触率の測定骨欠損部骨形成面積率の測定を行った。

4. 研究成果

（1）. 骨粗鬆モデルおよび糖尿病モデルの実験において、PTH およびポリリン酸吸着人工骨を用いることで、コントロールに対して顕著な骨梁を構成する骨形成を認めた。また圧縮試験による力学的評価においても高い破断強度を示した。また PTH 条件においてもポリリン酸併用群と同様の顕著な骨梁形成を認め、骨欠損部位は多くの新生骨にて占められていた。



（2）埋入後のインプラント支持の評価において、継続的な ISQ 値の測定ではポリリン酸+PTH 投与群は常に高い値を示していた。コントロール群は、埋入時の初期固定は低かったものの、継続的に上昇傾向を認め 4 週後において 60 以上の値を示し、一般的なオッセオインテグレーション獲得としての評価値に達していたが、8 週においてもポリリン酸+PTH 投与群と比較して低い値であった。骨接触率、骨形成の評価においても、ポリリン酸+PTH 投与群はコントロール群に対して多くの新生骨がインプラント表面上に観察できた（PTHa）。



以上の結果より、骨質および骨代謝低下を示す病態モデルにおいて、ポリリン酸および PTH 投与を併用する骨メタボリズム促進型インプラント治療は、骨形成治癒促進およびオッセオインテグレーション獲得の促進、これらを達成することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Umehara H, Kobatake R, Doi K, Oki Y, Makihara Y, Kubo T, Tsuga K. Histological and Bone Morphometric Evaluation of Osseointegration Aspects by Alkali Hydrothermally Treated Implants. Appl Sci, 8:635, 2018, doi.org/10.3390/app8040635. (査読有)

Oki Y, Doi K, Makihara Y, Kobatake R, Kubo T, Tsuga K. Effects of intermittent continual administration of parathyroid hormone on implant stability in the presence of osteoporosis: an in vivo study using resonance frequency analysis in a rabbit model. J appl oral Sci. 25:498-505. 2017. doi: 10.1590/1678-7757-2016-0561. (査読有)

Makihara Y, Doi K, Oki Y, Kobatake R, Kubo T, Tsuga K. Stability of implants placed

in bone reconstructed with block-type interconnected porous Hydroxyapatite. J Hard Tissue Biol. 26:393-398. 2017. doi: 10.2485/jhtb.26.393. (査読有)

Doi K, Kubo T, Makihara Y, Oue H, Morita K, Oki Y, Kajihara S, Tsuga K. Osseointegration aspects of placed implant in bone reconstruction with newly developed block-type interconnected porous calcium hydroxyapatite. J appl oral Sci. 24:325-331.2016. doi:10.1590/1678-775720150597. (査読有)

Oki Y, Doi K, Makihara Y, Kubo T, Oue H, Tsuga K. Intermittent administration of parathyroid hormone enhances primary stability of dental implants in a bone-reduced rabbit model. J oral sci. 58:241-246. 2016 doi:10.2334/josnusd.15-0717. (査読有)

[学会発表](計 4件)

Oki Y. Intermittent parathyroid hormone administration enhances implant stability in osteoporosis model. 27th annual scientific meeting of European association for osseointegration (Viena). 2018

沖 佳史, 副甲状腺ホルモンの間歇投与がステロイド性骨粗鬆症モデルにおけるオッセオインテグレーションの獲得に及ぼす影響. 第47回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会. 2017

Doi K. Evaluation of Implant Stability in Implant/Interconnected Porous Hydroxyapatite Complex Under Functional Loading Location. The 94th General Session and Exhibition of the International Association for Dental Research (Seoul).2016

Oki Y. Intermittent Parathyroid Hormone Administration is Effective to Achieve Favourable Primary Stability and Osseointegration in Rabbit Osteoporosis Model. The 11th Scientific Meeting of the Asian Academy of Osseointegration (Bangkok). 2016

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：土井 一矢

ローマ字氏名：DOI Kazuya

所属研究機関名：医歯薬保健学研究科（歯）

部局名：広島大学

職名：助教

研究者番号：80444686

研究分担者氏名：大上 博史

ローマ字氏名：OUE Hiroshi

所属研究機関名：医歯薬保健学研究科（歯）

部局名：広島大学

職名：助教

研究者番号：70711307