

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11757

研究課題名(和文) 骨質劣化をもたらすインプラント周囲骨リモデリング破綻機序の解明と予防策の考案

研究課題名(英文) Investigation of peri-implant bone remodeling in an osteoporosis rodent model.

研究代表者

森山 泰子 (Moriyama, Yasuko)

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：50452769

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)：本研究は、骨粗鬆症がインプラント周囲骨代謝に及ぼす影響を検討した。ラット上顎第1臼歯を抜歯し、インプラントを埋入、オッセオインテグレーションを得たことを確認し、骨粗鬆症モデルへ転換した。骨粗鬆症になったことをマイクロCTで確認した。CTでは大腿骨および顎骨の骨量低下が認められ、全身的にも顎骨局所的にも骨粗鬆症になっていることが明らかになり、インプラント埋入後に骨粗鬆症に罹患させるラットモデルの作成に成功した。また、インプラント周囲のマイクロクラックおよびスクレロスチンの発現を確認し、AGEs量を計測した。マイクロクラックの発生およびスクレロスチンの発現の増加、および骨質の劣化が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、まず臨床的によく認められる、健常時にインプラントを埋入したのちに骨粗鬆症に罹患する、という状態を実験動物で再現し、インプラントの予後を検討した。本研究では、骨粗鬆症罹患後のインプラント周囲骨は骨密度、骨質ともに低下・劣化し、インプラントの長期予後に影響を与える可能性があること、また特にマイクロクラックが生じたり、スクレロスチンの発現が上昇していることから、骨細胞の働きがインプラント周囲骨代謝にも影響していることが示唆された。本研究は、高齢化社会におけるインプラント治療を科学的根拠に基づく予知性の高い歯科治療にするための基礎的な研究に位置付けられ、学術的・社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The present study examined the peri-implant bone quality and quantity in an osteoporotic rodent model, especially discussed the case of osteoporosis after implantation. Titanium implant were placed in the rat's oral cavity. After implantation, Wistar rats were randomly divided into 3 groups, including the osteoporosis rat group that was prepared by ovariectomy; the sham operation group. To observe peri-implant bone quantity, micro-CT and histological evaluation were performed. Additionally, serum AGEs levels was detected by ELISA. Bone related factor levels were determined by real-time PCR. Histological study demonstrated that bone mineral density in ovariectomy group had notably decreased in femur and peri-implant bone and microcrack had increased in peri-implant bone. RT-PCR revealed that the peri-implant bone in ovariectomy group upregulated mRNA expression of SOST and TRAP, and higher levels of serum AGEs were found in the osteoporosis model.

研究分野：歯科補綴

キーワード：骨質劣化 骨リモデリング インプラント周囲骨 骨粗鬆症 骨細胞

### 1. 研究開始当初の背景

歯科インプラント治療における主な問題点に、補綴主導型インプラント治療つまり咬合や審美面から考えて理想的な部位にインプラントを埋入する治療方針で、埋入予定部位の骨量不足がある。これらを改善すべく、我々は骨形成作用が報告されている脂質異常症の治療薬スタチンを利用した、インプラント埋入部位に局限した骨質・骨量改善法を確立し、国内外で高い評価を得てきた。また、埋入されたインプラントに生じる主な問題点としては、インプラント周囲骨に炎症が起きてインプラントが脱落することである。周囲骨の炎症の原因は、清掃不良によるインプラント周囲炎、過度な咬合力がかかることによる周囲骨吸収がある。我々は現在、オッセオインテグレーション獲得後のインプラント周囲骨動態を骨細胞に着目して観察している。

骨質や骨密度の低下は、超高齢化社会である昨今健康寿命を脅かすロコモティブシンドロームを増加させる要因の一つである。口腔内においても、顎骨内に埋入され骨との強固な固定(オッセオインテグレーション)が機能維持において必須であるインプラントは、全身疾患による骨質変化に影響されると考えられるが、その経時的な骨動態の詳細はわかっていない。我々は、上記に示した過去の研究を踏まえ、本研究では、インプラント周囲の骨動態を骨細胞ネットワークおよび骨質に着目し、骨質劣化をもたらすリモデリング破綻機構の解明とその予防法確立を目指すこととした。

### 2. 研究の目的

オッセオインテグレーション獲得から骨粗鬆症罹患、治療薬投与後の経過をたどった報告はない。

そこで本研究では、骨粗鬆症によるインプラント周囲の骨代謝の変化を組織学的、経時的に明らかにするために、新しい実験動物モデルを作成すること、また、その実験動物モデルを組織学的・組織形態計測学的に検討し、インプラント埋入後に骨粗鬆症に罹患した場合、インプラント周囲骨リモデリングにどのような影響が出るのか検討することを目的とした。

また、通常使用する骨粗鬆症治療薬の影響を同モデルを使用し、検討し、当教室がこれまで行ってきた高脂血症治療薬スタチンの骨増生能力が、インプラント周囲骨リモデリングの調整に利用できるか検討することとした。本研究のせいか、つまり骨粗鬆症罹患後のインプラント周囲の骨動態を把握することは、多くの高齢者のインプラント治療の予知性を向上させるのに寄与し、予防策を立てる上で重要であると考えられる。

### 3. 研究の方法

ラット上顎第一臼歯を抜去し、インプラントを埋入する。強固な骨接触(オッセオインテグレーション)を確認後、骨粗鬆症モデルに転換(卵巣摘出術を行う)し、インプラント埋入・骨粗鬆症モデルラットを作成する。個体全体および顎骨の骨量に関してはマイクロCTを用いて計測する。また全身的な骨質の程度を計測するには血清にてAGEsの量を計測する。

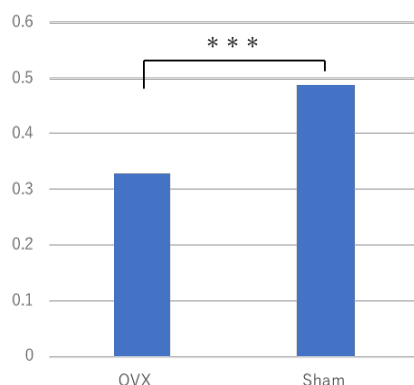
インプラント周囲骨の長期的な観察は、非脱灰研磨標本を作成し、骨質の染色やマイクロクラックを染色する群と、凍結切片を作成し、骨細胞のアポトーシスやTRAPの免疫染色、骨細胞関連物質の発現部位や発現量の計測を行う群とを作成する。

また、一般的によく使用される骨粗鬆症治療薬を投薬し、インプラント周囲骨の骨代謝への影響を検討する。特に、骨細胞特有の機能と骨質(骨コラーゲン架橋)にも着目し、インプラント周囲の骨質の変化の検討を行い、総合的にインプラント周囲の骨質劣化の病態解明を行う。

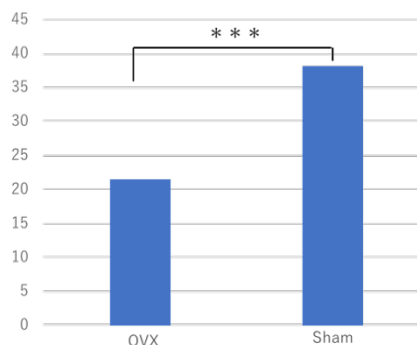
### 4. 研究成果

インプラント埋入後に骨粗鬆症に罹患させるモデルは報告がない。当科ではまず、ラット口腔内にインプラントを埋入し、オッセオインテグレーション獲得を確認後に通法に従い、卵巣摘出術を行い、骨粗鬆症ラットを作成した。骨粗鬆症になったかどうかをマイクロCTで確認したCTでは大腿骨および顎骨の骨量低下が認められ、全身的にも顎骨局所的にも骨粗鬆症になっていることが明らかになり、インプラント埋入・骨粗鬆症モデルラットの作成に成功した。

大腿骨近位端BMD (g/cm<sup>3</sup>)



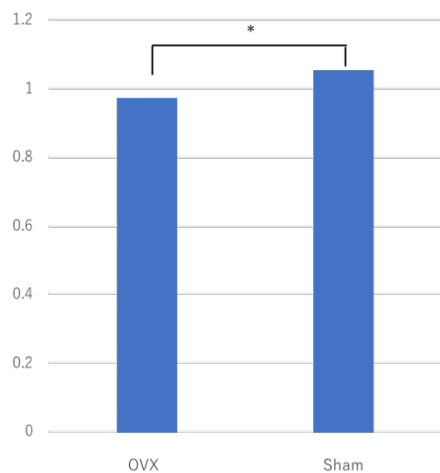
大腿骨近位端BV/TV (%)



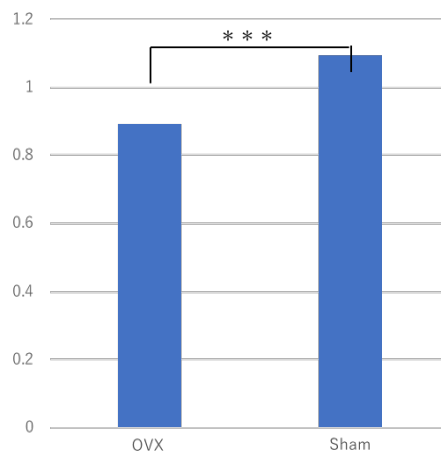
また、組織学的検討では、健常ラットや偽手術ラットのインプラント周囲骨と比較して、骨粗鬆症ラットではインプラント周囲骨にマイクロクラックが多く発生した。その周囲でのスクレロスチンの高い発現および発現量を確認した。また、終末糖化・酸化物の過形成・AGEs 量を計測したところ、AGEs 量の増加が認められた。したがって、骨粗鬆症ラットのインプラント周囲骨において骨強度・骨質の低下が示唆された。また、インプラントに荷重をかけると、マイクロクラックの発生が認められ、またスクレロスチンの発現も認められ、周囲の死細胞の数の上昇も認められた。

骨粗鬆症治療薬の投与による検討は、骨粗鬆症モデルの作成に時間がかかるため現在検討を行っている段階で、成果は出ていない。継続して検討を続けていく予定である。

非荷重 : BMD (g/cm<sup>3</sup>)



荷重 : BMD (g/cm<sup>3</sup>)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	古谷野 潔  (Koyano Kiyoshi)  (50195872)	九州大学・歯学研究院・教授    (17102)	
研究分担者	鮎川 保則  (Ayukawa Yasunori)  (50304697)	九州大学・歯学研究院・准教授    (17102)	
連携研究者	藏田 耕作  (Kurata Kosaku)  (00368870)	九州大学・工学研究科・准教授    (17102)	