

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：27102  
研究種目：若手研究  
研究期間：2018～2021  
課題番号：18K17154  
研究課題名（和文）糖代謝・骨代謝クロストークによる臓器間ネットワークに焦点を当てた新規骨質制御戦略

研究課題名（英文）Novel Bone Quality Regulation Strategy Focused on Inter-organ Networks by Glucose and Bone Metabolism Crosstalk

研究代表者  
青沼 史子（Aonuma, Fumiko）  
九州歯科大学・歯学部・医員

研究者番号：60815900  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：インプラント治療やそれを目的とする骨造成手術において、骨粗鬆症は骨吸収を惹起し、骨造成手術を行っても新生骨が有意に少ないとされている。近年、骨代謝と糖代謝との関連が注目され、糖代謝治療薬が骨代謝や創傷治癒にも影響を及ぼすことが考えられるため、骨粗鬆症モデルラットを用いて検討した。これにより骨粗鬆症モデルラットにおいて糖代謝治療薬が骨造成手術後の骨造成維持や創傷治癒の改善に、影響を及ぼす可能性が示唆された。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、骨代謝と糖代謝との関連が注目され、糖代謝治療薬が骨代謝や創傷治癒にも影響を及ぼすことが考えられている。実際に、糖代謝治療薬は骨代謝に微弱ながらも影響を与え、骨の治癒改善に役立つ可能性があることが示唆された。現在、骨粗鬆症治療薬のBP製剤には歯科治療を契機とした顎骨壊死や骨の治癒遅延などが起こることが問題となっている。経口で使用できる糖代謝治療薬は、顎骨壊死のリスクも低く、安価で広く一般に使用することができることから、今後のインプラント治療やインプラント治療を目的とした骨造成手術において骨代謝の改善に寄与する可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：It is believed that osteoporosis induces bone resorption in implant therapy and osteogenic surgery for this purpose, and that new bone formation is significantly reduced even after osteogenic surgery. Recently, the relationship between bone metabolism and glucose metabolism has been attracting attention, and since it is thought that glucose metabolism drugs may also affect bone metabolism and wound healing, we investigated this using a rat model of osteoporosis. The results suggest that therapeutic agents for glucose metabolism may affect the maintenance of bone formation and wound healing after osteogenic surgery in osteoporosis model rats.

研究分野：歯科補綴学分野

キーワード：骨代謝 糖代謝 骨造成 OVX メトホルミン

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎え、インプラント治療を希望する患者の有病率は増加傾向にある。なかでも骨粗鬆症に罹患している患者においては、骨量減少や骨強度の低下が問題視されている。骨粗鬆症患者に対するインプラント治療では、インプラント体の生存率に有意な差は認めないが、インプラント周囲辺縁骨の吸収を有意に増加するといった報告や、インプラント治療を目的とした骨造成を行っても造成後の成熟骨の形成が有意に少ないという報告がある。

一方、近年、糖代謝関連薬剤であるインスリンが骨芽細胞に作用することや糖代謝関連薬剤による糖代謝の上昇が骨代謝に影響を及ぼすことが報告されている。また、骨基質の一つであるオステオカルシンが糖代謝に関わることなどが報告されており、糖代謝・骨代謝クロストークが全身的に密接に関連していることが注目されている。

## 2. 研究の目的

本研究では糖代謝骨代謝クロストークによる臓器間ネットワークに焦点を当てた骨質の制御、造成骨の維持および骨吸収の予防法を新規開発することを目指して、糖代謝改善効果を持つ薬剤であるメトホルミンが原発性骨粗鬆症における骨造成治療動態へどのような影響を及ぼすかを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

実験には 14 週齢の雌性 Wistar 系ラット 18 匹を用いた。卵巣摘出術 (OVX) を施行したラットに生理食塩水を投与した群 (OVX 群) 経口糖代謝治療薬 (メトホルミン) を投与した群 (OVX + Met 群) 疑似手術を施行した群 (SHAM 群) の 3 群に (各群 6 匹ずつ) 分けた。

OVX および SHAM 手術を施行してから 8 週後に頭蓋骨に直径 4 mm のトレフィンバーを用いて骨欠損 (critical defect) を 2 つ作製し、一つには骨補填材 (β-TCP) を填入し、もう一方には何も入れず血餅のみとして閉鎖した (図 1)。

頭蓋骨への手術から 8 週後に屠殺を行い、試料採取を行った。薬剤の投与中は週一回、体重測定を行い、4 週間に一度、糖負荷試験にて糖代謝の状態を確認した。

また、骨造成を行った部位は、残留する骨欠損の面積と定着した骨補填材の面積を、骨欠損を作製した部位は、残留する骨欠損の面積を画像解析ソフト (Image J) により計測し評価した (図 2, 3)。

統計処理には ANOVA 分散分析、Tukey-Kramer 多重比較検定を用いた。



図 1 骨造成手術時の写真



図 2 採取後の頭蓋骨の写真



図 3 計測した部位の写真

## 4. 研究成果

OVX 群では SHAM 群と比較して体重が増加する傾向にあったが、有意な差は認められなかった。OVX + Met 群では、OVX 群ほどではないが軽度に体重が増加する傾向が認められた。一般的に OVX を行うと、体重が増加する傾向がみられるが、糖代謝治療薬によりその体重変化が改善されることはなかった (図 4)。

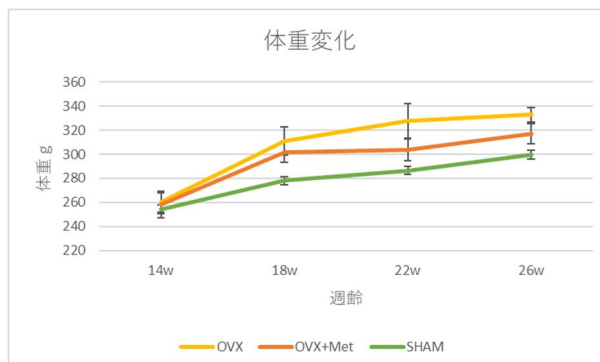


図 4

糖負荷試験の結果では、OVX 群において糖負荷後 30 分経過時の血糖値が、他の 2 群と比較して上昇している傾向にあったが、有意差は認められなかった。

OVX + Met 群において糖負荷後 30 分経過時の血糖値は SHAM 群と比較して同程度の状態を示していた (図 5)。

卵巣摘出によるエストロゲンの減少が、血糖値の上昇を引き起こすという報告があることから、この糖負荷試験においてもその傾向が示されたものと考えられた。また、OVX 群における血糖値の上昇傾向は、糖代謝治療薬のメトホルミンにより、その上昇傾向を緩やかに抑制する可能性が考えられた。

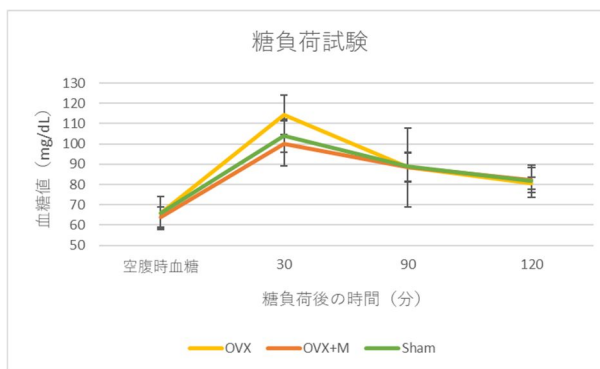


図 5

頭蓋骨の評価では、骨欠損の面積は 3 群の間で有意な差は認められず、骨の治癒に大きな差はないことが示された (図 6)。

骨補填材を填入した側の骨欠損の面積 (骨補填材が定着しなかった部分) は、SHAM 群と比較すると OVX 群では増加している傾向が認められた。また、OVX + Met 群においては OVX 群と比較して骨欠損がわずかに減少する傾向がみられたが、SHAM 群ほどは改善せず、いずれの群間も有意な差は認められなかった (図 7, 8)。

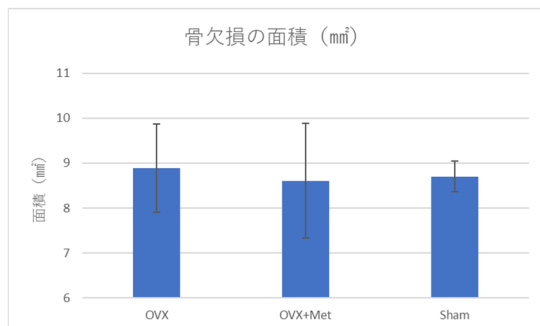


図 6

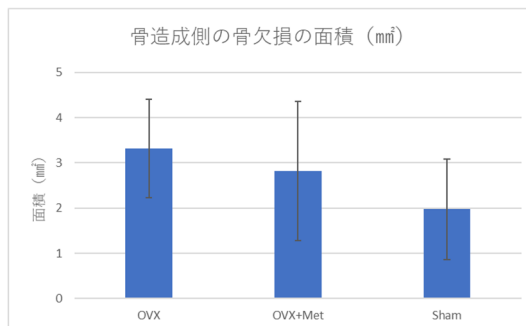


図 7

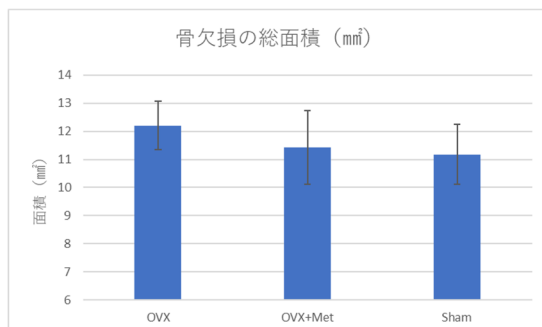


図 8

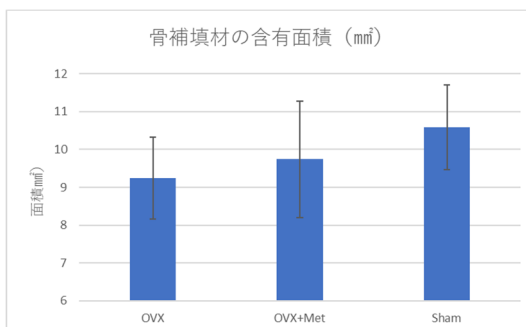


図 9

また、骨欠損における骨補填材の含有面積は、SHAM 群が最も大きく、OVX 群では減少する傾向が認められた (図 9)。

OVX 群では補填材が骨に置換されにくい傾向にあることが考えられ、メトホルミンによって骨補填材が欠損部に維持される傾向がみられた。

以上の結果から、ラットにおいても卵巣摘出術後は体重の増加や、糖負荷後短時間での血糖値上昇が比較的高くなる傾向を示していた。体重増加は糖尿病治療薬 (メトホルミン) により改善する傾向が示され、血糖値の上昇もメトホルミンの作用により緩やかにすることが考えられた。また、骨造成の結果も骨粗鬆症モデルラットでは骨の治癒が低下するだけでなく、造成に用いた人工骨の維持が悪化する傾向がみられた。こちらもメトホルミンの作用により軽度に改善する傾向がみられた。

このことから糖代謝治療薬は骨代謝に影響を与え、骨の治癒改善に役立つ可能性があると考えられる。骨粗鬆症治療薬の BP 製剤には歯科治療を契機とした顎骨壊死や、骨の治癒遅延などの

影響があることが問題となっているが、経口で使用できる糖代謝治療薬は、顎骨壊死のリスクも低く、安価で広く一般に使用することができることから、今後のインプラント治療やインプラント治療を目的とした骨造成手術において骨代謝の改善に寄与する可能性があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakagawa Tomohito, Tsuka Shintaro, Aonuma Fumiko, Nodai Tomotaka, Munemasa Takashi, Tamura Akiko, Mukaibo Taro, Kondo Yusuke, Masaki Chihiro, Hosokawa Ryuji	4. 巻 65-2
2. 論文標題 Effects of metformin on the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 219-224
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2186/jpr.JPOR_2019_629	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aonuma Fumiko, Higashi Sen, Tsuka Shintaro, Ohsumi Tomoko, Masaki Chihiro, Hosokawa Ryuji, Takeuchi Hiroshi	4. 巻 63-3
2. 論文標題 Effect of aging on bone metabolism: the involvement of complement C1q	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 393-399
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2186/jpr.JPOR_2019_644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------