

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007 ～ 2009

課題番号：19592225

研究課題名（和文）SPECT を応用した義歯床下骨組織の経時的・定量的骨代謝回転の研究

研究課題名（英文）Evaluation of Bone Metabolism of Alveolar Bone beneath the Denture Base by using SPECT

研究代表者

横山 政宣（YOKOYAMA MASAYOSHI）

東北大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：20396500

研究成果の概要（和文）：本研究では、ラットの臼歯を抜歯した後実験義歯を装着し、歯槽骨、義歯床下顎堤および顎関節部における骨リモデリングの様相を SPECT を用いて経時的に観察した。実験では、Wistar 系雄性ラットを用い、抜歯後に実験義歯を装着。義歯装着後に Tc-99m-MDP 76MBq を尾静脈より静注し撮像を行った。その結果、SPECT 画像は、Planer 像と比較して解像度は低下するものの、健側と抜歯測での RI の集積値の違いを見るのに十分な画像を得ることができた。これらの知見は歯科補綴学的に新たな診断の基礎をなす有用な結果であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to reveal the dynamic change of bone metabolism under the denture base using SPECT. Wistar rats were anesthetized with pentobarbital and the right maxilla teeth were extracted. To observe the bone metabolic activity, SPECT of rat cranium was taken using a gamma-camera. Tc-99m-MDP (74MBq/rat) was injected intravenously. Although the SPECT images were lower quality than planer bone scitigram, quantitative analysis of the the images provided sufficient information to examine the bone metabolic activity of alveolar bone beneath the denture base.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・補綴理工系歯学

キーワード：骨代謝、有床義歯、骨シンチグラフィ、SPECT

## 1. 研究の背景

顎骨においては、咬合などによる生理的なメカニカルストレスを受ける環境下でリモデリングが行われている。咬合圧は歯の喪失や義歯などの補綴物の装着することで容易に変化する物であり、それに伴い生じる顎骨のリモデリングもそうした生体内の環境変化に順応する形で行われていると考えられる。しかしながら歯の喪失による歯槽骨の吸収や、義歯装着によって生じる顎骨の吸収がどのような作用機序による物であるかは未だに不明な点が多い。

今日の画像診断装置の発達により、骨の形態変化・病態に関して精度の高い診断が可能となった。しかし、CTやMRIによる画像診断では、骨の形態的变化が急性的还是慢性的なものであるかといった時間的変化を明らかにすることは難しい。一方、骨シンチグラフィは、使用する放射性薬剤である<sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate (<sup>99m</sup>Tc-MDP)が、骨形成の盛んな部位に選択的に強く集積する特性を有することから、骨のリモデリングの状態を動的に把握することが可能である。

## 2. 研究の目的

本研究では、ラットの臼歯を抜歯した後実験義歯を装着し、歯槽骨および床下顎堤の骨リモデリングの様相をSPECTによる骨シンチグラフィを用いて経時的に観察する。申請者は、独自に高解像度を得られるピンホールコリメーターを開発に成功している。このピンホール型コリメーターを用いることで、より高空間分解能（解像度）の画像を得ることが出来る。これにより、従来では難しかった小動物実験における骨シンチ画像をより鮮明に描出することが可能となった。更にSPECTによって得られた画像を三次元立体構築することにより、種々の生体画像診断法に応用していくことが可能となる。これらの特性を利用し、義歯装着が床下顎堤の骨組織に及ぼす影響を経時的に観察していくことが可能である。

## 3. 研究の方法

### (1) 実験動物の作製

#### ①被験動物（歯牙欠損モデル）

- ・Wister系雄性ラット40匹（12時間の明暗周期、温度管理のもとで飼育）
- ・右側臼歯全て（3本）をペントバルビタール麻酔下で抜歯。抜歯したラット10匹には実験義歯を装着し実験群とする。残り20匹は義歯未装着のままコントロール群とする。

#### ②実験義歯の装着

- ・抜歯後3週目（抜歯創治癒後：抜歯窩付近の骨代謝活性は通常レベルに低下）に麻酔下で印象採得。
- ・上顎切歯部に維持装置を設置した実験用義歯を製作。抜歯後4週目に口腔内装着。

### (2) SPECTによる3次元解析

SPECT装置にて上記のデータを3Dで収集し立体構築を行い、咬合の変化が骨のリモデリングに与える影響3次元的に検討していく。

#### ①SPECTの撮像

- ・抜歯4日後、1, 2, 3, 4週間後および義歯装着4日後、1, 2, 3, 4週間後に、実験群、コントロール群それぞれ20匹を対象とする。
- ・エーテル麻酔下で、<sup>99m</sup>Tc-MDP 76MBqを尾静脈より静注し、SPECTの撮像に供する。
- ・ガンマカメラ：ZLC7500 (Siemens社製：現有)。ピンホールコリメーター：鉛にて自作したピンホール径2mmのもの。撮像距離：20mm。
- 収集モード：マトリックスサイズ-256×256、360°収集、収集時間(180sec/step)。
- 吸収補正はChange法、再構成フィルタはrampフィルタを用いる。

#### ②3相骨シンチグラフィ

- ・骨組織への<sup>99m</sup>Tc-MDP集積過程と血流によるカウント値の時間差から炎症性反応と骨代謝回転を明らかにするため<sup>99m</sup>Tc-MDP静注5分、30分、2時間後にstatic収集を行う。
- ・頭位固定装置とマーカーの設置：コリメーターと頭蓋との位置を一定に保つため、自作の頭位固定装置を用いる。単純X線写真との重ね合わせを行うため、頭位固定装置にマーカーを設置する。

#### ③画像解析

- ・骨シンチ画像ファイルは、データ処理装置scintipac700（島津社製：現有）からファイル変換ソフトpicMA0（島津社製）を用いてTIFFフォーマット(16bit)に変換し、画像解析ソフトosiris（Geneva University Hospital）で解析処理を行う。
- ・欠損側床下顎堤部と反対側（健側）歯槽骨部、および両側顎関節部にそれぞれ関心領域（ROI）を設定し、各ROIにおける<sup>99m</sup>Tc-MDPの集積カウント数を測定する。

#### ④分析

- ・実験群の健側歯槽骨部と義歯側床下顎堤部および両側顎関節部、コントロール群の健側歯槽骨部と抜歯側顎堤部および両側顎関節部との集積カウント数を比較する。
- ・それぞれの群における健側集積値に対する義歯側、抜歯側の顎堤部および顎関節部での集積値の割合（放射活性比）を算出し、これ

をコントロール群、実験群における顎関節部の骨代謝回転の指標として、経時的に評価検討する。

・統計学的検討(放射活性比)を算出し、これをコントロール群、実験群における顎関節部の骨代謝回転の指標として、経時的に評価検討する。

・統計学的検討には、統計処理ソフト SPSS<sup>®</sup>を用い、Mann-Whitney U 検定にて行う。

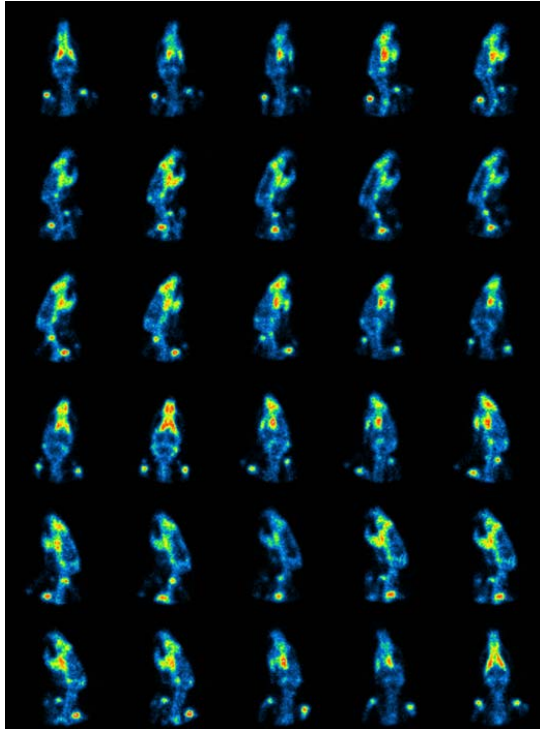
### (3) 組織学的検討

・骨シンチグラフィ所見に対応する骨組織での組織反応を検証するため、骨シンチ撮像と同時期に実験群、コントロール群各5匹ずつ屠殺し、組織標本を作製し、組織学的な観察を行う。

## 4. 研究成果

### (1) SPECT による画像構築

平成 20 年度においては、SPECT 装置にて上記のデータを 3D で収集し立体構築を行い、咬合の変化が骨のリモデリングに与える影響を 3 次的に検討した。実験では、Wister 系雄性ラットを用い、抜歯後に実験義歯を装着。義歯装着後 4 日後、1, 2, 3, 4 週間後に Tc-99m-MDP 76MBq を尾静脈より静注し撮像を行った。SPECT の撮像条件は、マトリックスサイズ 256×256、360° 収集、収集時間 (180sec/step) とし、画像の吸収補正は Change 法、再構成フィルタは ramp フィルタを用いた。その結果、SPECT 画像は、Planer 像と比較して解像度は低下するものの、健側と抜歯側での Tc-99m-MDP の集積値



の違いを見るのに十分な画像を得ることができた (図 1)。これにより義歯装着後の義歯床下骨組織および顎関節部での骨代謝回転の状態を 3 次的にまた経時的に観察することに成功した。これらの変化は、骨に加わるメカニカルストレスの変化に適応するための生体反応として骨代謝活性に変化が生じ骨のリモデリングが生じたものと考えられる。

### (2) 義歯床下骨組織の放射活性の経時的変化

実験群における実験用義歯装着後の義歯床下骨組織の放射活性比、ならびに義歯を装着していない対照群における抜歯側の放射活性比の経時的変化を図 2 示す。このときの経過日数は、実験群における義歯装着時、すなわち抜歯 4 週間後を起点として表した。

対照群における抜歯側の健側に対する放射活性比には明らかな経時的変化は観察されず、抜歯側と健側の集積カウント数には有意差は認められなかった (Mann-Whitney U 検定、 $p < 0.05$ )。一方、実験群においては義歯装着 4 日後から 2 週間後まで放射活性比は上昇し、3 週間後に減少傾向を示した。装着 4 日後、1 週間後まで放射活性比は上昇し、3 週間後に減少傾向を示した。装着 4 日後、1 週間後、2 週間後における義歯側と健側の集積カウント数には有意差が認められた (Mann-Whitney U 検定、 $p < 0.01$ )。さらに実験群義歯側と対照群の抜歯側との放射活性比を比較したところ、4 日後、1 週間後、2 週間後において有意な差を認めた (Mann-Whitney U 検定: 4 日後、2 週間後  $p < 0.01$ 、1 週間後  $p < 0.05$ )。

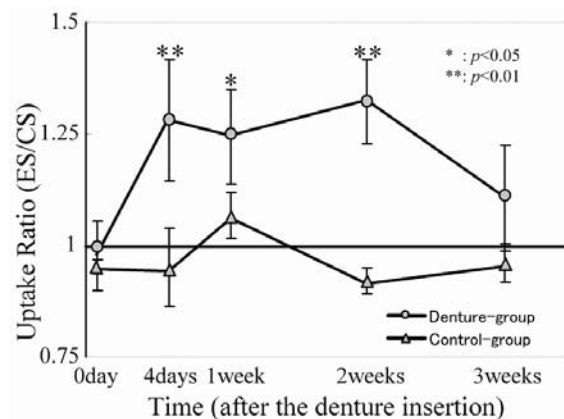


図 2 義歯床下骨組織の放射活性の経時的変化

#### 組織所見

歯槽骨部のH-E染色による組織所見では(図3)、実験群の粘膜上皮では厚さに変化は見られなかった。また、粘膜下結合組織は圧平され膠原線維は骨表面に近い部位で密度を増して走行していた。

この期間の集積値の増加は、義歯装着による炎症に起因するものではなく、骨の代謝回転の亢進であると結論づけることができる。

さらに組織学的にこの期間に義歯側の義歯床下組織において際立った炎症所見が認められず、骨表面には多数の骨芽細胞が観察されたことから上記の結果を裏付けることが出来る。

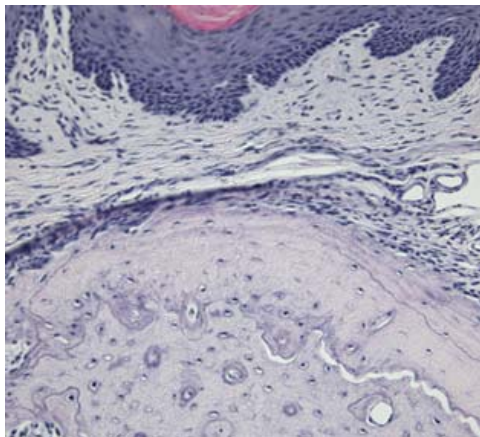


図3. 義歯床下顎堤の組織像

#### 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3件)

- ① Yokoyama M, Atsumi T, Tsuchiya M, Koyama S, Sasaki K.  
Dynamic changes in bone metabolism in the rat temporomandibular joint after molar extraction using bone scintigraphy.  
European Journal of Oral Sciences 査読有 117(4) 374-379 2009
- ② M. Yamamoto, M. Yokoyama, S. Koyama, Y. Funaki, Y. Kikuchi, K. Nakamura, K. Nakazawa, H. Yamazaki, K. Ishii, K. Sasaki  
Evaluation of Bone Metabolism of Temporomandibular Joint by using high

resolution PET scanner

Interface Oral Health Science 査読有 1  
190-192 2009

- ③ Sasaki H, Koyama S, Yokoyama M et al.  
Bone metabolic activity around dental implants under loading observed using bone scintigraphy.  
The International journal of oral & maxillofacial implants 査読有 23  
827-834 2008

[学会発表] (計11件)

- ① 山本未央, 横山政宣, 小山重人, 佐々木洋人, 佐々木啓一  
即時荷重, 早期荷重負荷の相違がインプラント周囲骨代謝活性に及ぼす影響  
日本口腔インプラント学会学術大会  
2009/9/25-27 大阪
- ② 山本未央, 横山政宣, 高橋春江, 遠藤康男, 佐々木啓一  
窒素含有 bisphosphonate の骨との結合におよぼす etidronate の効果に関する分子イメージング的検討  
歯科基礎医学会学術大会  
2009/9/9-11 新潟
- ③ 山本未央, 横山政宣, 佐々木洋人, 小山重人, 船木善仁, 菊池洋平, 中村賢司, 中沢浩一, 山崎浩道, 石井慶造, 佐々木啓一  
高解像度PETを用いた即時, 早期荷重負荷時の歯科インプラント周囲骨代謝活性に関する研究  
第6回東北大学バイオサイエンスシンポジウム 2009年6月16日 仙台
- ④ 山本未央, 横山政宣, 佐々木洋人, 小山重人, 船木善仁, 菊池洋平, 中村賢司, 中沢浩一, 山崎浩道, 石井慶造, 佐々木啓一  
Imaging of Bone Metabolism - Nuclear Medicine Approach Using Fine PET -  
第1回半導体PETカメラワークショップ/ユーザーズミーティング 2009年4月25日 大阪
- ⑤ 渥美知洋, 横山政宣, 土谷昌広, 佐々木洋人, 小山重人, 伊藤正敏, 渡邊誠, 佐々木啓一  
片側性咬合支持喪失ラットによる顎関節部骨リモデリングに関する研究  
第29回東北骨代謝研究会  
2008年2月2日 仙台  
CLINICAL CALCIUM
- ⑥ 山本未央, 横山政宣, 渥美知洋他

高解像度PETによるラット歯槽骨抜歯窩部  
および顎関節部の骨代謝動態の検討  
第5回東北大学バイオサイエンスシンポジ  
ウム

2008年5月19日 仙台

- ⑦T. Atsumi, M. Yokoyama, M. Tsuchiya, H. Sasaki, M. Yamamoto, S. Koyama, M. Itoh, M. Watanabe, K. Sasaki  
Bone-remodeling in TMJ induced by unilateral occlusal loss in Rat  
The 86th Meeting of the IADR  
Metro convention center 2008年7月2-5日 Toronto

- ⑧横山政宣, 山本未央, 佐々木洋人, 小山重人, 佐々木啓一

即時荷重負荷後のインプラント周囲骨代謝活性 -骨シンチグラフィを用いた核医学的な評価-

2008年10月11,12日 仙台

- ⑨山本未央, 横山政宣, 佐々木洋人, 渥美知洋, 小山重人, 船木善仁, 菊池洋平, 中村賢司, 中沢浩一, 山崎浩道, 石井慶造, 佐々木啓一

ラット歯槽骨抜歯窩部および顎関節部の骨代謝動態

-高解像度PETによる核医学的検討-

第29回サイクロトン共同利用実験研究報告会

2008年11月17-18日 仙台

- ⑩T. Atsumi, M. Yokoyama, M. Tsuchiya, H. Sasaki, S. Koyama, M. Ito, M. Watanabe, K. Sasaki

Bone remodeling in temporomandibular joint induced by unilateral loss of occlusal support

The 12th Meeting of the ICP

2007年9月5-8日 福岡

- ⑪渥美知洋, 横山政宣, 土谷昌広, 佐々木洋人, 小山重人, 伊藤正敏, 渡邊誠, 佐々木啓一

片側性咬合支持喪失による顎関節部骨リモデリングに関する検討

第20回日本顎関節学会学術大会

2007年7月14,15日 仙台

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

横山 政宣 (YOKOYAMA MASAYOSHI)  
東北大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号：20396500

### (2) 研究分担者

佐々木 啓一 (SASAKI KEIICHI)  
東北大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号：30178644

小山 重人 (KOYAMA SHIGETO)

東北大学・病院・准教授

研究者番号：10225089

佐々木 洋人 (SASAKI HIROTO)

研究者番号：60431582

東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤講師