

平成21年 5月15日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2007～2008

課題番号：19890009

研究課題名（和文） 高血糖期間の差がインプラント体埋入初期の周囲組織に与える影響

研究課題名（英文） Effect of Hyperglycemia on the Tissue around Implants at early Stage after Implantation

研究代表者

山本 薫 (YAMAMOTO KAORU)

北海道大学・北海道大学病院・医員

研究者番号：20451429

研究成果の概要：

高血糖期間が長期にわたるとインプラント体と骨の接触率が低くなる原因の一つは、オッセオインテグレーションに関わる骨芽細胞と破骨細胞の増殖能への影響、破骨細胞の骨吸収機能自体への影響、また骨基質との接着への影響により、インプラント体埋入初期にオッセオインテグレーションが獲得しにくい環境であったことが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 1,220,000 | 0 | 1,220,000 |
| 2008年度 | 1,350,000 | 405,000 | 1,755,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,570,000 | 405,000 | 2,975,000 |

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：高血糖期間，オッセオインテグレーション，マイクロアレイ

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会の到来とともに、様々な疾患を有する高齢者が増加している。これら全身疾患の一つである糖尿病についても、罹患者の増加が報告されている。糖尿病は骨に影響を与える全身疾患であり、また創傷治癒の遅延や易感染性、唾液分泌の低下やそれに伴う口腔内の悪環境などの点か

ら、これまで糖尿病患者に対するインプラント治療は禁忌とされてきた。

糖尿病患者に対するインプラント治療に関するこれまでの臨床研究では、血糖値が良好にコントロールされていれば、糖尿病患者におけるインプラント治療は健常者と成功率に差が無いという報告とともに、健常者と比較し予後が悪いという報告もある。またインプラント治療を行う前の

患者の糖尿病歴が、インプラント治療の成功率に関連があったという報告もある。このように糖尿病患者に対するインプラント治療に関しては、未だ明確にされていない問題がある多々残されている。

これまでの基礎的な糖尿病とインプラントに関する研究から、高血糖の動物ではコントロールよりも骨とインプラント体の接触率が低いことが明らかにされている。しかしこれらの研究におけるインプラント体埋入前の高血糖期間の設定は様々であり、術前の高血糖期間の差が、その後のインプラント体周囲のオッセオインテグレーションに影響を与えるかどうかに関しては未だ不明である。

そこで、著者は患者の糖尿病歴がインプラント治療の成功率に与える影響を明らかにすることを目的とし、高血糖動物を用いて、高血糖状態の期間の長さがチタンインプラント体周囲のオッセオインテグレーションおよび骨形成に与える影響を検索した。その結果、高血糖長期群は短期群よりもインプラント体埋入初期にインプラント体と骨の間に侵入した線維性組織が多く、骨とインプラント体の接触率が低い傾向を示すことを明らかにした。また、高血糖長期群においては短期群よりもインプラント体に接する新生骨量は、少ない傾向にあった。これらの結果から、高血糖長期群は短期群と比較し、インプラント体近傍の骨形成に障害を受けていることが示唆され、また長期群は短期群よりも骨改造が遅延していたことから、長期群のほうが破骨細胞に対して影響を与えることが示唆された。

以上のように、高血糖期間が、骨芽細胞と破骨細胞に影響を与えることが示されたが、細胞に対しどのような影響を与えるかということに関しては未だ不明な点が多い。また、オッセオインテグレーションに影響を与える大きな要因は、インプラント体埋入直後にインプラント体と骨との間に介在した線維組織であることが明らかとなったが、高血糖期間と線維組織侵入の因果関係については不明である。そこで本研究では、さらにこの点を明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

インプラント体埋入前の高血糖期間が、インプラント周囲の骨芽細胞と破骨細胞の機能へ与える影響およびインプラント体埋入初期のインプラント体周囲の細胞への影響を明らかにすることである。具体的には、骨芽細胞と破骨細胞の増殖機能およびインプラント体近傍の細胞の遺伝子発現について検索する。

3. 研究の方法

実験動物としてWistar系ラットを用い、高血糖短期群（以下短期群とする）、高血糖期間長期群（以下長期群とする）およびコントロール群の3群に分けた。チタンインプラント体を左側大腿骨に埋入した。

(1) 実験1

インプラント体埋入1週後と2週後において、インプラント体を含む骨組織を採取し、硬組織を脱灰後、標本を作製した。この標本において細胞分裂能の指標であるBrdU陽性細胞を観察するために免疫組織染色を行い、インプラント体近傍組織の骨芽細胞と破骨細胞のBrdU陽性細胞数の検索を行った。

(2) 実験2

インプラント体埋入1週後、インプラント体近傍の組織を採取し、抽出したmRNAについてマイクロアレイ解析を行った。

4. 研究成果

(1) 実験1結果

骨芽細胞は各群ともインプラント体埋入1週後におけるインプラント体近傍の骨髄領域において多く認められ、長期群は短期群と比較し、細胞分裂能の高い骨芽細胞の数が少ない傾向を示した。

破骨細胞は埋入2週後におけるインプラント体近傍の骨髄領域において多く認められ、長期群は短期群と比較し、細胞分裂能の高い骨芽細胞の数が少ない傾向を示した。

(2) 実験2結果

インプラント体埋入1週間後において、短期群と長期群がコントロール群と比較し、遺伝子発現が2倍以上低い遺伝子が得られ、さらにこれらの遺伝子の中で長期群が短期群よりも2倍以上低い発現の遺伝子を得た。

これらの遺伝子には、骨タンパクに結合する接着タンパクをコードする遺伝子と、破骨細胞が骨吸収する際に重要なタンパクをコードする遺伝子が含まれていた。

(3) 考察

実験1の結果から、以前著者が示した高血糖期間が長期にわたるとインプラント体と骨の接触率が低くなる原因の一つは、オッセオインテグレーションに関わる骨芽細胞と破骨細胞の増殖能への影響、つまり骨形成に関わる活性化した細胞の量の差がオッセオインテグレーションの差となっていたことが示唆された。

実験2の結果から、高血糖期間が長くなると短いものよりも破骨細胞の骨吸収機能自体への影響が大きくなることが示唆された。これは以前著者が行った病理組織学的検索の結果である、インプラント体埋入時の骨削片の残存が短期群と比較して長期群が多く、骨改造が遅れているという傾向を裏付けるものであった。骨形成には

さらに骨基質との接着に対する影響により、インプラント体埋入初期にオッセオインテグレーションが獲得しにくい状態であったことも示唆された。

(4) 今後の展望

実際の生体におけるこれらの遺伝子の発現を確認、定量し、さらに、インプラント体埋入直後からインプラント体と骨とのオッセオインテグレーションに大きくかかわる埋入初期の線維組織の侵入のメカニズムを解明するために、経時的にどのような遺伝子発現変化があるかを検索する予定である。

さらに、血糖値がインスリン投与によりコントロールされた状態で同様の検討を行い、糖尿病歴の期間の差でオッセオインテグレーションへの影響に差が出るかど

うか、さらに糖尿病歴が短い場合には、糖尿病の影響が少ないということが明らかとなれば、今までは禁忌とされてきた糖尿病患者に対するインプラント治療を、病歴の期間によっては十分可能にすることができる。また、インプラント体埋入直後のインプラント体と骨との間に入り込んだ線維組織の検討を行うことは、糖尿病のみならず、健常者におけるインプラントの失敗の原因の解明にも繋がり、欠損歯列を有する患者に大きな福音をもたらすものと考えられる。

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)

(該当なし)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 薫 (YAMAMOTO KAORU)

北海道大学・北海道大学病院・医員

研究者番号：20451429

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし