

令和 5 年 4 月 28 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10213

研究課題名（和文）オミックス解析とノトバイオト技術を基軸としたインプラント周囲炎治療戦略

研究課題名（英文）Treatment strategy for peri-implantitis based on omics analysis and gnotobiotic technology

研究代表者

近藤 祐介（Yusuke, Kondo）

九州歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：00611287

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、インプラント周囲炎モデルラットに対する口腔乾燥の影響を評価することを目的とした。実験にはWistarラットを用い、上顎骨の両側にインプラントを埋入し、片側のインプラント周囲に絹糸を結紮した。さらに口腔乾燥を引き起こすため、両側の顎下腺と舌下腺を切除した。絹糸結紮によりインプラント周囲の骨吸収が引き起こされ、口腔乾燥により増悪した。また組織学的分析とリアルタイムPCRにより、口腔乾燥がインプラント周囲の炎症を増悪し、破骨細胞分化を誘発することが示された。さらに、口腔乾燥によりインプラント周囲の細菌叢が変化した。以上より、口腔乾燥はインプラント周囲炎を増悪することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔乾燥症は易感染性や創傷治癒不全を引き起こし、歯周疾患を増悪させる。その影響は天然歯周囲に留まらず、インプラント周囲にも及ぶ可能性があるが、その詳細は不明であった。インプラント治療を受ける患者は増加しており、また口腔乾燥症罹患者は加齢とともに増加するため、既に超高齢社会に突入した本邦では口腔乾燥症を有するインプラント治療を行った患者は飛躍的に増加することが予想される。そのため、本研究で得られた成果は口腔乾燥症を有する患者におけるインプラントを良好に保つため必要なものである。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to evaluate the effects of xerostomia on peri-implantitis in a rat model. Wistar rats were used as an experimental animal. Implants were placed on both sides of the maxilla, and a silk ligature was tied around the implant on one side. In addition, bilateral submandibular and sublingual glands were excised in order to induce xerostomia. As results, silk ligation induced peri-implant bone resorption, which was exacerbated by xerostomia. Histological analysis and real-time PCR also indicated that xerostomia exacerbated peri-implant inflammation and induced osteoclast differentiation. Furthermore, xerostomia altered the peri-implant flora. These results suggested that xerostomia exacerbates peri-implantitis.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：口腔乾燥 インプラント周囲炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

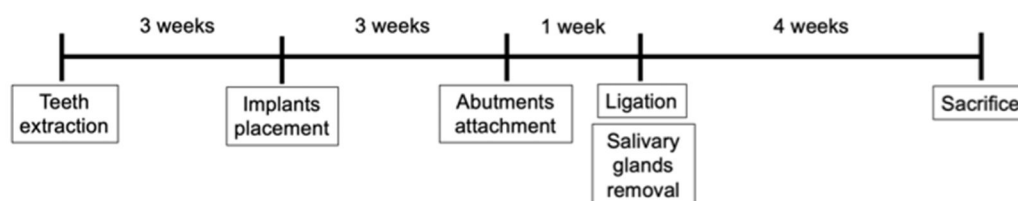
インプラント治療は優れた機能性と予知性を兼ね備え、現在の歯科治療において欠くことのできないオプションとなっている。一方、口腔乾燥症はカリエスリスクの上昇、疼痛、嚥下障害や構音障害、義歯の装着困難などを引き起こし、歯科補綴治療を行う上でリスク因子となる。さらにプラーク付着の増加、抗菌作用の低下などが原因となり、特に歯周疾患に対して悪影響を及ぼすことが明らかとなっている。その影響はインプラント周囲にも及ぶ可能性があり、細菌感染に対し脆弱であるインプラント周囲組織においてより深刻なものとなることが予想されるが、その詳細は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、インプラント周囲炎モデルラットに口腔乾燥を引き起こし、口腔乾燥がインプラント周囲組織に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

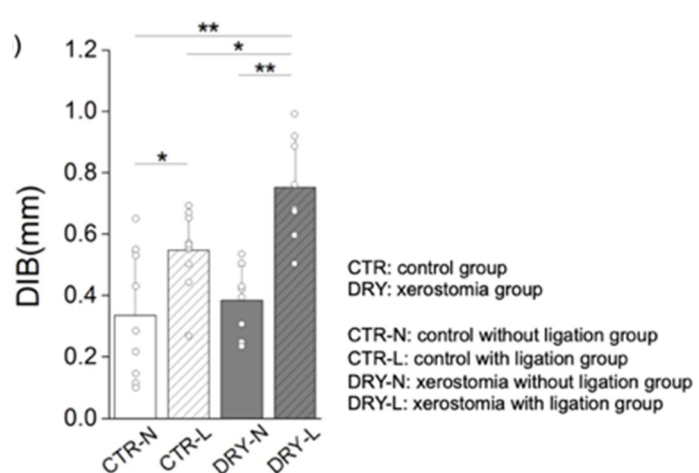
実験動物として5週齢雄性Wistarラットを用いた。実験の流れについて下図に示す。まず上顎両側第一臼歯を抜去し、その3週間後にチタン製インプラントを埋入した。さらに3週間治療を待ち、歯肉を切開、剥離してアバットメントを装着した。その後、ラットをコントロール(CTR)群、口腔乾燥(DRY)群に分け、DRY群では両側の唾液腺(顎下腺と舌下腺)を摘出し、CTR群にはsham operationを行った。また、左右いずれかのアバットメント周囲に絹糸を結紮し、コントロール・非結紮(CTR-N)群、コントロール・結紮(CTR-L)群、口腔乾燥・非結紮(DRY-N)群、口腔乾燥・結紮(DRY-L)群の4群について比較した。結紮から4週間後にマウスを安楽死させ、インプラント周囲組織を採取した。採取したサンプルを用い、マイクロCT、組織学的解析(トルイジンブルー(TB)染色、酒石酸耐性酸性ホスファターゼ(TRAP)染色)、リアルタイムPCR、16S rRNAメタゲノム解析により評価した。データの正規性は、Shapiro-Wilk検定にて検証された。多群間の比較にはTukey-Kramer testを、2群間の比較にはunpaired t-testもしくはone-way ANOVA followed by the Tukey-Kramer multiple comparison testを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。



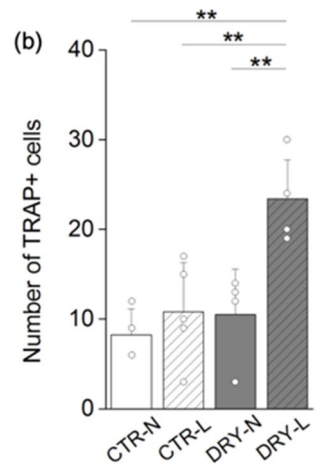
4. 研究成果

全ての群のTB染色像においてインプラントと骨との直接的な接触を認め、また、結紮によりインプラント周囲の骨吸収が引き起こされ、さらに口腔乾燥により骨吸収が亢進していることが観察された。マイクロCTにてインプラント周囲の垂直的骨吸収量(DIB)を評価したところ、CTR-L群、DRY-L群においてCTR-N群、DRY-N群それぞれより有意に大きな骨吸収を認め、さらにDRY-L群においてCTR-L群より有意に大きな骨吸収を認めた。さらに、リアルタイムPCRにてインプラント周囲歯肉における炎症性サイトカイン(IL-1)およびRANKLの発現を評価したところ、DRY-L群で発現量の増加傾向を示した。また、TRAP染色にてインプラントプラットフォーム周囲のTRAP陽性多核細胞をカウントし破骨細胞数を評価したところ、DRY-L群において他群より有意に多くの破骨細胞を認めた。さらに16S rRNAメタゲノム解析から、DRY群の細菌叢を構成する細菌の種類はCTR群と類似していたが、その構成比率はDRY群とCTR群の間で異なることが明らかとなった。

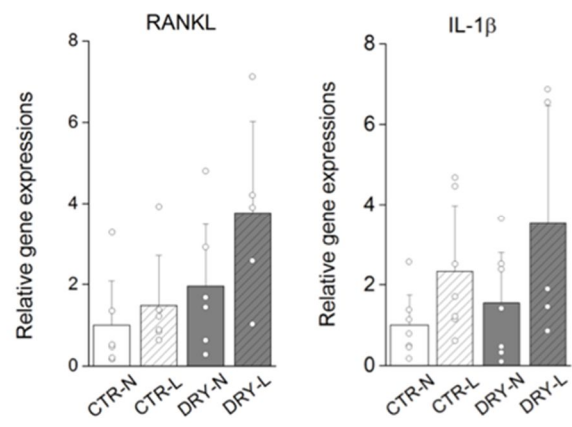
上記の結果より、口腔乾燥によりインプラント周囲の細菌叢の構成比率が変化すること、口腔乾燥のみではインプラント周囲組織へ明らかな悪影響は与えないが、インプラント周囲の清掃不良を伴う場合、口腔乾燥はインプラント周囲炎の病態を増悪させる可能性が示唆された。



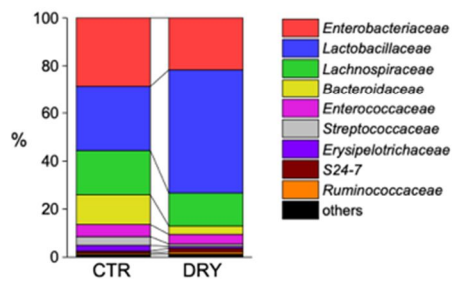
インプラント周囲の垂直的骨吸収量 (DIB)



インプラント周囲骨における破骨細胞数 (TRAP 染色像を用いてカウント)



インプラント周囲粘膜における炎症マーカー (リアルタイム PCR)



インプラント周囲プラークの細菌叢

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hori Y, Kondo Y, Nodai T, Masaki C, Ono K, Hosokawa R.	4. 巻 32
2. 論文標題 Xerostomia aggravates ligation-induced peri-implantitis: A preclinical in vivo study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Oral Implants Res	6. 最初と最後の頁 581-589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/clr.13727	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 堀 裕亮、近藤 祐介、野代 知孝、多田 博昭、向坊 太郎、正木 千尋、小野 堅太郎、細川 隆司
2. 発表標題 口腔乾燥はインプラント治療のリスク因子となり得るか？
3. 学会等名 第50回公益社団法人日本口腔インプラント学会記念学術大会
4. 発表年 2020年

〔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	細川 隆司 (Hosokawa Ryuji) (60211546)	九州歯科大学・歯学部・教授 (27102)	
研究分担者	正木 千尋 (Masaki Chihiro) (60397940)	九州歯科大学・歯学部・准教授 (27102)	
研究分担者	向坊 太郎 (Mukaibo Taro) (50635117)	九州歯科大学・歯学部・助教 (27102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	柄 慎太郎 (Tsuka Shintaro) (20759386)	九州歯科大学・歯学部・特別研修員 (27102)	
研究分担者	田村 暁子 (Tamura Akiko) (30762067)	九州歯科大学・歯学部・特別研修員 (27102)	

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