

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：27102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19136

研究課題名（和文）唾液腺CFTRチャンネルに焦点をあてたインプラント周囲炎の病態解明

研究課題名（英文）Elucidation of the pathophysiology of peri-implantitis focusing on CFTR in salivary gland

研究代表者

多田 博昭（Tada, Hiroaki）

九州歯科大学・歯学部・特別研修員

研究者番号：60817625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：インプラント治療は、欠損補綴治療のオプションとして、一般的に広く国民に認知されてきており、信頼できる治療方法として確立されている。一方で、術後にインプラント周囲炎を呈し、結果としてインプラント治療が失敗に終わる症例も散見される。これまで、インプラント周囲粘膜炎とプラーク蓄積の関連を示す報告はあるものの、インプラント周囲炎との直接的な因果関係は不明なのが現状である。しかしながら、近年新たに口腔乾燥症とインプラント周囲炎との関連について報告されていることから、本研究では、唾液分泌に関わるCFTRチャンネルに着目し、インプラント周囲炎の発症との関連を明らかにすることを目的とする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インプラント治療が欠損補綴の一つの方法として広く用いられるようになった一方で、インプラント周囲炎に罹患したインプラントの増加が問題となってきている。インプラント周囲炎の発症メカニズムに関しては未だに不明な点が多く、その予防法は確立されていない。本研究では、CFTRがインプラント周囲炎に関連している可能性が低いことが示唆されたが、先行研究では唾液分泌量とインプラント周囲炎との関連が指摘されている。唾液腺にはCFTR以外にも唾液分泌と関連するチャンネルが存在するため、今後はそういったチャンネルを含めた解析を行うことで、インプラント周囲炎の予防につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Implant treatment has been widely recognized by the general public as an option for defect prosthodontic treatment and has been established as a reliable treatment method. On the other hand, there are some cases in which peri-implantitis is exhibited after implant placement. As a result, implant treatment ends in failure sometimes. Although there have been reports showing a relationship between peri-implant mucositis and plaque accumulation, the direct causal relationship with peri-implantitis is currently unknown. However, since the relationship between xerostomia and peri-implantitis has been newly reported in recent years. Therefore, in this study, we focus on the CFTR channel involved in salivary secretion and aim to clarify the relationship with the onset of peri-implantitis.

研究分野：インプラント周囲炎

キーワード：CFTR インプラント周囲炎 唾液

### 1. 研究開始当初の背景

インプラント治療が1960年代に臨床応用されて以降、インプラント埋入本数は増加し続けており、近年の超高齢社会の到来によって口腔内で長期に機能しているインプラントの数も同様に増加し続けている。インプラント体除去に至る失敗はインプラント埋入直後に多く、10年累積残存率は96.1%と良好とされているものの、今後平均余命の増加に伴いインプラント周囲炎の発生数は確実に増加するものと考えられる。実際、2016年に日本口腔インプラント学会で報告された「歯科訪問診療におけるインプラント治療の実態調査報告書」でもインプラント体に起きたトラブルの68%がインプラント周囲炎と最多であると報告されており、そのメカニズムの解明および治療法の開発が急務となっている。

インプラント周囲炎がプラークの蓄積と密接な関係にあることには疑いなく、我々もこれまで清掃器具の選択についての研究等、プラークの蓄積を防ぐ方法についての研究を行ってきた。しかし、口腔内の清掃状態が悪いにも関わらずインプラント周囲炎に罹患しないケースがある一方で、口腔清掃状態が良好であるにも関わらずインプラント周囲炎に罹患するケースや同じ口腔内であっても部位によって罹患の有無が大きく異なることを経験しており、プラークの蓄積や咬合関係のみではインプラント周囲炎のメカニズムの説明がつかない場合もあり、さらなるメカニズムの解明が望まれている。

### 2. 研究の目的

インプラント治療は補綴処置のオプションとして一般的に広く国民に認知されており、信頼できる治療方法として確立してきた。しかし一方で、術後インプラント周囲炎を呈し、結果としてインプラント治療が失敗に終わる症例も散見されるのが現状である。これまでインプラント周囲炎と補綴装置へのプラークの蓄積との関連を示す報告は数多くあり、我々も補綴装置の清掃方法についての研究を行ってきた。しかし、プラーク蓄積が必ずしもインプラント周囲炎の発症と相関しない症例が見られるのも事実である。我々の研究室ではプラーク等の直接的な原因に加え、口腔内環境、特に唾液中の成分がインプラント周囲炎の発症に影響を与えているのではないかと考えている。そこで本研究では口腔内環境としての唾液成分に着目し、動物実験において唾液腺導管に発現するpH調整に関わる特定のタンパク質(CFTRチャネル)を分子生物学的手法によりノックダウンし、唾液成分を人為的に変化させることでインプラント周囲炎と唾液中心イオン組成との関係を明らかにすることを目的とする。

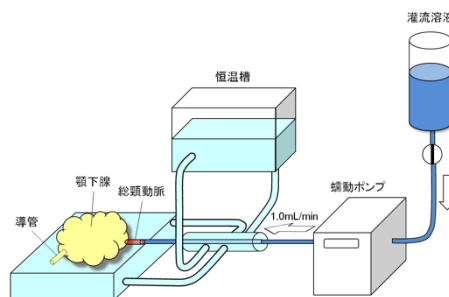
### 3. 研究の方法

インプラント周囲炎モデルラットについては、我々の研究グループですでに作製プロトコルを確立しているが、CFTR SiRNAの逆行性注入を用いたチャネルの機能抑制については奏功しなかった。そこで本研究では、糖尿病発症の原因の1つとして、CFTR遺伝子の変異によって膵臓のβ細胞におけるインスリン分泌調節機能が不全に陥ることが報告されていることから、代替として糖尿病モデルマウスKK-A<sup>y</sup>を用いることとした。

実験には8-10週齢のKK-A<sup>y</sup>およびC57BL/6Jを用いた。実験24時間前にCFTR増強薬であるIvacaftor(10 mg/kg)もしくは生理食塩水を腹腔内投与した。

#### (1) Ex vivo 顎下腺灌流実験

麻酔薬である抱水クロラル[400 mg/kg(体重)]をマウス腹腔内に投与し、顎下腺を総頸動脈および導管とともに摘出する。動脈をニードルにつなぎ、生理食塩水を灌流させる。その後、ムスカリン性刺激薬であるCarbachol(CCh) 0.3 μMを1.0 ml/minで灌流し、導管からの分泌唾液量を測定することで、唾液分泌能を評価する。



#### (2) イオン濃度測定

灌流実験で回収した分泌唾液内のイオン濃度(Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>)をDri-Chem 7000 (FUJIFILM)を用いて測定した。

#### (3) pH測定

イオン濃度測定と同様に、回収した分泌唾液のpHを測定した。測定にはpHメータ:D-53 (HORIBA)を用いた。

#### (4) 組織学的解析

Hematoxylin-eosin(HE)染色を行い、デジタルマイクロスコープVX-5000 (Keyence)で観察した。

#### 4. 研究成果

Ex vivo 顎下腺灌流実験の結果、C57BL/6J (n = 4) と比較し、KK-A<sup>y</sup> (n = 4) で唾液分泌量が有意に減少しており、糖尿病で唾液分泌量が減少することを確認した。これは先行研究の結果とも一致している (図 1)。

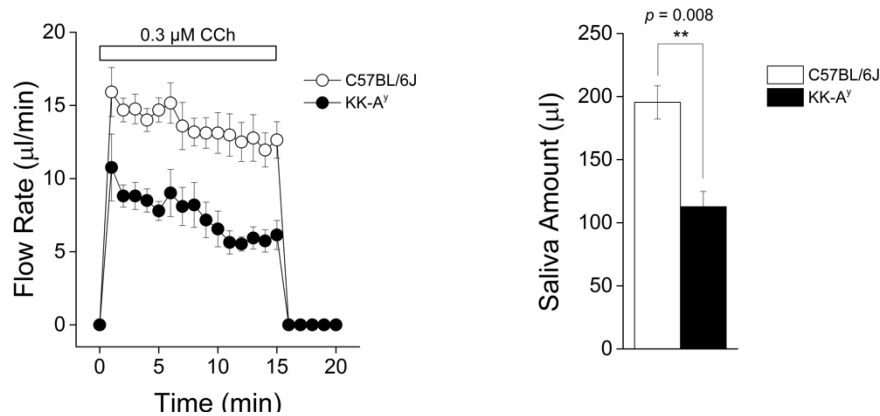


図 1. C57BL/6J と KK-A<sup>y</sup> における唾液分泌速度 (左) および唾液分泌量 (右) の比較

その後、KK-A<sup>y</sup> に CFTR 増強薬である ivacaftor を投与した実験群 (n = 3) と生理食塩水を投与したコントロール群 (n = 4) とで唾液分泌量に変化があるかを同様に比較した。その結果、唾液分泌量は実験群とコントロール群で同等であり、分泌唾液中のイオン濃度および pH に差はなかった (図 2)。

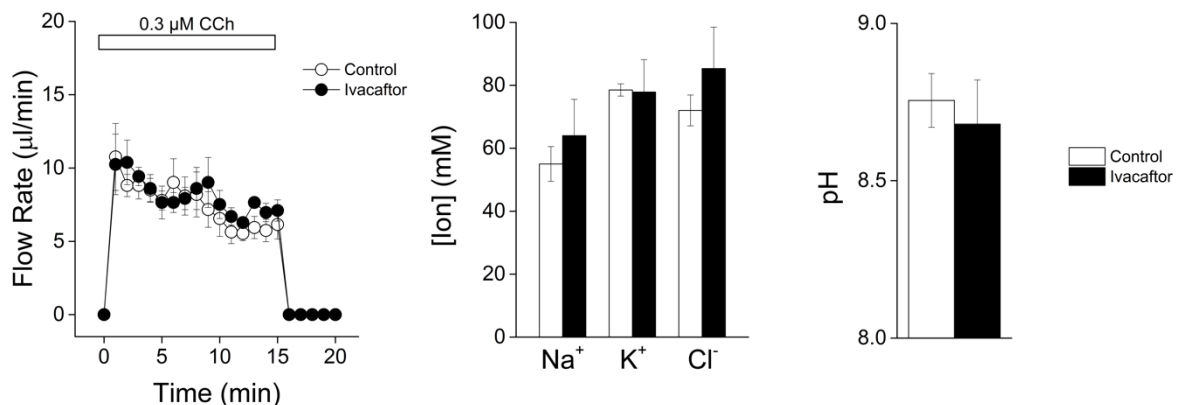


図 2. コントロール群と Ivacaftor 投与群における唾液分泌速度 (左)、分泌唾液中イオン濃度 (中) および pH 唾液分泌量 (右) の比較

また、HE 染色の結果、実験群とコントロール群で顎下腺の腺房細胞および導管細胞の形状や大きさ、炎症性細胞浸潤の程度などに明確な差は認めなかった (図 3)。

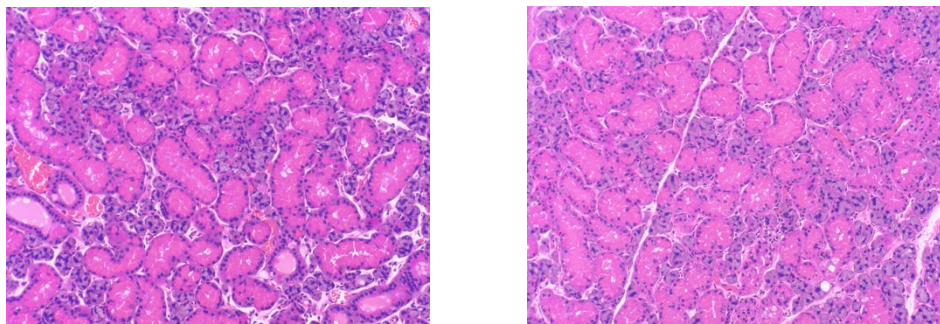


図 3. 組織学的解析 : コントロール群 (左) および Ivacaftor 投与群 (右) の顎下腺 HE 染色像

以上の結果から、CFTR 機能の増強が口腔乾燥症の発症予防に寄与する可能性は低いと考えられることから、現状では、CFTR とインプラント周囲炎との関連は明確にならなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

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

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
---------	---------