

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：27102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06330・19K21414

研究課題名(和文) エンドセリンを基軸としたインプラント周囲粘膜の分子病理学的診断イノベーション

研究課題名(英文) Innovation of molecular pathological diagnosis of endothelin-based peri-implant

研究代表者

野代 知孝 (NODAI, TOMOTAKA)

九州歯科大学・歯学部・医員

研究者番号：00829781

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、インプラント周囲疾患の病態を判別するために、エンドセリン-1(ET-1)を標的としたインプラント周囲粘膜における炎症の新たな診断法を確立することを目的とした。インプラント周囲粘膜炎もしくはインプラント周囲炎患者のインプラント周囲溝から滲出液を採取した。採取したサンプルから、歯周病原細菌5菌種が検出された。また、ELISA法の結果、インプラント周囲粘膜炎、インプラント周囲炎患者のいずれの滲出液からもET-1が検出され、インプラント周囲炎においてより多くのET-1が存在することが明らかとなった。

以上より、ET-1がインプラント周囲疾患の判別に有用である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

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。そのため、インプラントが口腔内で長期に機能するためにインプラント周囲の炎症のコントロールが重要であるが、疾患の初期段階であるインプラント周囲粘膜炎の診断は非常に困難である。本研究により、エンドセリン-1がインプラント周囲における炎症の指標として有用である可能性が示唆され、新たな診断法の確立に繋がることを期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to establish a new diagnostic method for inflammation in the peri-implant mucosa targeting Endothelin-1(ET-1) in order to determine the diagnosis of peri-implant disease. Exudate was collected from the peri-implant sulcus of subjects suffering from mucositis and peri-implantitis. Five periodontopathic bacteria were detected in the collected samples. Moreover, the result of the ELISA revealed that ET-1 remains in the implant sulcus of subject referring peri-implant mucositis and peri-implantitis, and the the amount of ET-1 was larger in patients with peri-implantitis.

It was suggested that ET-1 might be a potent candidate for the diagnosis of peri-implant disease.

研究分野：医歯薬学

キーワード：インプラント周囲炎 インプラント周囲粘膜炎 エンドセリン インプラント周囲溝滲出液

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、インプラント周囲組織の状態を表す指標は、天然歯における歯周病に対するものと類似したものが用いられる。具体的には、1) インプラント周囲溝のプロロービング深さ、2) Bleeding on Probing (BOP) の有無、3) modified Gingival Index (mGI) :インプラント周囲粘膜の炎症の指標、4) modified Plaque Index (mPI) :口腔清掃状態の指標、5) 放射線学的評価などがある (Monbelli et al, 1987)。インプラント周囲炎を評価するには、これらの指標を総合的に判断する必要がある。しかしながら、1) はインプラント上部構造の形態上の制約により、ポケット探針を用いて正確に測定することが困難な場合がある。

最近、血管内皮細胞由来のペプチドとして知られていたエンドセリン (Endothelin-1:ET-1) が、歯周病の病態形成に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。ET-1 は 21 個のアミノ酸残基から構成されるペプチドで、ET-1, 2, 3 の 3 つのアイソフォームが同定されている。歯肉上皮細胞によって産生される ET-1 は炎症性サイトカインの産生促進や疼痛発症など、多様な生理機能を有していることが分かってきた。歯周炎患者の歯肉溝滲出液中の ET-1 濃度が健常者と比較して有意に高いという報告からも、ET-1 が歯周炎病態形成への関与が明らかとなってきた (Fujioka et al, 2003: Journal of Periodont Research)。

そのため、歯周炎、インプラント周囲粘膜炎およびインプラント周囲炎の原因、病態には共通した点も多いため、インプラント周囲粘膜炎およびインプラント周囲炎の病態形成にも ET-1 が関与している可能性が考えられる。

この様な着眼点での報告は現在のところ見られないため、ET-1 とインプラント周囲組織における炎症の関与が確認されたら、インプラント治療の予後観察に客観的指標を導入できると考えられる。

### 2. 研究の目的

口腔インプラント治療の偶発症であるインプラント周囲炎は、インプラント喪失につながる重篤な疾患であるため、疾患の初期段階であるインプラント周囲粘膜炎の正確な診断が重要である。しかし、インプラント周囲炎の病態メカニズムは不明な点が多く、正確な病態を評価することは困難である。最近、血管内皮細胞由来のペプチドである ET-1 が、歯周病の病態形成に関与することが明らかになってきた。

そこで、本研究では ET-1 を標的としたインプラント周囲粘膜における炎症の新たな診査、診断法を確立することを目的とした。

### 3. 研究の方法

九州歯科大学倫理委員会の承認のもと 30 名の被験者において口腔内診査を行い、30 本のインプラントを対象にサンプルの採取を行った。採取部位は、ポケットプロロービングにて最も深い部位を対象とした。

インプラント周囲の診断は、1) インプラント周囲溝のプロロービング深さ、2) BOP の有無、3) mGI:インプラント周囲粘膜の炎症の指標、4) mPI:口腔清掃状態の指標、5) 放射線学的評価を行った。

インプラント周囲炎は、BOP+かつ、ポケットプロロービング深さ $\geq$ 6mm、計測時のレントゲン写真 (デンタル写真) が埋入時のレントゲン写真上と比べて 2mm 以上の骨吸収像を呈するものとし、インプラント周囲粘膜炎は BOP+かつ骨吸収像を呈さないものと定義した。(Berglundh et al, 2018: Journal of Periodontology)

インプラント周囲溝滲出液を以下の方法により採取した。  
歯肉縁上プラークをコットンペレットで除去した後、コットンロールで簡易防湿し、弱風で乾燥した。インプラント周囲溝に 45 号の滅菌ペーパーポイント を 30 秒間挿入し、インプラント周囲溝滲出液を採取した。その後、30 秒待機し、新たな滅菌ペーパーポイントを挿入し、計 5 回繰り返した。

#### (1) 歯周病原細菌感染の検討

以下の歯周病原関連細菌の感染の有無を PCR-invader 法にて検討をした。(n=30)

##### 測定菌種

- ・Porphyromonas gingivalis (Pg)
- ・Treponema denticola (Td)
- ・Tannerella forsythia (Tf)
- ・Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)
- ・Prevotella intermedia (Pi)
- ・Fusobacterium nucleatum (Fn)

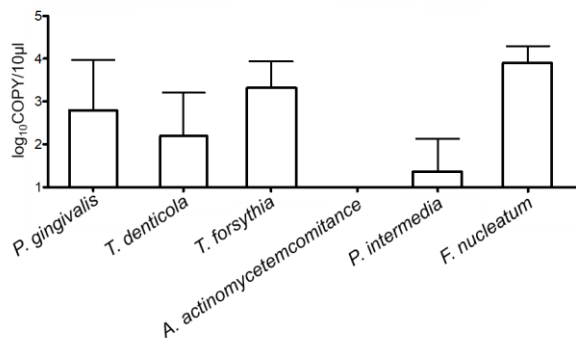
(2) ELISA 法による ET-1 量の検討

採取したサンプルより ELISA 法を用いてインプラント周囲溝滲出液中に含まれる ET-1 量の検討をした。(n=8)

4. 研究成果

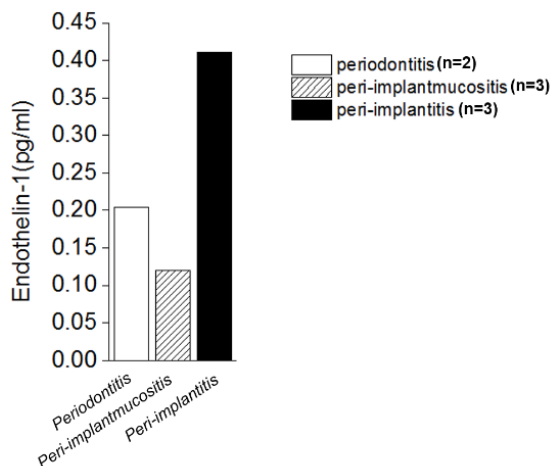
インプラント患者 30 症例に対して、インプラント周囲の歯周病原細菌感染の検討を行った結果、Fusobacterium nucleatum を含む 5 菌種は検出されたが、Aggregatibacter actinomycetemcomitans を検出したインプラントはなかった。(図 1)

図 1



次に、インプラント周囲粘膜炎または、インプラント周囲炎に罹患したインプラントおよび比較対象として歯周炎に罹患した天然歯の周囲から採取された滲出液中の ET-1 量を、ELISA 法を用いて検討した。その結果、インプラント周囲炎に罹患したインプラント周囲の滲出液から多くの ET-1 が検出された。(図 2) しかしながら、上部構造のエマージェンスプロファイルの形態および採取者によってペーパーポイントの挿入力に差があり、十分な滲出液の採取やサンプルへの血液成分の混入などが生じ、安定したサンプル採取が困難な場合もあった。

図 2



現在のところ、インプラント周囲粘膜における炎症の病態診断にまでは至っていないが、ET-1 がインプラント周囲疾患の判別に有用である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 野代知孝、正木千尋、山崎誠也、向坊太郎、近藤祐介、永井康熙、小野堅太郎、細川隆司
2. 発表標題 オッセオインテグレーション獲得後であっても糖尿病はインプラント治療のリスクなのか？
3. 学会等名 第49回日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chihiro Masaki, Seiya Yamazaki, Tomotaka Nodai, Yusuke Kondo, Kentaro Ono, Ryuji Hosokawa
2. 発表標題 Effects of post-osseointegration hyperglycemia on peri-implant tissues
3. 学会等名 97th general session and exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2019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