

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2022

課題番号：19K24149

研究課題名（和文）インプラント周囲組織の治癒促進を目指した安全・簡便な新規手法の開拓

研究課題名（英文）Development of the new safe and simple technique to promote healing of the peri-implant tissues

研究代表者

今井 実喜生 (Imai, Mikio)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：40848016

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：抜歯を行うと周囲の骨が吸収し、インプラントを含めた欠損補綴処置に困難を来すことが多い。本研究では、高血圧症治療薬でありながら骨形成促進効果が報告されているベニジピンに着目し、インプラント埋入後周囲組織の治癒に対する効果を検討した。ラットを用いて、抜歯後にインプラント埋入と同時にPLGA-ベニジピン複合体を投与した結果、インプラント周囲骨-インプラント接触率（BIC）が向上することを確認した。すなわち、ベニジピンはインプラント周囲の治癒を促進す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

欠損した歯を補う治療方法としてインプラント治療が選択されているが、治療に必要な骨量が不足している場合がほとんどである。骨量が不足した場合には骨造成を行うが、手技が煩雑であり、患者の負担も大きいなどの欠点がある。本研究では、薬剤を抜歯窩近傍に単回投与するだけで骨形成を促進させることに成功した。このことは、インプラント治療の簡便化へと繋がる知見であるといえる。

研究成果の概要（英文）：Alveolar bone volume always decreases to a certain extent after tooth extraction, causing difficulties in the fields of prosthetic dentistry and dental implantology. In this study, we focused on benidipine, a drug for hypertension that has been reported to promote bone formation, and investigated its effect on healing of the surrounding tissue after implant placement. Using a rat model with the placement of an experimental implant, we administered PLGA microcarriers containing benidipine simultaneously with the implant placement and confirmed that the bone-implant contact ratio was improved. This suggests that benidipine may promote peri-implant healing.

研究分野：歯学

キーワード：ベニジピン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

欠損した歯を補う治療方法の 1 選択肢としてインプラント治療が選択され、高い成功率が報告されている (Albrektsson, 1988)。インプラントは顎骨に埋入されるため、インプラントを支えるためには十分な骨幅や骨高さが必要となる。

しかし、抜歯を行うと周囲の既存骨は吸収する (Chappuis, 2015)。その結果、欠損部の機能的・審美的回復を行うことが困難になり、また治療の長期予後にも影響する点が懸念される。

我々の教室では、高血圧症治療薬であるベニジピンの骨形成促進効果に着目して研究を行ってきた。ベニジピンは、L 型、T 型、N 型の 3 つのカルシウムチャンネルをブロックする唯一のカルシウム拮抗薬であり、歯肉増殖の報告もなく副作用が少ないため幅広く使用されている。また、血圧を低下させるだけでなく、骨形成を促進する作用があると報告され、動物実験において骨粗鬆症が改善されたとの報告もされている (Shimizu, 2012)。さらに、我々は抜歯窩近傍にベニジピンを局所投与し、抜歯窩の骨形成を促進したと報告した (Imai, 2019)。

そこで、ベニジピンの骨形成促進作用を用いることにより、インプラント治療施術後の治癒を促進するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

ベニジピンがインプラント周囲組織に与える影響について検討すること

3. 研究の方法

(1) PLGA-ベニジピン複合体 (PL-BD) の作製

ベニジピンを単回投与で長期的に作用させるために、キャリアとして PLGA を用いて PL-BD を用いることとした。ジクロロメタン (Nacalai Tesque, Kyoto, Japan) 5ml に対し PLGA-7510 (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan) 4g とベニジピン (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan) 400mg を混合し、攪拌後、O 相を形成した。さらに、0.25%ポリビニルアルコール (Nacalai Tesque, Kyoto, Japan) を蒸留水中に溶解させ水溶液を作製し、2 日間攪拌し懸濁液とした。この過程で O/W エマルションが形成されたこととなる。70 μ m の篩に通して粗大粒子を除去後、2000rpm/2min で遠心分離し分取、水洗後、真空凍結乾燥機 (Type75050, Labconco Corp, Missouri, USA) を用いて凍結乾燥し、十分に脱溶媒した。同様の方法を用いて、ベニジピンを加えない PLGA のみの顆粒も作製した。

(2) インプラント埋入および薬剤投与

実験動物には、6 週齢の雄性 Wistar 系ラット (kyudo, Tosu, Japan) を用いた。ラット第一臼歯抜歯窩に適合するように設計した直径 2mm の純チタン製スクリータイプインプラント (skyblue, Fukuoka, Japan) を用いた。全身麻酔下にて上顎右側第一臼歯抜歯後、歯科用リーマ (Torpan, Maillefer, Ballaigues, Switzerland) の #80~#120 を用いて順次拡大し、インプラント埋入窩を形成し、インプラントを埋入した。埋入後、抜歯窩近傍に PL-BD を投与した。コントロールは生理食塩水を 0.1ml 注射し、PLGA 及び PL-BD は 0.1M リン酸緩衝液 0.1ml に懸濁して注射した。

インプラント埋入後 28 日後に屠殺を行った。インプラント体を含む右側上顎骨を採取し、非

脱灰研磨標本を作製した。

組織学的評価は光学顕微鏡を用いて行った。標本の染色は hematoxylin-eosin 染色を用いた。染色後、封入し、光学顕微鏡にて組織学的観察を行った。

また、形態計測学的評価は光学顕微鏡を用いて行った。インプラントに対する骨接触率(BIC)を算出した。

データは平均値 + 標準偏差で表示した。統計学的解析は一元配置分散分析によって行った。有意差検定は5%以下を統計学的有意差ありとした。

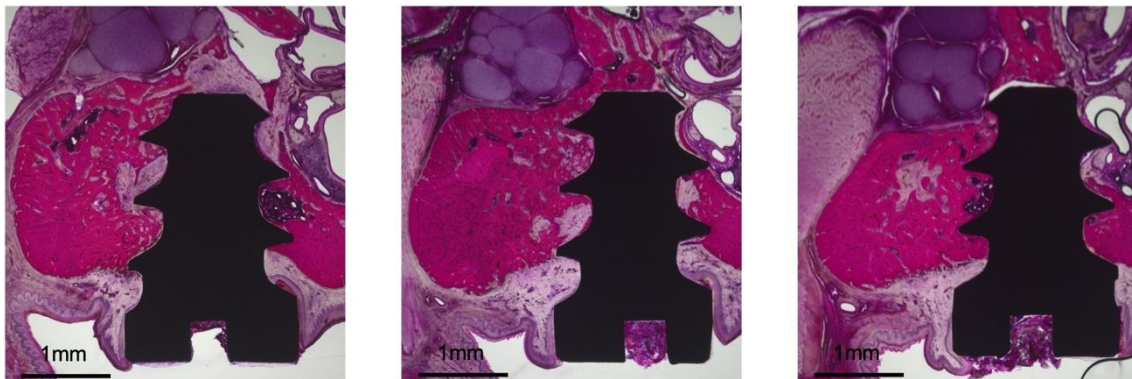
4. 研究成果

(1) 組織学的検討

脱落した1本を除き、チタンインプラントがオッセオインテグレーションをしている所見が確認された。

PL-BD 投与群では非投与群と比較してより緊密な骨との接触が確認された。

また、すべての群で感染所見は認められなかった。



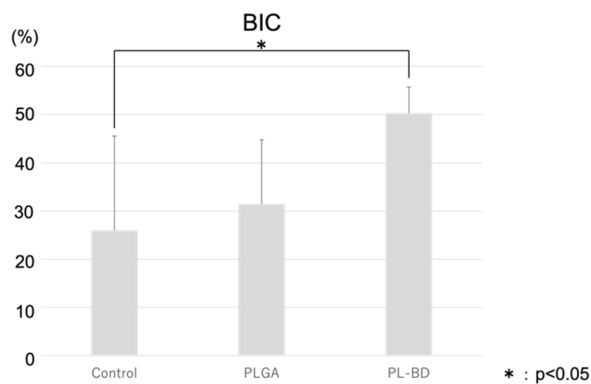
Control

PLGA

PL-BD

(2) 形態計測学的検討 (BIC:Bone Implant Contact)

投与28日目において、PL-BD 投与群はコントロール群と比較し有意にBICが増加した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3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 1件）

1. 著者名 Sanda Koma, Ayukawa Yasunori, Yasunami Noriyuki, Adachi Naomi, Furuhashi Akihiro, Imai Mikio, Matsunaka Ken, Koyano Kiyoshi	4. 巻 2021
2. 論文標題 Therapeutic effect of fluvastatin on medication related osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/JPER.21-0294	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Adachi Naomi, Ayukawa Yasunori, Yasunami Noriyuki, Furuhashi Akihiro, Imai Mikio, Sanda Koma, Atsuta Ikiru, Koyano Kiyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Preventive effect of fluvastatin on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-61724-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsunaka Ken, Imai Mikio, Sanda Koma, Yasunami Noriyuki, Furuhashi Akihiro, Atsuta Ikiru, Wada Hiroko, Ayukawa Yasunori	4. 巻 15
2. 論文標題 Therapeutic Effect of Benidipine on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 1020 ~ 1020
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ph15081020	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三田公麿 鮎川保則 安波礼之 足立奈織美 古橋明大 今井実喜生 松中健 古谷野潔
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死に対するフルバスタチンの治療効果の検証
3. 学会等名 日本口腔インプラント学会第51回本部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 足立奈織美 鮎川保則 安波礼之 古橋明大 今井実喜生 三田公磨 熱田生 古谷野潔
2. 発表標題 脂質異常症治療薬フルバスタチンによる薬剤関連顎骨壊死発症リスク低減効果の検討
3. 学会等名 日本補綴歯科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松中健, 今井実喜生, 熱田生, 古谷野潔, 鮎川保則
2. 発表標題 ベニジピンのドラッグリポジショニングによる薬剤関連顎骨壊死に対する治療効果について
3. 学会等名 日本歯科理工学会九州地方会夏期セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松中健, 今井実喜生, 三田公磨, 安波礼之, 古橋明大, 熱田生, 鮎川保則
2. 発表標題 薬剤関連顎骨壊死に対するベニジピンの治療効果の検証
3. 学会等名 第52回日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2022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
---------	---------