

機関番号：32650

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592311

研究課題名（和文）

インプラント周囲口腔粘膜は癌化しやすい！

研究課題名（英文）

The study of the potential canceration in peri-implant mucosa

研究代表者

矢島 安朝（YASUTOMO YAJIMA）

東京歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：10183667

研究成果の概要（和文）：

近年、インプラント治療患者の年齢層が高齢化により口腔癌の好発年齢に一致してきている。「field cancerization」という概念より、常に慢性炎症の環境下にあるインプラント周囲上皮は、発癌のリスクが高いと考えられる。この仮説をもとに我々は、4NQO を用いた自然発癌モデルラットを使用し、インプラント周囲口腔粘膜と癌の相関性について検討した。

6ヶ月間の4NQO投与によってインプラント周囲上皮の発癌は認められなかったが、対象群と比較して、N/C比の増大や異型核分裂などの細胞異型が多く見られた。この結果から、インプラント周囲上皮は発癌リスクが高い可能性が示唆され、さらに長期的な観察によって明らかになると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Recently age of implant patients become elderly, correspond to a peak age of onset of oral carcinoma. From the concept of “field cancerization”, we hypothesized that peri-implant mucosa had higher cancer risk than oral mucosa, because it was chronically infected by various stimulation. The aim of this study was to examine the correlation between peri-implant mucosa and oral cancer pathogenesis using 4NQO-induced carcinogenesis experimental rat model.

After 6 month 4NQO administration, it was not observed carcinoma in peri-implant mucosa. However, some atypical cells (high N/C ratio, nuclear pleomorphism) were recognized in it than control group. From these results, it was suggested peri-implant epithelium has high potential of canceration, and it will be clarified by long-term observation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：(1)歯学(2)インプラント(3)癌(4)発癌率(5)口腔粘膜

### 1. 研究開始当初の背景

インプラント治療は、すでに欠損補綴の一手段としての地位を確立し広く用いられている。現在日本は超高齢化社会を向え、インプラント治療を行う高齢者も増加の一途をたどっている。

口腔粘膜癌の発症は、50歳代から急激な増加を示すことが知られており（矢島ほか：歯科学報 100(7) 2000）、近年、高齢化に伴いインプラント治療を行う年齢と一致してきている。

インプラント周囲上皮からの発癌に関する論文は、症例報告としていくつか報告されている。また申請者らも、インプラント周囲の下顎歯肉から頬粘膜に進展した扁平上皮癌を経験している。これらの論文の中で考察されていることは、「インプラント周囲粘膜は常に慢性炎症を起こしている状態であるため、通常よりも活発な細胞分裂を繰り返しており、遺伝子の変異が蓄積しやすい状態」が問題視されている。

口腔癌の特徴として、古くから「field cancerization」という概念が提唱されている。これは、発癌物質に暴露された組織または臓器全体が遺伝子的に不安定となり、異常増殖をきたしやすい状態となっているということである。つまり、インプラント治療のおこなわれる50歳以上の患者の口腔粘膜は、多くの発癌物質が口腔外から侵入し、それらに直接曝露され続けるため、正常に見えてもすでに多くの遺伝子の変異が加わり、不安定な状態である可能性が高く、その部位にインプラント治療を行うことは、発癌のリスクを高める結果となる可能性がある。

しかし、これらのインプラント周囲口腔粘膜の発癌機序についてはすべて仮説である。

そこで我々は、「インプラント周囲上皮口腔粘膜は癌化しやすい」と仮説を立て、4-Nitroquinoline 1-Oxide (4NQO)を用いた口腔癌の自然発癌モデルラットを使用した実験モデルを考案し、これらの結果から、病理組織学的観察等により統計学的に発癌率を比較検討することで、インプラント周囲口腔粘膜と癌化における相関性を明らかにすることとした。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、4NQOを用いた自然発癌モデルラットにインプラントを埋入し、その周囲の口腔粘膜を肉眼的、組織学的に観察することにより、インプラント周囲口腔粘膜がインプラントを埋入していない粘膜よりも癌

化しやすいか否かを検討することである。

その結果、わたくしたちの仮説のとおり癌化しやすいのであれば、今後、臨床現場において、術前の口腔粘膜の診査や、十分なフォローアップ体制を整備することが重要であると考えられる。

### 3. 研究の方法

#### (1)実験動物

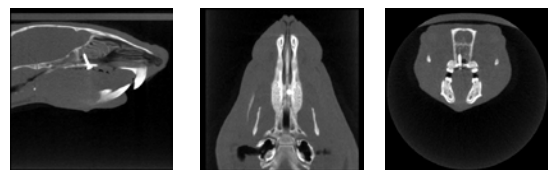
S-D系雄性ラット（4週齢）を使用し、インプラントを埋入した実験群と、埋入を行わない対照群にわけた。各群とも5ヶ月で病理組織学的検索のため屠殺した。

#### (2)発癌方法

発癌剤は4-Nitroquinoline 1-Oxide (4NQO)を使用し片倉ら（片倉ほか：日本口腔外科学会誌 32 1986）の方法に準じて4NQO 1.0gを100%エチルアルコール50mlと蒸留水4950mlに完全融解させ保存原液とし、冷暗所に貯蔵する。これを投与時に濃度が50ppm（0.005%）となるよう水道水で希釈し投与した。投与は体重が200g（7週齢）に達した時点から開始し、遮光給水瓶にて飲料水として自由に与えた。水溶液は1週間に一回新鮮な物と交換した。

#### (3)インプラント埋入

インプラントはφ1.3mm×6mm（SYNTHES社）を使用し、埋入手術はペントバルビタールナトリウム（ソムノペンチル）の腹腔内投与による全身麻酔下で行った。埋入部位は上顎骨の正中（第一大臼歯付近）とし、埋入後、マイクロCTにて埋入位置を確認した。



マイクロCTによるインプラント埋入の確認

#### (4)試料の作製

ラットをペントバルビタールナトリウムの過剰投与により安楽死させ、10%中性ホルマリンにて灌流固定した後、口蓋部組織を採取した。同液で24時間浸漬固定後、(脱灰液)で2週間程度脱灰し、通法に従い包埋、切片を作製し、脱パラ後、H-E染色を行い標本とした。

#### (5)肉眼的観察

エーテル麻酔下にインプラント埋入部(口蓋部)を中心とした口腔粘膜を肉眼的に観察し、その状態を写真にて記録した。観察は4週に一度行った。

(6) 病理組織学的観察

各群における病理組織学的変化を光学顕微鏡下で観察し、WHO 上皮性異形成診断基準項目を用いて異型度を評価した。

4. 研究成果

(1) 肉眼的観察

4NQO 投与 14 週例より実験群・対象群ともに口蓋正中、後方部に角化の亢進による白色病変を示し始め、そのうち実験群の 20%ではインプラント周囲口腔粘膜部後方でびらん型を呈していた。18 週例では両群ともに過角化を示す割合は増加し、実験群は 60%、対象群は 33%、過角化に伴う白色病変もしくはびらん型の病巣を認めた。22 週後では、実験群では 100%、対象群は 50%にびらん型の所見を認めた。

【実験群】



投与後14W

投与後18W

投与後22W

【対照群】



投与後14W

投与後18W

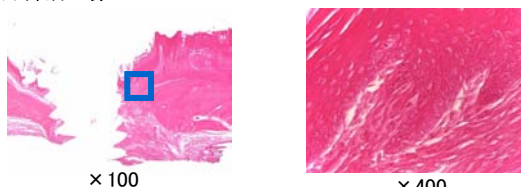
投与後22W

(2) 病理組織学的観察

① 実験群

インプラント周囲口腔粘膜では、過角化がみられ、細胞異型が軽度にみられた。また、上皮脚の軽度な延長が認められた。インプラント周囲上皮部後方では、過角化が認められ、上皮脚は延長し、紡錘状をなしていた。また基底細胞は異型核分裂像と核クロマチンの濃染を示し、細胞間隙はしばしば拡大していた。さらに潰瘍状の所見を認める部位も認められた。

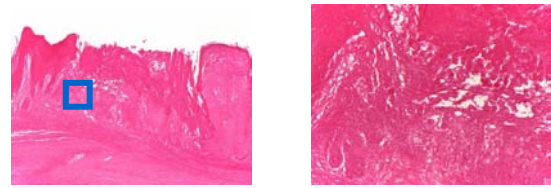
前方部病理像



× 100

× 400

後方部病理像



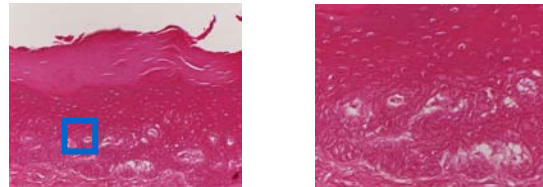
× 100

× 400

② 対照群

インプラント周囲相当部である前方の上皮では、角化の亢進が認められたが細胞の異型性は軽度で、核分裂像もほとんどみられなかった。後方では上皮は索状に増殖し、癒合している部位も認められ、基底層の異型も強く認められた。また、潰瘍状の所見を認める部位もあった。

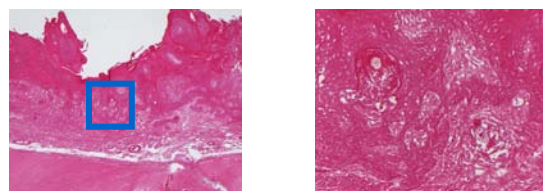
前方部病理像



× 100

× 400

後方部病理像

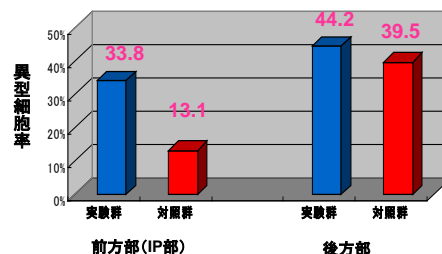


× 100

× 400

(3) 異型細胞率の比較

画像処理ソフト Axiophot2 (Carl Zeiss) を用いて口蓋前方部および後方部において無作為に抽出した部位の全細胞数より、異型のみられる細胞を計測し、異型細胞率を算出した。異型細胞は、N/C 比の増大、異型核分裂、クロマチンの濃染等がみられる細胞とした。



インプラント埋入部位である口蓋前方部の口腔粘膜上皮において、異型細胞率は実験群で 33.8%、対照群で 13.1%であり、実験群のほうが対照群より高かった。後方部では

実験群で 44.2%、対照群で 39.5%であり、同程度の異型細胞率であった。

#### (4)まとめ

本研究では、肉眼的所見、病理組織学的所見において、過去の報告のとおり口蓋正中の後方部には悪性を思わせる所見がみられたが、インプラント周囲口腔粘膜には明らかな癌の所見は認められなかった。しかし、インプラント周囲は炎症を起こしやすい状態である。今回の所見でも対照群のインプラント埋入相当部位では細胞の異型はほとんどみられなかったが、インプラント周囲においては過角化や上皮脚の延長といった所見もみられ、軽度の細胞異型がみられたことから、さらに長期の観察を行うことによりインプラント周囲口腔粘膜が癌化する可能性が示唆された。

また、本研究では、インプラント埋入手術による侵襲を加えた後に 4NQO を投与することから、通常の実験モデルよりもサンプルの脱落が多く、6 ヶ月以上の経過を観察するのは困難であった。

今後は、さらに手技の確立を行うとともに、CK-13 や Ki-67 といった上皮分化マーカーの免疫組織学的観察等も行うことにより、インプラント周囲粘膜と癌化との相関性について更に検討していきたい。

#### 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)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

##### ①

矢島安朝、佐々木穂高、法月良江、猿田浩規、本間慎也、古谷義隆、伊藤太一、鈴木憲久  
インプラント治療におけるリスクファクターの明確化：骨代謝マーカー検査によるスクリーニング (パイロットスタディ)  
日本口腔インプラント学会誌、査読有、23 巻、2010、248-253

##### ②

矢島安朝、松永智、井出吉信  
サイナスリフトと解剖学—臨床家から解剖学者への質問—  
歯界展望 (別冊)、査読無、Vol. 116、2010、104-109

##### ③

矢島安朝、阿部伸一、井出吉信  
下顎：インプラント医療事故回避のための解剖学  
歯界展望 (別冊)、査読無、Vol. 116、2010、280-285

##### ④

矢島安朝、國弘幸伸、井出吉信  
インプラント治療における上顎洞 サイナ

スリフトに潜むリスクとは  
歯界展望 (別冊)、査読無、Vol. 116、2010、409-427

〔学会発表〕(計 6 件)

##### ①

矢島安朝、インプラント治療に骨代謝マーカー検査の意義、第 8 回日本歯科骨粗鬆症研究会シンポジウム、2010 年 4 月 4 日、東京

##### ②

矢島安朝、骨粗鬆症はインプラント治療成績に影響をあたえるか?、第 40 回日本口腔インプラント学会・学術大会、2010 年 9 月 18 日、北海道

##### ③

矢島安朝、インプラント治療における臨床検査の実際、第 3 回日本口腔検査学会・学術大会、2010 年 9 月 19 日、北海道

##### ④

Yasutomo YAJIMA、Trouble shooting of dental implant surgery—The Present in Japan—、Academy of Oral Clinical Implantology, Taiwan、2010 年 10 月 2,3 日、Taipei

##### ⑤

古谷義隆、口腔多発癌術後に広範囲の組織欠損を生じた患者に対してインプラント治療を行った 1 例、第 55 回日本口腔外科学会総会・学術大会、2010 年 10 月 18 日、千葉

##### ⑥

矢島安朝、Implant Treatment Changes by Clinical Laboratory test and Malpractice、6th Scientific Meeting of Asian Academy of Osseointegration、2010 年 11 月 12~14 日、Seoul

〔図書〕(計 1 件)

矢島安朝、医歯薬出版株式会社、よくわかる口腔インプラント学、2011、247 ページ

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

矢島 安朝 (YAJIMA YASUTOMO)  
東京歯科大学・歯学部・教授  
研究者番号：10183667

##### (2) 研究分担者

伊藤 太一 (ITO TAICHI)  
東京歯科大学・歯学部・講師  
研究者番号：80312015  
古谷 義隆 (FURUYA YOSHITAKA)  
東京歯科大学・歯学部・助教  
研究者番号：80385179  
本間 慎也 (HOMMA SHINYA)  
東京歯科大学・歯学部・助教  
研究者番号：70408334  
佐々木 穂高 (SASAKI HODAKA)

東京歯科大学・歯学部・助教  
研究者番号：50433959  
鈴木憲久 (SUZUKI NORIHISA)  
東京歯科大学・歯学部・レジデント  
研究者番号：50453767