

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19546

研究課題名（和文）歯周病による骨折治癒遅延のメカニズム解明

研究課題名（英文）Analysis of the fracture healing process in experimental model of periodontal disease

研究代表者

井上 知（Inoue, Satoshi）

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：00823064

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：歯周病は血流を介して、全身に炎症を引き起こす慢性炎症疾患である。これまで歯周病が骨折治癒にどのような影響を与えるか検討した報告はない。本研究では、歯周病モデルマウスを用いて、歯周病が骨幹端および骨幹部の治癒過程に与える影響について検討した。その結果、骨折後7日目、髄腔側に形成される仮骨の量は、歯周病モデル群において骨幹端、骨幹部ともに減少していたが、有意な差は認められなかった。14日目でも髄腔側の仮骨、骨折部の骨形成量およびBMDともに差は認められなかった。この結果から、マウスの結紮による歯周病モデルでは、骨幹端および骨幹部の骨折治癒過程が阻害されないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病は慢性炎症疾患である。スポーツ選手がスポーツドリンクの摂取量が多いため、歯周病の発症率が高いことが報告されている。骨折の発生率も高いため、歯周病が骨折治癒に与える影響を解明することは重要な課題である。リウマチなどの慢性炎症疾患では骨折治癒は遅延することが報告されている。本実験の結果から、血中の炎症マーカーが上昇しないレベルの歯周病モデルでは、骨折治癒過程に大きな影響がないことが明らかとなった。これらの結果から、口腔内を管理し、全身性の炎症を引き起こさないような環境を維持することが重要であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Periodontal disease is a chronic inflammatory condition that induces systemic inflammation through the circulatory system. However, the impact of periodontal disease on fracture healing remains unclear. In this study, we investigated the influence of periodontal disease on the healing of metaphyseal and diaphyseal fractures using a mouse model of periodontal disease. On day 7, in the periodontal group, medullary callus formation was less than in the control group. However, there were no significant differences between the periodontal disease model group and the control group. Furthermore, on day 14, there were no significant differences in medullary callus formation or bone mineral density at the fracture site. These findings indicate that periodontal disease does not inhibit the healing processes of metaphyseal and diaphyseal fractures in mice.

研究分野：骨折治癒過程

キーワード：骨折治癒過程 歯周病

1. 研究開始当初の背景

(1) スポーツ選手には歯周病が多い

スポーツ選手はスポーツドリンクや高炭水化物食品の摂取、過度のストレスによって口腔内環境が悪化するため、歯周病の罹患率が高いことが報告されている(BMJ.49,3-6, 2015)。歯科への通院率も一般人より低く、口腔ケア不足の可能性が指摘されている。歯周病は細菌感染によって発生する歯周組織の炎症で、歯を喪失する原因となる。

(2) 歯周病の骨折治癒過程への影響は明らかとなっていない

スポーツ選手の骨折発生率は一般人よりも高く、橈骨遠位端、腓骨遠位端など長骨骨幹端領域で多く発生する(INJURY.39,1365-1372,2008)。腓骨遠位端骨折では、競技復帰するまで約3ヶ月を要するため、治療期間を短縮する方法が求められている。慢性炎症疾患であるリウマチや糖尿病では骨癒合が遅延するが、同じ慢性炎症疾患である歯周病患者が骨折をした場合、どのような影響があるか不明である。

2. 研究の目的

これまで歯周病と骨折治癒過程の関係性を検証した報告はない。本研究では、歯周病モデルマウスを用いて、歯周病が長骨骨幹端と骨幹部の治癒過程におよぼす影響を明らかにする。これまで骨折治癒の研究は、おもに骨幹部で行われてきた。申請者が行った、骨幹部の治癒過程に関する研究では、骨幹部と骨幹部では治癒過程が明確に異なり、骨幹部では骨膜性仮骨が形成されず、骨髓内からの仮骨形成によって骨修復が行われていた(Inoue et al. Bone Rep. 8, 1-9, 2017)。骨幹部は血流が骨幹部よりも豊富で、化膿性骨髓炎など感染による問題が多発する部位である(Radiology. 283(3),629-643,2017.)。歯周病の細菌感染による炎症の影響は、骨幹部よりも骨幹部で大きくなる可能性がある。

本研究では、マウスの歯周病モデルに対して骨損傷モデルを作製し、歯周病が骨折治癒過程に与える影響について、検討を行った。

3. 研究の方法

ICR 雄性マウスに対して、三種混合麻酔を行い、右上顎第2大臼歯を絹糸で結紮し、歯周病モデルを作製した。結紮から1~8週間後、マイクロCTにて、上顎骨の骨吸収状態の確認を行い、骨折モデルの作製時期を検討した。また、脛骨および血清を採取し、マイクロCTおよびELISAにて解析を行った。

さらに歯周病モデル群およびコントロール群のマウス右脛骨骨幹端、左脛骨骨幹部に対して、0.8mmのラウンドバーを用いて骨損傷を作製した。術後7、14日目に脛骨を採取し、マイクロCTおよび組織学的解析を行った。

4. 研究成果

(1) 結紮4週間までは、右第2大臼歯を中心とした骨吸収像が増加していった(図1)。しかし、それ以降は大きな変化は認められなかった。この結果から、4週目を骨折モデルの作製時期とした。

脛骨近位端の海綿骨および皮質骨には減少が認められず、Bone Mineral Density (BMD) の変化も認められなかった。また、血清中の Interleukin-6 も増加していなかった。この結果から、歯周病モデルは作製できていたが、血中の炎症系サイトカインが増加するほどのモデルとはなっていない可能性が示唆された。

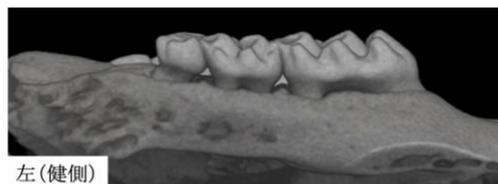


図1.歯周病モデル

(2) 歯周病モデルに対して骨損傷を作製し、解析を行った。マイクロ CT による解析では、骨折後 7 日目、髓腔側に形成される仮骨の量は、歯周病モデル群において骨幹端、骨幹部ともに減少していたが、有意な差は認められなかった (図 2)。14 日目でも髓腔側の仮骨、骨折部の骨形成量および BMD ともに差は認められなかった。その後、H-E 染色を行い、両群の差についても検討を行ったが、組織学的な解析においても明らかな差異は認められなかった。

この結果から、マウスの結紮による歯周病モデルでは、骨幹端および骨幹部の骨折治癒過程が阻害されないことが明らかとなった。

(1) (2) の結果から著しい骨吸収が認められる歯周病モデルにおいても、脛骨の骨量および骨折治癒過程には明らかな影響がないことが明らかとなった。

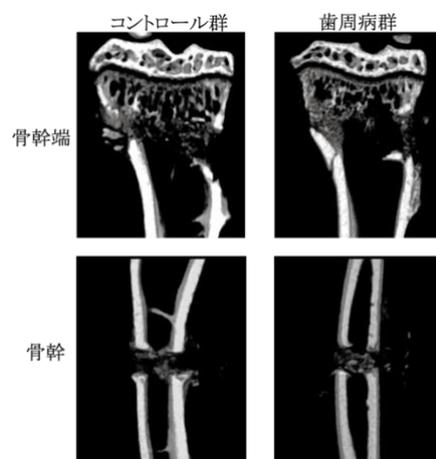


図 2 骨折後 7 日目のマイクロ CT 像

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Inoue Satoshi, Takito Jiro, Nakamura Masanori	4. 巻 22
2. 論文標題 Site-Specific Fracture Healing: Comparison between Diaphysis and Metaphysis in the Mouse Long Bone	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9299-9299
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22179299	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 松林 章博, 井上 知	4. 巻 30
2. 論文標題 ギブス固定を行った小児上腕骨近位端骨折の治療経験	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 松林 章博, 井上 知	6. 最初と最後の頁 140-145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 Inoue Satoshi, Fujikawa Kaoru, Matsuki-Fukushima Miwako, Nakamura Masanori	4. 巻 52
2. 論文標題 Effect of ovariectomy induced osteoporosis on metaphysis and diaphysis repair process	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Injury	6. 最初と最後の頁 1300-1309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.injury.2021.02.020	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 -

1. 著者名 Matsuki-Fukushima Miwako, Fujikawa Kaoru, Inoue Satoshi, Nakamura Masanori	4. 巻 157
2. 論文標題 Expression and localization of CD63 in the intracellular vesicles of odontoblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 611-622
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00418-022-02072-6	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3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井上 知
2. 発表標題 マウス脛骨の雌雄間における構造の差異
3. 学会等名 第30回日本柔道整復接骨医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福島 美和子、吉垣 純子、佐藤 慶太郎、藤川 芳織、井上 知、野中 直子
2. 発表標題 容量感受性陰イオンチャネル Ttyh の唾液腺における細胞内局在
3. 学会等名 第127回日本解剖学会 総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上 知、野中 直子
2. 発表標題 長骨骨幹端はどのように治癒するか
3. 学会等名 第31回 日本柔道整復接骨医学会学術集会（招待講演）
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
---------	---------