

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791931

研究課題名（和文） Fine PET による骨粗鬆症モデルにおけるインプラント周囲骨代謝活性動態の解明

研究課題名（英文） Evaluation of bone metabolic activity around dental implants in OVX rat model using Fine PET

研究代表者

佐々木 洋人 (HIROTO SASAKI)

東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：60431582

研究成果の概要（和文）：申請者は、ラットを用い早期荷重下のインプラント体周囲の骨代謝の状況を新規開発の動物用高解像度 PET 装置にて評価した。その結果、早期荷重を行っても、埋入から 4 週間には上昇した骨代謝は定常状態にまで低下し、骨結合が獲得されていることが示唆された。また、インプラント体周囲のより詳細な解析と、マイクロ CT 画像より構築した FEA モデルにおける骨内応力分布との比較を行った。その結果、インプラント体上部を牽引した荷重により、インプラント周囲では応力集中の見られる海綿骨領域で活発な骨新生が生じていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The bone metabolic activity around dental implants initially increased until 7 days. Afterwards, they gradually decreased from the peak level to the pre-loading level despite a static force being applied to the implants. Additionally, the activity at the superior part of traction side showed significantly high value compared with those of other parts at 7 days. Early loading to the implant initially enhanced the bone metabolism around the implant, especially at the part with compressive stress; however, metabolic activity returned to pre-loading level with time.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・歯科医用工学・再生歯学

キーワード：インプラント、骨粗鬆症、骨代謝、PET、力的負荷

## 1. 研究開始当初の背景

現在、新規インプラントフィクスチャーの開発ならびに臨床術式の発展により、歯科インプラント治療の成否の鍵を握る第一歩であるオッセオインテグレーション獲得は既に 100%近い成功率を収めるに至り、広く臨

床の場で応用されているが、骨粗鬆症患者におけるインプラント埋入後のオッセオインテグレーションや荷重に対するリモデリングに関しては、明確な生物学的エビデンスが得られていないまま、臨床経験主導のもと進められ、長期予後も未だ明らかではない。高齢社会を迎えた現在、骨粗鬆症における力的

負荷と骨代謝の関連を捉えることは、骨粗鬆症患者に対するインプラント治療の指針を得る上で重要である。

これまでのインプラント体と骨の界面で生じている現象に関する研究は、組織学的評価がほとんどであり、埋入後の各段階における断片的な面の静態を捉えただけにすぎなかった。一方、埋入後に生じる劇的な動態を、骨代謝という側面から把握することを可能にするのが核医学的手法であり、申請者らは骨シンチグラフィを用いてインプラント周囲で生じる骨代謝回転を経時的に観察・評価しており、インプラント周囲骨代謝活性より、埋入からオッセオインテグレーション獲得までを判定可能であること、同様のラットモデルにおける組織学的評価でのオッセオインテグレーション獲得時期とほぼ一致することを確認済みである。さらに、オッセオインテグレーション獲得後に荷重を加えた実験系においては、骨結合したインプラント体へ機能が加わるとそれに伴う応力がインプラント周囲骨に伝わり、再びインプラント周囲骨代謝回転が賦活されること、それが荷重量・荷重時期によって異なることを明らかにしており、「オッセオインテグレーション」と「荷重」には密接な関係があることを示唆している。

## 2. 研究の目的

本研究では閉経後の骨粗鬆症様症状を呈する卵巣摘出ラット(OVXラット)の脛骨にインプラントを埋入し、健常ラットと比較した際のインプラント体周囲のオッセオインテグレーション獲得、ならびに荷重負荷後のインプラント体周囲の骨代謝の状況を、本学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターと工学研究科により開発された実用型動物用半導体PET装置(Fine PET)を用いて経時的、定量的に評価、検討することにより、骨粗鬆症におけるインプラント治療の応用に生物学的な根拠を得ること、さらには埋入時期や荷重開始時期、荷重強度に関するより効果的な治療のプロトコル策定に資することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 被験動物

Wistar系成熟雄性ラット(12w)

### (2) インプラント埋入

純チタン製インプラント(Orthoanchor®:  $\phi 1.2$  mm, 長さ 6.75 mm)をラット脛骨の長軸に対して垂直かつ2本が互いに平行になるように13 mm間隔で埋入する。クローズドコイルスプリングが装着できるようにインプラントのヘッド部分は露出した状態とする。

### (3) 荷重負荷

埋入翌日、インプラントにクローズドコイルスプリング(Sentalloy®)を2本用いて4.0N(2.0N $\times$ 2本)の荷重を負荷する。このクローズドコイルスプリングは有効長である10~22 mmの範囲でほぼ一定の力が得られる特徴を有する。負荷は4週間持続的に加える。

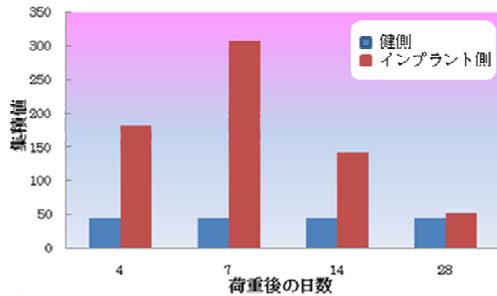
### (4) Fine PETによる撮像

骨代謝活性の経時変化は、 $^{18}\text{F}^-$  185MBqを尾静脈より投与し、投与1時間後にFine PETを用いてイソフルレン吸入麻酔下にて撮像し、得られた像における $^{18}\text{F}^-$ の集積値から、経時変化を定量的に評価した。評価は遠位のインプラント周囲骨およびコントロールの左足同部位に円型の関心領域(ROI)を設定、各ROIにおける集積値を計測し、左側と右側の集積値を比較、これを指標として経時変化を検討した。また、Fine PETの高解像度特性を利用し、インプラント周囲を、スプリングの牽引によって生じる圧迫側と牽引側に分けて角型ROIを設定し、インプラント周囲の荷重ストレスに対するより詳細な骨代謝分布の評価も実施した。なお、 $^{18}\text{F}^-$ は、骨組織に迅速に集積し特に骨代謝の盛んな部位への集積が著明であることから今回RIトレーサとして採用した。撮像は負荷開始後4, 7, 14, 28日目に行った。代謝画像であるPET画像上でインプラントの位置を同定するためにマイクロCTによる撮像も実施、PETとCTの重ね合わせを行っている。さらにマイクロCT画像より構築したFEAモデルにおける骨内応力分布とPET画像における骨代謝の活発な領域の比較を行った。

## 4. 研究成果

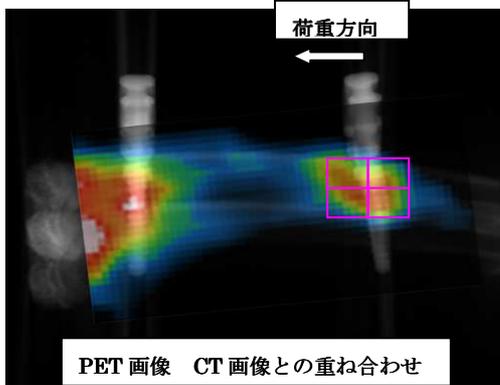
負荷開始後7日目までインプラント周囲骨代謝活性が大きく上昇し、その後は徐々に下降した。負荷開始後14日目まで、左側に対して有意な上昇を示したが、28日目では有意差は観察されなかった。このことから荷重を早期に開始した場合においても、これまでに申請者が報告してきた骨シンチグラフィによる無負荷時のオッセオインテグレーション獲得(JOMI, 2008)と同様、インプラント

周囲骨の骨代謝回転は一定期間亢進し、その後、一定負荷下であるにもかかわらず定常状態に達することが明らかとなった。



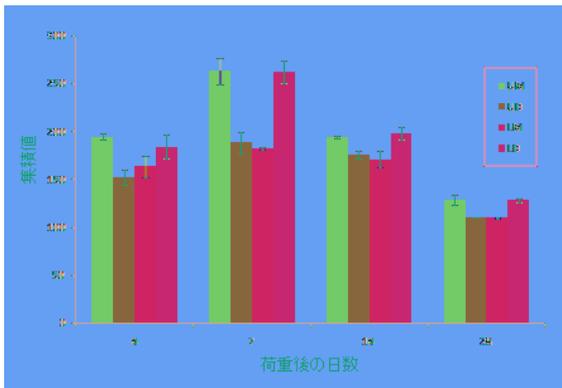
荷重負荷に伴う集積値の変化

また、インプラントの圧迫側の上方(Upper Mesial ; UM), 下方(Lower Mesial ; LM), 牽引側の上方(Upper Distal ; UD), 下方(Lower Distal ; LD)の4箇所眼角ROIを設定した分析では、圧迫側上方と牽引側下方に強い集積が確認された。これはスプリングによる牽



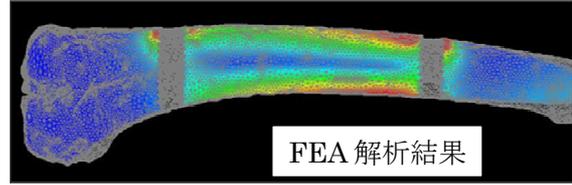
PET 画像 CT 画像との重ね合わせ

引がインプラント体に対して傾斜力として作用し、その結果圧迫側上方と牽引側下方に圧力が分布していることを示唆している。



骨強度評価ソフトウェア (MECHANICAL FINDER, 計算力学研究センター) を使用し、撮像した CT の DICOM データより 3 次元 FEA モデルを構築し、インプラントの埋入を行って、荷重負荷に伴う応力解析を行い、今回の Fine PET の集積値の分布と比較した結果では、圧迫側上方に強い応力集中が見られ、PET 画

像で高い集積が見られた領域との間には相関性があることが示唆された。即ち、インプラント体上部を牽引した荷重により、インプラント周囲では応力集中の見られる海綿骨領域で活発な骨新生が生じていることが推察された。



本結果より、Fine PET の高解像度により、骨シンチグラフィでは分析できなかった領域までより詳細に分析できることが確認された。

これまでもインプラントへのオーバーローディングは骨吸収を促進、新生骨を抑制し、逆に無負荷においても周囲骨形成には負の影響をもたらすと言われており、インプラント周囲骨へは適切な負荷を安定した状態で与えることが理想的と考えられている。そこで、今後は荷重開始時期の相違による骨代謝活性の違いを検討していくとともに荷重量も変更していく。さらに、インプラント周囲の骨代謝分布と、3次元有限要素解析によって得られたインプラント周囲における応力分布を定量的に比較検討し、インプラント体に加わるメカニカルストレスによって生じる骨代謝動態のより詳細な分析を進めていく。

今回世界で初めて 1.0 mm 以下の空間解像度を獲得した動物用の高解像度 PET を使用し、歯科の重大な関心事項である骨代謝をラットモデルで観察することができた。今回は正常ラットに限定して研究を実施したが、ここで得られた知見を踏まえて今後は当初計画した OVX ラットを使用し、骨代謝異常を有する際のインプラント埋入・荷重負荷に対する骨結合の獲得についてを明らかにしていく予定である。

##### 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 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

- ① M. Yamamoto, M. Yokoyama, S. Koyama, H. Sasaki, Y. Funaki, Y. Kikuchi, H. Yamazaki, K. Ishii, K. Sasaki

Influence of early loading on bone metabolism around dental implants in rat tibia  
Harvard-Forsyth-Tohoku Research Workshop  
January 6-7, 2011, Harvard University, Cambridge, MA, USA

②M. Yamamoto, M. Yokoyama, S. Koyama, H. Sasaki, Y. Funaki, Y. Kikuchi, H. Yamazaki, K. Ishii, K. Sasaki  
Influence of early loading on bone metabolic activity around dental implants  
IADR (International Association for Dental Research) GENERAL SESSION 2010 JULY 14-17, 2010, Center Convencions International Barcelona, BARCELONA, SPAIN

③山本未央, 横山政宣, 小山重人, 佐々木洋人, 佐々木啓一  
即時荷重, 早期荷重負荷の相違がインプラント周囲骨代謝活性に及ぼす影響  
第39回日本口腔インプラント学会学術大会  
2009年9月25-27日, 大阪 大阪国際会議場

④山本未央, 横山政宣, 佐々木洋人, 小山重人, 船木善仁, 菊池洋平, 中村賢司, 中沢浩一, 山崎浩道, 石井慶造, 佐々木啓一  
高解像度PETを用いた即時, 早期荷重負荷時の歯科インプラント周囲骨代謝活性に関する研究  
第6回東北大学バイオサイエンスシンポジウム  
2009年6月16日, 仙台 仙台国際センター

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:

種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐々木 洋人 (SASAKI HIROTO)  
東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤講師  
研究者番号: 60431582

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: