

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17023

研究課題名（和文）即時埋入とPTH製剤の相乗的骨量・骨質向上効果による革新的インプラント治療法開発

研究課題名（英文）Development of Innovative Implant Therapy by Synergistic Effects of Immediate Placement and PTH Formulation on Bone Mass and Quality

研究代表者

右藤 友督（Uto, Yusuke）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（歯学系）・助教

研究者番号：10816680

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：ラット上顎骨において、抜歯と同時にインプラント埋入を行った結果、十分な安定性が得られ抜歯即時埋入の実験モデルが作成された。インプラント埋入にPTH製剤の口腔内局所投与を組み合わせることで、インプラント周囲の骨治癒が促進され、更に骨質、骨量ともに増大することが分かった。またインプラント埋入後術により周囲骨のコラーゲン線維が変性し、長期間骨内に残存することも明らかとなった。これはインプラント周囲骨の力学的機能に影響を及ぼすと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床ではすでに実施されている抜歯即時インプラント埋入術に対し基礎科学的な裏付けを行う実験モデルをラットにおいて確立した。更にPTH製剤を利用してインプラント治療の欠点の一つである治療期間の長さを短縮する方法を開発したことに社会的意義がある。またPTH製剤の併用で骨量と骨質を改善できることを明らかにし、未だ不明な点の多いインプラント周囲骨における分子生物学的動態を解析したことに学術的意義がある。

研究成果の概要（英文）：An experimental model of immediate placement of implants in the maxillary bone of rats was developed in which implants were placed at the same time as tooth extraction. The combination of implant placement and localized intraoral administration of PTH accelerated peri-implant bone healing and increased both bone quality and volume. It was also found that post-implantation surgery denatures collagen fibers in the surrounding bone, which remain in the bone for a long period of time. This is thought to affect the mechanical function of the peri-implant bone.

研究分野：口腔インプラント学

キーワード：インプラント

1. 研究開始当初の背景

インプラント治療では、抜歯窩治癒を待ってインプラント埋入を行う「待時埋入」が基本術式とされているが、抜歯から上部構造を装着して咀嚼機能回復に至るまで長い期間が必要なこと、ならびに抜歯窩治癒に伴う硬軟組織の萎縮などが問題となっている。これに対し近年、抜歯とインプラント埋入を同時に行う「即時埋入」が臨床先行で試みられた結果、治療期間の短縮、手術回数の低減、硬軟組織の温存などが可能になった。ところが即時埋入治療の根拠としては、インプラント生存率や周囲硬軟組織維持についての臨床的観察研究がほとんどで^{1,2)}、犬を用いた基礎研究は存在するものの、骨量、辺縁骨吸収、骨インプラント接触率 (BIC)、ならびにインプラント安定歯数 (ISQ) などの観察が主体であり^{3,4)}、分子生物学的解析が行われているのはわずかに1報のみ⁵⁾である。したがって、即時インプラント埋入は科学的根拠が大きく不足した臨床主導型の治療術式であるといえる。

そのような中で2000年にNIHは「骨質」の新規概念を提唱し、「骨質」とは骨密度と完全に独立しており、骨関連細胞やコラーゲン/生体アパタイト結晶複合体の配向性に加え、骨代謝回転や石灰化などが重要な構成要素であることを報告した⁶⁾。しかしながらインプラント歯学では、「骨密度 骨質」の既成概念が払拭されないために顎骨の骨質研究は進まず、研究代表者らが行うインプラント周囲の骨質研究⁷⁻⁹⁾以外の科学的根拠は存在せず、抜歯窩周囲の骨質さえ全く解明されていないのが現状である。

一方、PTH製剤は世界中で使用されている骨粗鬆症治療薬のひとつだが、近年、研究代表者らを含めた当講座の研究グループは、(1)PTH製剤の投与効果は創部に集積すること^{9,10)}、(2)脛骨に埋入されたインプラント周囲の骨質を向上すること¹⁰⁾、ならびに、(3)ビスホスホネート製剤関連顎骨壊死の硬軟組織治癒を促進すること¹¹⁾を証明してきた。そこで研究代表者は、「抜歯即時インプラント埋入にPTH製剤の口腔内局所投与を併用すれば、抜歯窩治癒とインプラント埋入後の創傷治癒の両方の治癒にPTH製剤の効果が同時集積し、インプラント周囲では相乗的に骨量と骨質が向上する」という仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究は、抜歯窩とインプラント埋入後の2つの創傷治癒過程がオーバーラップする、抜歯即時インプラント埋入後における「骨質」に注目し、分子生物学的かつ骨微細構造学的なイベントを解明するとともに、研究代表者らが近年見出した副甲状腺ホルモン(PTH)製剤の創部集積効果と骨量・骨質向上効果を基盤として、抜歯即時インプラント埋入後における周囲骨組織の骨量・骨質向上効果の検証と、革新的即時インプラント埋入治療法の開発を研究目的とした。

3. 研究の方法

9週齢Wistar系ラットの上顎両側第一臼歯を抜歯し、3週後にチタン製インプラントを埋入した。埋入と同日よりPTH製剤を2日に1回投与し、2週間後に屠殺した。投与方法は皮下注射の群と口腔内注射の群を作製した。対照としてPBS投与群を作製した。インプラントを含む上顎骨を採取し、マイクロCTによる三次元的骨構造解析、各種染色による骨関連細胞と骨基質の組織形態科学的解析を行った。

次に13週齢Wistar系ラットの上顎両側第一臼歯を抜歯し、同時にチタン製インプラントを埋入した(抜歯即時埋入術)。埋入同日からPTH製剤を2日に1回投与し、1週間後と2週間後に屠殺を行った。またPBS投与群を対照として作製した。採取した上顎骨のマイクロCT撮影後、脱灰薄切標本のHE染色から骨細胞数、骨面積率を計測し、TRAP染色により破骨細胞数を、RUNX2免疫染色により骨芽細胞数を定量解析した。コラーゲン線維の三重らせん構造変性を検出するCollagen Hybridizing Peptide(CHP)染色によりインプラント埋入時のコラーゲン線維変性を定量解析した。またPTH製剤の骨細胞・骨芽細胞に対する働きを解析するためスクレロステイン免疫染色を行った。更にカルセイン標識した個体の非脱灰研磨標本作製し、インプラント周囲骨組織における骨形成速度とPTH製剤の関係を定量解析した。

4. 研究成果

顎骨へのインプラント埋入(通常・即時)にPTH製剤投与を併用した実験から、

- (1) PTH製剤の皮下注射と口腔粘膜注射はどちらの投与方法でも長管骨の骨量、骨梁数、骨梁幅、骨密度を増大させ、骨梁間隙を減少させた。
- (2) インプラント周囲骨ではPTH製剤の口腔粘膜注射により骨量、骨梁幅、骨密度が増大した。またインプラントのスレッド内部および外部において、PTH製剤投与は骨面積率を増大させた。
- (3) PTH製剤投与はインプラントのスレッド内部および外部のTRAP陽性破骨細胞数を増加させた。
- (4) PTH製剤の口腔粘膜注射によりインプラント周囲のコラーゲン線維産生が増加する。
- (5) PTH製剤の投与は骨細胞のスクレロステイン産生を抑制して骨芽細胞の活性を増大する。

- (6) インプラント埋入術時の外科的侵襲により、既存骨ではコラーゲン線維の変性が起こる。さらに変性コラーゲン周囲には空の骨小腔が多数認められ、インプラント埋入から10か月飼育したラットの標本でも空の骨小腔が残存していることが分かった。
- (7) インプラント周囲の変性コラーゲン線維が除去される過程を確認するためカテプシンK免疫染色を実施したが、インプラント埋入後4日をピークに、その後は減少し、変性コラーゲン線維をターゲットとした分解は認められなかった。
- (8) ラット上顎骨において抜歯後即時インプラント埋入は通常埋入と同等の治癒期間でオッセオインテグレーションを獲得できた。これにより即時埋入のラット実験モデルが開発された。
- (9) 抜歯即時埋入において、PTH製剤投与群はPBS投与群よりも1週間後ならびに2週間後の骨量、骨密度が増大していた。
- (10) 抜歯即時埋入では埋入時の既存骨圧迫が少なくコラーゲン変性が通常埋入と比較して減少していた。

以上の研究成果から、PTH製剤は口腔軟組織に注射投与を行っても全身の骨組織に効果を発揮することが分かり、更に顎骨に埋入されたインプラント周囲骨に対しては皮下注射と比較して骨質向上効果と骨量増大効果が大きいことが明らかとなった。骨質の向上では、コラーゲン線維の産生増加、骨細胞数の増大、スクレロスチン産生の減少、骨芽細胞数の増大が要素となり、骨質の構成要素である骨代謝回転と骨構造に影響していると考えられる。破骨細胞数がPTH投与で増加していたが、骨量はむしろ増加しており、リモデリングの行進にともなう細胞数増大であると考えられる。抜歯即時埋入においてもPTH製剤の骨形成促進効果が認められ、これらを併用することで治療期間の短縮が期待できる。

一方インプラント周囲骨組織のコラーゲン線維変性についても新たな知見が得られ、インプラント埋入手技や埋入トルクが骨質の構成要素であるコラーゲン線維に長期的な影響を及ぼすことが明らかとなった。すなわち変性コラーゲン線維を含む骨組織は骨表面にあるとき速やかに分解、吸収されるが、インプラント体と既存骨、新生骨に取り囲まれた場合には積極的なリモデリングを惹起せずに長期間残存する。インプラント周囲骨組織のコラーゲン線維動態に関しては更なる検証が必要である。

参考文献

- 1) Ragucci GM, Elnayef B, Criado-Cámara E, Del Amo FS, Hernández-Alfaro F. Immediate implant placement in molar extraction sockets: a systematic review and meta-analysis. *Int J Implant Dent.* 2020 Oct 13;6(1):40.
- 2) Waasdorp JA, Evian CI, Mandracchia M. Immediate placement of implants into infected sites: a systematic review of the literature. *J Periodontol.* 2010 Jun;81(6):801-8.
- 3) Caneva M, Botticelli D, Salata LA, Scombatti Souza SL, Carvalho Cardoso L, Lang NP. Collagen membranes at immediate implants: a histomorphometric study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2010 Sep;21(9):891-7.
- 4) Vignoletti F, Sanz-Esporrin J, Sanz-Martin I, Nuñez J, Luengo F, Sanz M. Ridge alterations after implant placement in fresh extraction sockets or in healed crests: An experimental in vivo investigation. *Clin Oral Implants Res.* 2019 Apr;30(4):353-363.
- 5) Yuan X, Pei X, Zhao Y, Tulu US, Liu B, Helms JA. A Wnt-Responsive PDL Population Effectuates Extraction Socket Healing. *J Dent Res.* 2018 Jul;97(7):803-809.
- 6) NIH consensus statement 2000.
- 7) Uto Y, Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Inaba N, Uchida Y, Sawase T. Effects of mechanical repetitive load on bone quality around implants in rat maxillae. *PLoS One.* 2017 Dec 15;12(12):e0189893.
- 8) Kuroshima S, Nakano T, Ishimoto T, Sasaki M, Inoue M, Yasutake M, Sawase T. Optimally oriented grooves on dental implants improve bone quality around implants under repetitive mechanical loading. *Acta Biomater.* 2017 Jan 15;48:433-444.
- 9) Kuroshima S, Kovacic BL, Kozloff KM, McCauley LK, Yamashita J. Intra-oral PTH administration promotes tooth extraction socket healing. *J Dent Res.* 2013 Jun;92(6):553-9.
- 10) Kuroshima S, Entezami P, McCauley LK, Yamashita J. Early effects of parathyroid hormone on bisphosphonate/steroid-associated compromised osseous wound healing. *Osteoporos Int.* 2014 Mar;25(3):1141-50.
- 11) Kuroshima S, Mecano RB, Tanoue R, Koi K, Yamashita J. Distinctive tooth-

extraction socket healing: bisphosphonate versus parathyroid hormone therapy.
J Periodontol. 2014 Jan;85(1):24-33.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 0件）

1. 著者名 Al Omari Farah A., Kuroshima Shinichiro, Uto Yusuke, Uchida Yusuke, Sawase Takashi	4. 巻 35
2. 論文標題 Effect of intraoral administration of parathyroid hormone on osseous and soft tissue healing around implants in ovariectomized rat maxillae	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Oral Implants Research	6. 最初と最後の頁 305 ~ 320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/clr.14227	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14件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Suzue M , Kuroshima S , Uto Y , Uchida Y , Ishizaki T , Sawase T
2. 発表標題 Effects of controlled early loading on bone quality and quantity around implants in rat maxillae
3. 学会等名 100th General Session and Exhibition of the IADR (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴江正義 , 黒嶋伸一郎 , 右藤友督 , 佐々木宗輝 , 石寄智大 , 金子 遥 , 澤瀬 隆
2. 発表標題 ラット上顎骨に埋入されたインプラント周囲の骨質と骨量に与える早期荷重の影響
3. 学会等名 第42回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒嶋 伸一郎 , 右藤友督 , 内田 悠介 , Al-Omari Farah A , 澤瀬 隆
2. 発表標題 インプラントへの早期荷重がもたらす骨量・骨質向上効果の検証
3. 学会等名 第40回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石寄智大, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 澤瀬隆
2. 発表標題 LPS誘発型インプラント周囲炎モデルラットの開発と硬軟組織病態比較によるインプラント周囲炎抵抗性デザインの検討
3. 学会等名 第52回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴江正義, 黒嶋伸一郎, 石寄智大, 内田悠介, 右藤友督, 澤瀬隆
2. 発表標題 インプラント周囲骨の骨量・骨質解析が裏付ける早期荷重プロトコル確立のための基盤構築研究
3. 学会等名 第51回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴江正義, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 石寄智大, 澤瀬隆
2. 発表標題 規則的な繰返し荷重の開始時期がラット上顎骨に埋入されたインプラント周囲の骨量と骨質に与える影響
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴江正義, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 石寄智大, 澤瀬隆
2. 発表標題 早期荷重がラット上顎骨に埋入されたインプラント周囲の骨量と骨質に与える影響
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第130回記念学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴江正義, 黒嶋伸一郎, 右藤友督, 内田悠介, 石寄智大, 澤瀬 隆
2. 発表標題 荷重時期と付与期間がラット上顎骨に埋入されたインプラント周囲の骨量と骨質に与える影響
3. 学会等名 第41回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Uto , Shinichiro Kuroshima , Yusuke Uchida , Yuya Yamanouchi , Xiaoxu Zhang , Juo Pei Lee , Takashi Sawase
2. 発表標題 Effects of implant placement on long-term distribution of denatured collagen in peri-implant bone in rat maxillae
3. 学会等名 The 8th Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Xiaoxu Zhang , Shinichiro Kuroshima , Yusuke Uto , Yusuke Uchida , Lee Juo Pei , Takashi Sawase
2. 発表標題 The effects of bone substitutes in guided bone regeneration for immediate implant placement after post-tooth extraction in rat maxillae
3. 学会等名 The 8th Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yusuke Uchida , Farah A. Al Omari , Shinichiro Kuroshima , Yusuke Uto , Xiaoxu Zhang , Soichiro Dohi , Takashi Sawase
2. 発表標題 Effects of intermittent PTH administration on early stages of wound healing around implants in ovariectomized rat maxillae
3. 学会等名 The 8th Biennial Joint Congress of CPS-JPS-KAP (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 右藤 友督 , 黒嶋 伸一郎 , 山之内 裕也 , 内田 悠介 , Al-Omari Farah A , 張 暁旭 , 石嵯 智大 , 澤瀬 隆
2. 発表標題 ラット上顎骨におけるインプラント周囲骨組織のコラーゲン線維変性 .
3. 学会等名 第53 回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 右藤 友督 , 黒嶋 伸一郎 , 内田 悠介 , 張 暁旭 , Al-Omari Farah A , 山之内 裕也 , EE Juo Pei , 澤瀬 隆
2. 発表標題 ラット上顎骨へのインプラント埋入により生じる骨コラーゲン線維の変性と経過
3. 学会等名 公益社団法人日本補綴歯科学会 第132回学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Al-Omari Farah A , 黒嶋伸一郎 , 右藤友督 , 内田悠介 , 張 暁旭 , 三田公麿 , 鮎川保則 , 澤瀬 隆
2. 発表標題 Effects of administration route of parathyroid hormone on bone quantity around implants in ovariectomized rat maxillae
3. 学会等名 公益社団法人日本口腔インプラント学会 第40回九州支部学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------