

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592888

研究課題名(和文)チタンをニッチとした間葉系幹細胞による新規インプラント治療

研究課題名(英文)Therapeutic Interaction of Systemically-administered Mesenchymal Stem Cells with Peri-implant Mucosa

研究代表者

熱田 生(Atsuta, Ikiru)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30423487

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：歯科用チタンインプラントにおいて、歯肉貫通部での口腔粘膜上皮による封鎖は、細菌などの侵入を防ぐためインプラント治療成功への重要な要因となっている。その一方でインプラント周囲で上皮の低封鎖性が報告されているにもかかわらず、それを改善する有効な手段は未だ確立されていない。今回我々は、新たな治療法として間葉系幹細胞(MSC)の特殊な能力に注目した。チタンへの上皮接着性の向上効果を示すため以下のような実験をおこなった。すなわちMSC全身投与群を用いて、インプラント周囲上皮(PIE; Peri-implant epithelium)形成過程をLn-5の分布に注目し経時的に観察した。

研究成果の概要(英文)：Mesenchymal stem cells (MSCs) are an attractive cell source in regenerative medicine because of their multi-differentiation capacity and regulatory functions, specifically at sites of inflammation. Here, we investigated the effect of systemic MSC transplantation on peri-implant epithelial sealing. MSCs were systemically injected into recipient rats via the tail vein. The injected MSCs accumulated at the injured gingival mucosa, following which the oral epithelium closed and peri-implant epithelium (PIE) formed from the oral sulcular epithelium earlier than in control rats. Furthermore, in the MSC-implant group, a laminin 332 (Ln)-positive layer was detected along the interface of the PIE-implant at 4 weeks. Conversely, Ln was only observed in the apical region and connective tissue region in the control group. Systemic MSC transplantation may be effective for enhancing epithelial sealing around titanium implants.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：補綴系歯学

キーワード：インプラント 幹細胞 上皮封鎖

1. 研究開始当初の背景

現在、インプラント治療は機能の回復だけでなく、審美性の回復が望まれるようになってきている。1998年インプラント治療の先駆的会議であるITI Consensus Conference トロント大会以来、成功基準として「審美的な上部構造の機能的支持」と明記されるようになった。またOsseointegration study club of Japan等でも2006年の議題に上がっており、日本においても審美面を重要視したインプラント治療がなされている。

2. 研究の主旨

歯科インプラント治療は基礎的データが欠落したまま、臨床現場で進歩を遂げた特殊な医療技術である。その有効性は患者需要の著しい伸びからも容易にうかがえる(後述図参照)。そのため、永久歯を失った際の歯科医療の選択肢としては必要不可欠なものである。研究は日々続けられその成功率も上昇、術後1年でも95%の症例で人工物であるインプラントが口腔内で歯と同様の働きをしているとされる。しかし、残りの5%や5~10年と長期経過症例ではインプラントの生存率は著しく減少し、脱落の理由に関しては解明されぬまま経験的に様々な憶測がされるのみである。

そこで我々は総合大学としての利点を生かし、インプラント専門の臨床チームの強力により原因を追及。それにより、独自の原因に行き当たった。これは独創的な発想であるが、基礎研究に十分裏打ちされた限りなく事実に近い概念と思われる。そこで我々はその歯科インプラント治療の失敗原因として浮上した新たな要因を解決させる治療薬として、近年臨床現場の表舞台に現れてきた間葉系幹細胞(MSC)に着目した。

この幹細胞もインプラント同様、臨床応用が基礎研究による裏打ちを飛び越えて始まっている医療であるが、その有効性は画期的であり多方面から研究されている。しかし基礎研究と臨床研究では間葉系幹細胞の主たる働きに関して

視点が異なる。これは実に興味深い減少であるが、我々はそれを橋渡しするとともに知識の共有をはかり、また別の角度から臨床応用につなぐことを考えている。

現在すでにいくつかの研究施設がMSCを用いた再生研究を行っている。事実臨床的にその成果を上げているが、今後国としてその技術を世界に発信するには、分業的に知識や技術の多施設への分散が必要と思われる。

そのため今回のような機会において、我々の研究を進め、さらに臨床応用することで、今後の国の医療技術の進歩に貢献していきたい。

3. 研究の方法

in vitro と in vivo 各1年ずつに分け研究を行う予定である。in vitro では付着上皮細胞の単離と培養、そして増殖因子の至適濃度を検討。in vivo ではプラットホームスイッチインプラントの埋入とその周囲への培養細胞の填入とその評価を行う

4. 研究成果

付着上皮細胞の単離をするとともに in vitro 的にインプラント体周囲での付着上皮構造再生とその接着力向上を評価する。すなわちチタンプレート上に単離した付着上皮の細胞を播種、先に挙げた増殖因子 IGF-1、EGF そして PI3K-activator を添加し、接着性の変化を定量的、形態的、生化学的に評価する。そしてインプラント上皮封鎖に適切な増殖因子とその濃度を特定した。

さらに自家採取の付着上皮細胞を、植立したプラットホームスイッチング・インプラント周囲に填入、さらに IGF-1、EGF そして PI3K-activator 等の増殖因子を添加して周囲上皮の形成を経時的に評価した。

現在インプラント治療は需要の増大と共に各個人歯科でも年々症例数を増やしている。高額治療であるため求められる治療効果への要求は常に高く、より高い成功率を求め研究が

進められている。インプラントに関する論文掲載雑誌は国際的なものでも 10 以上や国際学会は年に 6 回以上行われる。国内の企業や個人で開かれる説明会などを含めると数えられるものではない。すなわち現在の歯科における中心的治療といえる。すなわち、これらの研究を新概念の下、システム化することが出来ればその影響力は、歯科領域だけにとどまらず医療全体、国内だけでなく世界に及ぶものとする。我々のような研究施設を臨床応用施設引き上げていくことで、研究内容において切磋琢磨し研究の質が著しく向上し国際的な競争力を得られるであろう。

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 1 件)

Atsuta I, Ayukawa Y, Furuhashi A, Ogino Y, Moriyama Y, Tsukiyama Y, Koyano K. In vivo and in vitro studies of epithelial cell behavior around titanium implants with machined- and rough-surface. Clinical Implant Dentistry and Related Research 2013 in press

Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Furuhashi A, Kondo R, Moriyama Y, Tsukiyama Y, Koyano K. Expression of Integrin beta-4 and alpha-3 subunits on the process of peri-implant epithelium formation. Key Engineering Materials Vols. 529-530 2013.

Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry - Part II: Clinical applications. J Prosthodont Res. 56(4): 229-248, 2012.

Zhao Y, Wang L, Liu Y, Akiyama K,

Chen C, Atsuta I, Zhou T, Duan X, Jin Y, Shi S. Technetium-99 conjugated with methylene diphosphonate ameliorates ovariectomy-induced osteoporotic phenotype without causing osteonecrosis in the jaw. Calcif Tissue Int. 91(6): 400-408, 2012.

Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry--part I: stem cell sources. J Prosthodont Res. 56(3):151-165, 2012.

〔学会発表〕(計 3 件)

Atsuta I, Ayukawa Y, Yamaza T, Furuhashi A, Kondo R, Moriyama Y, Tsukiyama Y, Koyano K. Expression of Integrin beta-4 and alpha-3 subunits on the process of peri-implant epithelium formation. Bioceramics 24 Fukuoka, Oct, 2012.

熱田生, 鮎川保則, 古橋明大, 古谷野潔. インシュリン様成長因子-Iを用いたインプラント周囲における上皮封鎖性の向上. 第42回公益社団法人日本口腔インプラント学会学術大会, 大阪, 9月, 2012

熱田生, 鮎川保則, 古橋明大, 荻野洋一郎, 森山泰子, 築山能大, 古谷野潔. インプラント表面性状の違いがラット口腔粘膜上皮に与える影響. 社団法人日本補綴歯科学会第121回学術大会, 横浜, 5月, 2012. (一般口演)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 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

()

研究者番号：

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

追記事項として 2010 年 5 月 20 日現在)

所属機関：USC(南カリフォルニア大学：
University of Southern California)

部局名：CCMB(Center of Craniofacial
Molecular Biology)

職名：Research Associate

状況：現在中国の Department of
Prosthodontics, Stomatological Hospital,
Xi'an Jiaotong University(西安交通大学)と共
同し「強皮症患者への MSC 投与による臨床
効果」についてのプロジェクトを遂行中である。
すでに 8 名の患者に投与し、データの採取を
行っている。

今回の研究成果をもって現在上記研究所の
研究所長 Songtao Shi 教授の下で研究中で
ある。研究 1 年目の基礎研究時までを留学
期間とし、研究計画 2 年目より臨床研究を
目指し国内での研究に移行する。ただ現在
も九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復
学講座咀嚼機能再建学分野講師、鮎川保則
らがインプラント研究を続けており、随時
連携は可能であることを追記しておく。