

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792214

研究課題名(和文) 骨粗鬆症患者へのインプラント適用を目的としたエピジェネティクスによる骨代謝制御

研究課題名(英文) Bone remodeling control using HDACi for the Implant therapy to the osteoporosis patient

研究代表者

秋葉 奈美 (Akiba, Nami)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：00584591

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は骨粗鬆症患者に対するインプラントの植立成功率の向上、生存率の向上を目的としている。ヒストン脱アセチル化阻害剤(HDACi)により骨代謝回転を制御することでインプラント周囲の骨治癒促進、オッセオインテグレーション獲得促進を達成し、初期固定、生存率向上に寄与させようとするものである。両側第一第二大臼歯を抜歯、卵巣摘出により骨粗鬆症モデルラットを確立し、HDACi投与群と対照群の両側上顎骨、脛骨に欠損形成し治癒像を μ CT像、HE-染色切片像で組織学的に評価をおこなった。HDACi投与群では上顎骨窩洞の窩洞閉鎖治癒において対照群と比較して有意に高い骨欠損治癒を示す像が得られた。

研究成果の概要(英文)：HDACi activate osteoblast differentiation through Runx-2 activity and suppress osteoclast maturation and activation through cytokine regulation. In this study we aimed to increase success rate and survival rate of implant operation for the osteoporosis patient using bone remodeling control ability of HDACi. Wistar rat upper 1st and 2nd molars were extracted at the age of 4 weeks and ovariectomy (OVX) at 8 weeks for establish OVX rat model. Right after OVX operation, valproic acid (VPA) was injected through intraperitoneal administration for 7 days and as a control PBS was used. At 12 weeks old, bone cavities which diameter was 1.7mm were made in 1st molar areas and tibiae. 7, 14, 21 days after cavity formation, sample was collected and analyzed with micro CT and H-E staining. HDACi treatment showed fast bone formation and cavity healing than control.

研究分野：歯学

科研費の分科・細目：補綴理工系歯学

キーワード：HDACi 骨粗鬆症 再生 歯学

1. 研究開始当初の背景

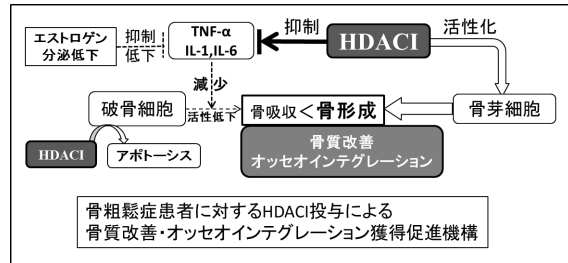
現在、インプラント治療の成功率は非常に高く5年経過後でも95%を越えるといわれている。一方、国内で1000万人が罹患しているといわれる骨粗鬆症はインプラントの危険因子と考えられており、重度であればインプラント治療適応外となり、適応となっても骨粗鬆症患者における骨量減少と骨強度低下は治療期間やインプラント治療自体の成否に大きく影響する。骨粗鬆症患者における骨質、骨量の低下はエストロゲンの分泌低下によるサイトカイン産生増加が、破骨細胞の活性を上昇させ、骨吸収が骨形成を上回ることによっておこる。骨粗鬆症治療薬としてのエストロゲン様薬物は乳癌を惹起する可能性や、血栓症を引き起こすなどの副作用により有用性が乏しいとされている。また骨吸収抑制により骨代謝を低回転に維持するビスフォスフォネート製剤は、骨粗鬆症治療のゴールドスタンダードとされているが、顎骨壊死との関与も報告されており、骨代謝を低回転に維持することが骨に与える影響についての検証も十分にされていない。

埋入初期のオッセオインテグレーション確立がインプラント治療の長期的な予後に影響すること、皮質骨が骨粗鬆症の影響を受けにくいこと、骨代謝の長期的な低回転化の影響は未知数であることから、骨粗鬆症患者のインプラント治療において、皮質骨によるオッセオインテグレーションを早期に獲得することが可能で、骨質改善の効果が明確かつ半減期が比較的短い薬剤の開発が求められている。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDACi) は抗癌剤、抗てんかん薬として臨床応用される薬剤である。クロマチンを活性化状態に保ち、遺伝子発現を上昇させ、分化を促進させる。この制御機構は遺伝子の転写活性制御による後遺伝学 (エピジェネティクス) 的制御機構の一つである。HDACi による転写制御機構は従来の成長因子添加などよりも上位の制御機構にあり、併用も可能になる。また、遺伝子導入や遺伝子ノックアウトなどの遺伝学的制御機構が不可逆的遺伝子操作であり、一定の危険性をはらむのに対して、転写制御による遺伝子発現制御機構を応用することから、遺伝子配列の不可逆的变化を伴わない比較的安全な制御機構の応用といえることができる。更に薬物動態が速やかで、比較的簡便に制御が可能であるといった利点もある。HDACi において炎症性サイトカイン IL-1、IL-6、TNF- α の放出抑制によりリウマチ関節炎での炎症性破壊を抑制する効果が報告されている。更に破骨細胞成熟過程におけるアポトーシスの誘導などの報告もある。一方、骨芽細胞の分化促進、石灰化促進作用があることも報告されている。これらの知見は骨粗鬆症患者における、破骨細胞優位な骨代謝状況において骨の吸収傾向

を抑制し、骨量の減少を食い止めることができる可能性を示唆していると考えられることができる。骨粗鬆症患者にインプラントを埋入する際に、その術前、もしくは術後に HDACi を投与し骨形成優位な環境をインプラント周囲に形成し、オッセオインテグレーションの獲得を促進させる可能性を示唆するが検証はいまだなされていない。

2. 研究の目的

本研究は骨粗鬆症モデル動物を使用し、HDACi を用いたエピジェネティックな骨代謝回転制御が骨粗鬆症患者における骨量を増加させるため、もしくは早期にオッセオインテグレーションを確立するために有効かどうかを検証することを目的とする。これによる骨質改善が骨粗鬆症患者におけるインプラント治療に際しての危険因子を排除することになれば、患者にとって大きな福音となる。



3. 研究の方法

骨粗鬆症モデル動物および HDACi 投与系の確立：骨粗鬆症患者に対する骨欠損修復治療、インプラント治療における HDACi の有効性を検証するために、骨粗鬆症モデル動物を作成する。エストロゲン分泌減少による骨吸収優位な骨量減少のモデルとして、骨量減少過程の類似性から卵巣摘出ラットを作成する。卵巣摘出直後から HDACi 投与を開始する骨量減少予防群と卵巣摘出による骨量減少後に HDACi の投与を開始する骨量回復群に実験群を分け、それぞれ HDACi 投与群、非投与群における組織学的評価、骨代謝動態検索を行う。骨欠損治療・インプラント埋入モデル：骨粗鬆症モデルラット群 (対照群) / HDACi 投与群 (非投与群) の4群に対し VPA 投与開始から1週間後に円筒形骨欠損形成もしくはインプラント埋入を行い、術後0,1,2,3,4,6,8週後に試料採得を行い組織切片作成、骨欠損治療およびインプラントにおけるオッセオインテグレーション成立状況について組織学的観察を行なう。

インプラントの埋入に関してはすでに魚島らによって確立された方法に従って行う。上顎骨第一臼歯相当部にピーソリマにより直径1.7mmの円筒形骨欠損形成、直径2.0mmの

4. 研究成果

上顎骨窩洞の窩洞閉鎖治療において窩洞形成21日後の標本でOVX直後でのHDACi投与群ではOVX群に比較して有意な骨欠損治療

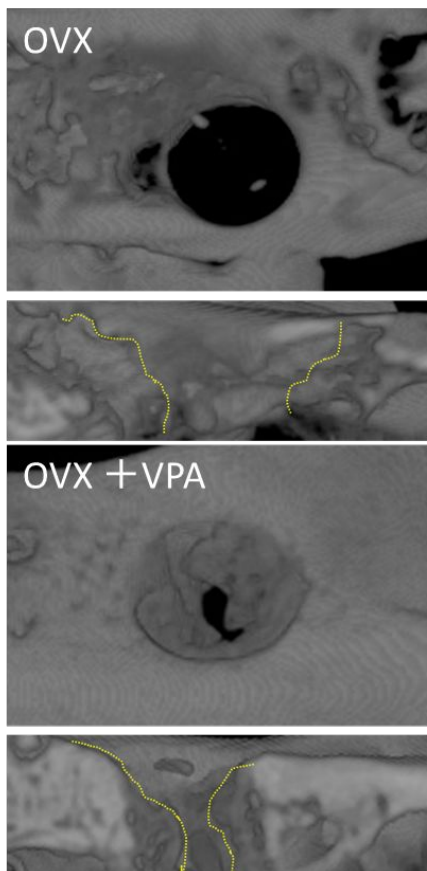


Fig. 1 窩洞形成後21日

の促進を示す像が得られた (Fig.1)、脛骨窩洞治癒においては、骨髄側に変化は見られず、また欠損閉鎖治癒像には有意な差は見られなかったが、骨表面側において HDACi 投与群では骨造成による窩洞周囲の骨の肥厚が観察された。

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)

Yosuke Akiba, Kaori Eguchi, Rashid MD Mamunur, Masaru Kaku, Nami Akiba, and Katsumi Uoshima.:" Novel Bone Augmentation Technique Using Histone Deacetylase Inhibitor for Osteoblastic Differentiation." Journal of the Japanese Association for Dental Science Vol.33.44-48 (2014) 査読有

〔学会発表〕(計 6 件)

Kaori Eguchi, Yosuke Akiba, Rashid MD Mamunur, Masaru Kaku, Nami Akiba, and Katsumi Uoshima.:

"Histone deacetylase inhibitors treated cells contribute to bone augmentation." American Association Dental Research Annual Meeting (20140319) Charlotte, N.C.U.S.A.

Yosuke Akiba, Kaori Eguchi, Nami Akiba, Masaru Kaku, Katsumi Uoshima.:" Biological Evaluation of Zirconium-dioxide Dental Implant Drill" The 3rd International Symposium on Human Resource Development towards Global Initiative (20131221) Krabi, Thailand

Kaori Eguchi, Yosuke Akiba, Nami Akiba, Masaru Kaku, Katsumi Uoshima.:" Histone deacetylase

inhibitors treated cells contribute to bone augmentation." The 3rd International Symposium on Human Resource Development towards Global Initiative (20131221) Krabi Thailand

江口 香里, 秋葉 陽介, 秋葉 奈美, 野澤 恩美, 加来 賢, 魚島 勝美.:

HDACi 処理細胞移植による骨増成法の検討" 第 55 回歯科基礎医学会学術大会 (20130920) 岡山

江口香里, 秋葉奈美, マルセロ = ロサレス, 加来 賢, 秋葉陽介, 魚島勝美.:" 各種 HDACi の骨分化、骨形成能に対する効果に関する研究" 第 122 回日本補綴歯科学会 (20130518). 福岡

秋葉陽介, 江口香里, 秋葉奈美, マルセロ = ロサレス, 加来 賢, 魚島勝美.:" ジルコニア製インプラントドリルの開発と生物学的評価に関する研究" 第 122 回日本補綴歯科学会

(20130518).福岡

〔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

秋葉 奈美 (Akiba Nami)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号：00584591

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：