

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462931

研究課題名(和文) 抗糖尿病薬が2型糖尿病ラットの骨インプラント結合に与える影響の力学・組織学的分析

研究課題名(英文) Mechanical and histological analysis bone to implant contact in type2 diabetes rats model with antidiabetic drugs.

研究代表者

川本 真一郎 (Kawamoto, Shinichiro)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：70295260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病はインプラント治療における相対禁忌の一つであるため、骨インプラントの骨接触に関して検討をおこなう必要がある。細胞実験においては高グルコース培地では通常の培地に比べ、骨分化能が低いことが確認された。また動物実験では、2型モデルラットでの糖尿病治療薬経口投与による骨インプラント接触率の評価を行ったが、糖尿病治療薬を投与しても骨接触率に差は見られなかった。

研究成果の概要(英文)：Diabetes mellitus is one of the relative contraindication in dental implant treatment. But the effect of bone-implant contact is unknown. So we investigated bone-implant contact. In vitro, we found that alkaline phosphatase activity is lower in high glucose conditioned medium than that of normal conditioned medium. In vivo study, we evaluated bone-implant contact between type 1 diabetes mellitus rats with or without antidiabetic drugs. There are no difference between two group in bone-implant contact.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：インプラント 糖尿病

## 1 . 研究開始当初の背景

糖尿病はインスリンの分泌障害、インスリン抵抗性の亢進による慢性高血糖を主徴とし、種々の代謝異常を伴う症候群であり、増悪すれば腎症、網膜症、神経症を併発する危険性がある。近年糖尿病患者および糖尿病予備患者数が増加しており、世界的にみても2040年には10人に1人が糖尿病になる可能性があると推測されている重大な疾患の一つである。

歯科において、糖尿病は創傷治癒を遅延させ、オッセオインテグレーションに悪影響を及ぼす可能性があると考えられており、インプラント治療における相対禁忌の一つであるが、実際、治療結果にどのような影響を及ぼすかという臨床的疑問は残ったままである。また糖尿病治療薬は血糖コントロールに関しては比較的效果があるものの、その効果が骨代謝にどのような影響を及ぼしているかも明確ではない。そこで本研究では、まず糖尿病モデルラットを作製し、両側脛骨にインプラントを埋入し、糖尿病治療薬を投与している場合としていない場合における、2週間後の骨接触率の評価を行うこととした。

## 2 . 研究の目的

本研究では、まず高グルコース培地において、細胞培養を行い、骨分化マーカーや石灰化において通常のグルコース濃度の培養液と比べて違いがあるかの確認。また、2型より厳しい条件である、1型糖尿病モデルを用いたインプラント埋入モデルを製作し、治療薬を投与した場合において骨接触率に変化が見られるか評価を行うことである。

## 3 . 研究の方法

ヒト間葉系幹細胞(hMSC)を用いた高グルコース培地による骨分化能の評価

ヒト間葉系幹細胞(hMSC)をコントロール(-MEM:5.5mM)(Nor-)、骨分化培地(-MEM+アスコルビン酸+デキサメタゾン+グリセロフォスフェート)(Nor+)、高グルコース培地(-MEM:25mMグルコース)(Hg-)、高グルコース+骨分化培地(Hg+)の4群に分け、1,2,3週におけるアルカリフォスファターゼおよび3週におけるアリザリンレッド染色による石灰化の評価を行った。

1型糖尿病モデルラットを用いたインプラント骨-接触の評価

SDラット 6週齢を2群に分け(コントロール,1型糖尿病群)、1型糖尿病群には腹腔内に70mg/Kgのストレプトゾドシンを投与した。4週間後にインプラントを両側脛骨に埋入した。

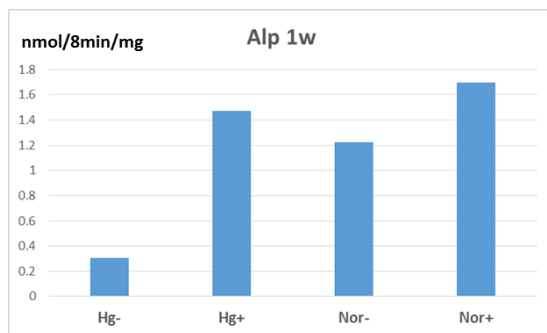
埋入後、さらにそれぞれを2群に分け、最終的にコントロール(C)、コントロール+糖尿病治療薬経口投与群(CM)、1型糖尿病群(D)、1型糖尿病+糖尿病治療薬経口投与群(DMM)の4群とした。投与薬剤は-グルコシダーゼ阻害薬で、投与量は1mg/kgとした。

2週間後に屠殺し、組織学的評価および形態計測学的評価(骨接触率)を行った。

## 4 . 研究成果

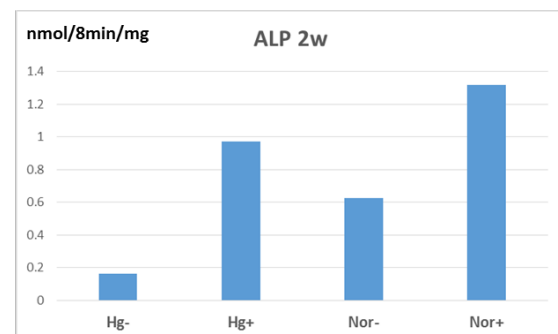
### 細胞培養実験

#### ・アルカリフォスファターゼ(Alp)測定



Nor+に比べ、Hg+はやや少なく、Hg-では極端に放出量が少なくなっていることが分かる。

#### 2 w 後



1 W後と同様に Nor+に比べ Hg+はやや少ない、Hg-は2W後でも放出量が少ない。

低いものの大きな変化は見られなかった。

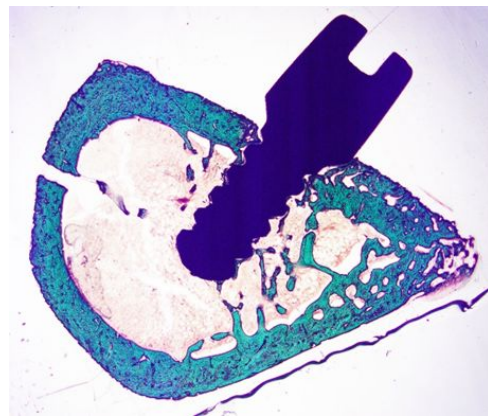
### 血糖値

血糖値	インプラント埋入時	トサツ時
コントロール(C)	164	168
コントロール+薬(CM)	160	172
糖尿病(DM)	368	372
糖尿病+薬(DMM)	352	336

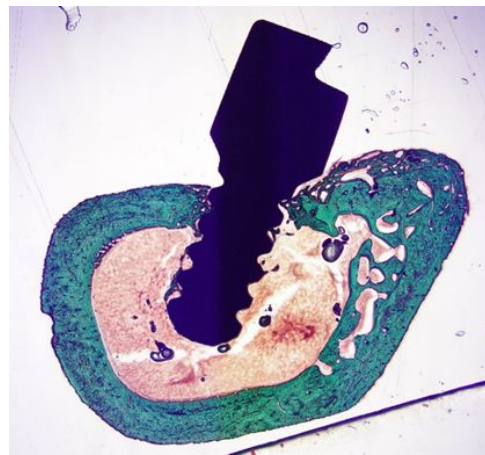
血糖値は糖尿病群で 350 以上を示した。糖尿病治療薬投与群において特に大きな血糖値の低下は見られなかった。

### 組織学的評価

#### コントロール群(C)

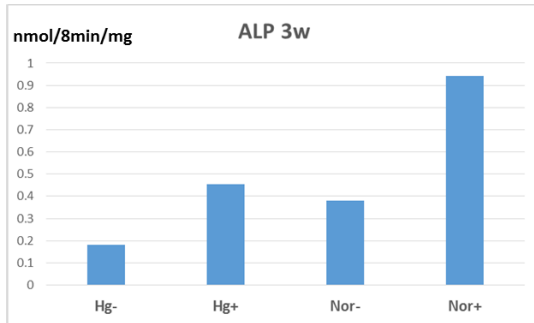


#### コントロール+薬(CM)



CおよびCMではインプラント周辺に石灰化骨が多くみられる。

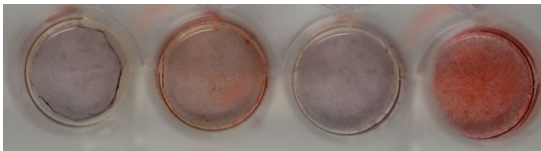
3 w後



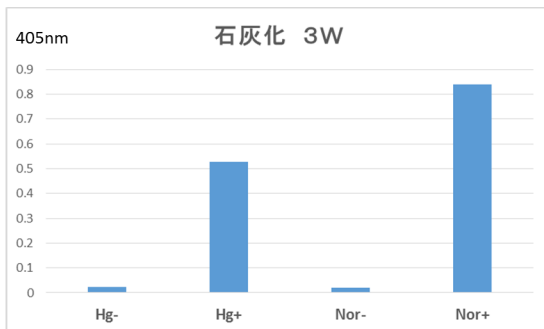
1 w, 2 wと同様の結果となった。週が変わるにつれて放出量は減少していることがわかる。

・石灰化の評価

アリザリンレッド染色( 3w 後)



左より Hg-, Hg+, Nor-, Nor+  
Hg+は Nor+に比べて石灰化が弱い



アリザリン染色を定量化し、吸光度によって測定を行ったが、Hg+は Nor+に比べて数値が高い。

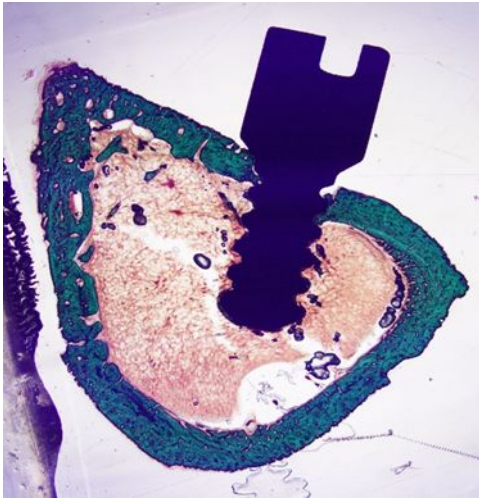
1 型糖尿病モデルラットを用いたインプラント-骨接触の評価

体重

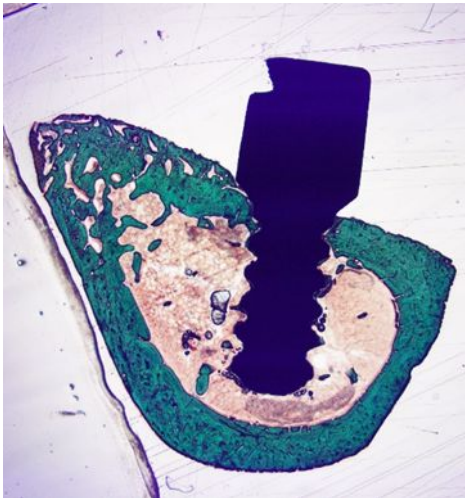
体重	インプラント埋入時	トサツ時
コントロール(C)	256	495
コントロール+薬(CM)	247	486
糖尿病(DM)	206	447
糖尿病+薬(DMM)	221	432

コントロール群に比べ体重に関してははや

糖尿病(DM)

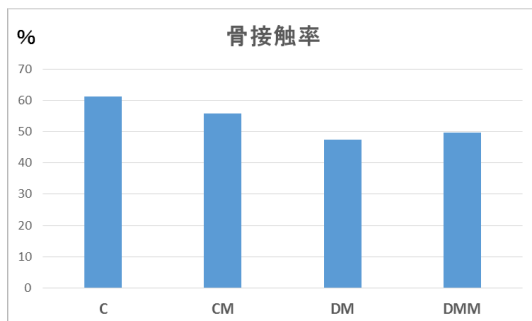


糖尿病+薬(DMM)



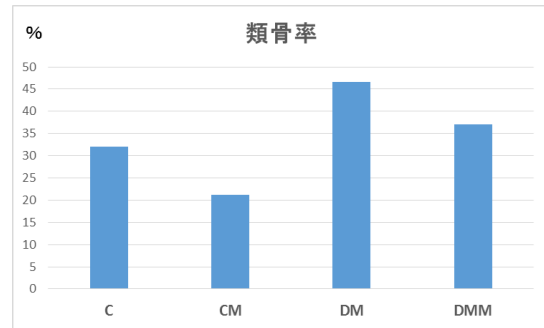
DMおよびDMM群では類骨の割合が多く見られるか、またはまばらな骨接触のものが見られた。

形態計測学的評価



骨接触率はDMおよびDMM群で低下する傾向に見られた。

類骨率(類骨/接触骨)



類骨の割合はDMで多く、DMMでやや低下する傾向が見られた。

これらの結果より、細胞培養においても、動物実験においても骨形成は高血糖の状態では低下する傾向にあり、1型糖尿病のように条件の厳しい状態では、糖尿病治療薬を服薬してもあまり変化が見られないため、より効果の期待されるインシュリンの持続投与などを行った場合には、また違った影響を及ぼす可能性が考えられる。今後インシュリンを投与した場合や、より長期における骨接触率の評価が必要であると思われる。

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 1 件)

FIB-SEM を用いた 2 型糖尿病モデルラットにおける骨-インプラント結合の形態学的解析

川本真一郎, 橋口千琴, 園村貴弘, 西村正宏  
第 58 回歯科基礎医学会学術大会 2016 年 8 月 24 日 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)

〔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

川本 真一郎 (Kawamoto Shinichiro)  
鹿児島大学医歯学総合研究科客員研究員  
研究者番号：70295260

### (2) 研究分担者

西村 正宏 (Nisimura Masahiro)  
鹿児島大学医歯学域歯学系 教授  
研究者番号:00294570

佐藤 友昭 (Sato Tomoaki)  
鹿児島大学医歯学域歯学系 教授  
研究者番号:10284887

園村 貴弘 (Sonomura Takahiro)  
金沢医科大学・医学部 准教授  
研究者番号:43047092

橋口 千琴 (Hashiguchi Chikoto)  
鹿児島大学医歯学域歯学系 助教  
研究者番号:10596860

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )