

令和 7 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2024

課題番号：20K10074

研究課題名（和文）骨質劣化によるインプラント周囲骨代謝破綻機序の解明と既存薬の骨質制御法への応用

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of peri-implant bone metabolism disruption due to osteoporosis and application of existing drugs to bone quality improvement methods

研究代表者

森山 泰子（Moriyama, Yasuko）

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：50452769

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：超高齢化に伴い、骨粗鬆症治療薬を使用する患者が増えることが想定される。健常時にインプラントを埋入していても後に骨粗鬆症に罹患することが考えられるが、既埋入インプラントには影響がないかの報告はない。

インプラント埋入後に骨粗鬆症にした実験動物で、骨粗鬆症治療薬の影響について検討したところ、埋入時には増加した骨量が骨粗鬆症により減少したが、骨粗鬆症治療薬の全身投与（BPまたはPTH投与）により全身及びインプラント周囲骨量は増加した。また骨質の観察では血清中のAEGs量は骨粗鬆症群、骨粗鬆症治療薬投与群間に有意差は認められなかった。インプラント周囲のAEGsの局在は観察できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯を失った患者がインプラント治療を選択されるケースは増えている。高齢化社会において骨粗鬆症患者は増加傾向にあるが、インプラント治療後に骨粗鬆症に罹患すると、骨粗鬆症治療薬を使用する。骨粗鬆症治療薬が骨内部に蓄積されると、外科的処置を行った場合顎骨壊死を起こす可能性があることが問題となっている。骨粗鬆症と長期経過インプラントの関連性・顎骨壊死の発症リスクを検討することは、今後社会的に増えるであろう高齢者へのインプラント治療を安全におこなっていく上での重要なデータになると考える。

研究成果の概要（英文）：With the super-aging population, it is expected that more patients will use osteoporosis medications. It is conceivable that patients with implants in good health may later develop osteoporosis, but there are no reports on whether previously placed implants are affected.

The effect of osteoporosis drugs was studied in experimental animals with osteoporosis after implantation. Bone mass, which had increased at the time of implantation, decreased due to osteoporosis, but systemic administration of osteoporosis drugs (BP or PTH) increased systemic and peri-implant bone mass. In addition, bone quality observations showed no significant difference in serum AEGs levels between the osteoporosis and osteoporosis treatment groups. Localization of AEGs around implants was not observed.

研究分野：歯科補綴学

キーワード：インプラント 骨粗鬆症 骨粗鬆症治療薬 骨質 骨代謝 顎骨壊死

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在日本での患者数は1000万人を超えていると言われている骨粗鬆症は、全身性の骨代謝疾患で超高齢化に伴ってその数は増加傾向にある。健常時にインプラントを埋入した後、骨粗鬆症に罹患することは多くの人にその可能性があり、オーラルフレイルを予防するにあたって、骨粗鬆症罹患後のインプラントの予後を検討する必要がある。そこでインプラント埋入後に骨粗鬆症に罹患させた実験動物でインプラント周囲骨動態を検討したところ、長期安定していたインプラント周囲骨も骨粗鬆症に罹患することによって周囲骨にマイクロクラックが生じ、骨量が減少することを明らかにした。

さて、インプラント埋入後骨粗鬆症に罹患した場合、骨粗鬆症治療薬を使用することは自然な流れである。この時、口腔内のインプラントは安全に機能し続けることは可能なのか、インプラント周囲骨リモデリングはどのような変化があるのか、リモデリングを新たな治療薬でコントロールできるのか、解明できていない項目は多い。

2. 研究の目的

骨粗鬆症治療薬を長期的に服用している患者が口腔内の外科的侵襲により顎骨壊死(ARONJ)を発症する報告があるが、詳細な発症機序はわかっていない。インプラントは清掃不良や過度な咬合付与によりインプラント周囲炎を起こし、外科的撤去を余儀なくされることがあるが、その場合も顎骨壊死の可能性を考慮しなければならず、注意が必要である。

これまでの我々の研究を踏まえて、骨で支持されることにより機能を発揮するインプラントは、骨粗鬆症などの全身性骨代謝疾患により長期的な予後はどうなるのか、作用機序は様々である多くの治療薬はインプラント周囲骨リモデリングにどのような影響を与えるのか、顎骨壊死発症との関連はどうなっているのか、我々がこれまで明らかにした骨量改善法は局所的にインプラント周囲骨リモデリングに影響を与えるのか、を検討する。

3. 研究の方法

1) ラット口腔内インプラント植立後に骨粗鬆症罹患モデルの確立とその評価

Wistar ラット(5週齢・雌)の第一臼歯を抜歯し、カスタマイズしたチタンインプラントを埋入した。4週間後インプラントのオッセオインテグレーション獲得を確認し、卵巣摘出術を行った。8週間後に全身が骨粗鬆症に罹患しているかを大腿骨のCT撮影および全身血清中のAEGs量の計測を行った。また、インプラント周囲骨の組織学的検討を行った。

2) 作用機序の異なる骨粗鬆症治療薬の投与とインプラント周囲骨リモデリングへの影響

骨粗鬆症罹患状態を確認後、作用機序の異なる骨粗鬆症治療薬(ビスフォスフォネート製剤:骨吸収抑制剤(単回投与)およびPTH製剤:骨形成促進剤(2週間1日/回投与)し、2週間後のインプラント周囲骨の組織学的検討を行った。

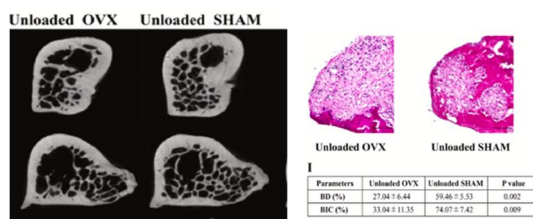
3) 脂質異常症治療薬スタチンの局所投与が骨粗鬆症ラットインプラント周囲骨へ及ぼす影響

これまでと同様の骨粗鬆症罹患状態ラットに、インプラント周囲に脂質異常症治療薬スタチンを局所投与し、インプラント周囲骨の評価を行った。

4. 研究成果

1) ラット口腔内インプラント植立後に骨粗鬆症罹患モデルの確立とその評価

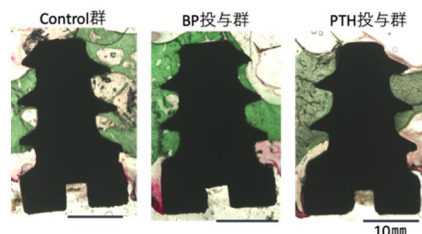
口腔内にインプラントを埋入後に卵巣摘出すると、大腿骨のマイクロCT所見では、卵巣摘出ししない対照群と比較して、骨量の減少が認められた。また、骨粗鬆症罹患によりインプラント周囲骨量も有意に減少することが明らかになった。全身のAEGs量は対照群と実験群では有意な差は認められなかった。



大腿骨のマイクロCT所見 インプラント周囲骨 HE 染色

2) 作用機序の異なる骨粗鬆症治療薬の投与とインプラント周囲骨リモデリングへの影響

BPおよびPTH投与群どちらも、薬剤非投与対照群と比較して有意に高い骨接触率および骨量が認められたが、薬剤間では有意な差は認められなかった。



3) 脂質異常症治療薬スタチンの局所投与が骨粗鬆症ラットインプラント周囲骨へ及ぼす影響
フルバスタチンの単回投与により、インプラント周囲骨接触率および骨量が対照群と比較して有意な増加が認められた。
免疫組織化学染色にてインプラント周囲骨の AEGs 発現の局在を検討しようと試みたが、明らかにならなかった。

考察：

本研究では、インプラント埋入後に骨粗鬆症に罹患したモデルを作成し、骨粗鬆症治療薬の影響や骨形成促進効果の報告のあった脂質異常症治療薬スタチンの効果に関する検討を行った。一度オッセオインテグレーションしたインプラント周囲骨も全身的に骨粗鬆症に罹患すると、全身(大腿骨)のみならずインプラント周囲も骨粗鬆症の罹患により骨量が減少することが明らかになった。その後骨粗鬆症治療薬やスタチンの投与により、インプラント周囲の骨量が増加、回復することが明らかになった。しかし、骨粗鬆症治療薬の作用機序の違いや、スタチンによる骨量増加の骨質の違いなどの検討は叶わなかった。今後薬の違いによるインプラント周囲の骨質をより詳細に検討することで、オッセオインテグレーションの長期的な維持やインプラント周囲炎、顎骨壊死との関連性を明らかにできると考える。

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 1件）

1. 著者名 Xi Chen, Yasuko Moriyama, Yoko Takemura, Maho Rokuta, Yasunori Ayukawa	4. 巻 123
2. 論文標題 Influence of osteoporosis and mechanical loading on bone around osseointegrated dental implants: A rodent study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jmbbm.2021.104771	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	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
研究分担者	鮎川 保則 (Ayukawa Yasunori) (50304697)	九州大学・歯学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	竹村 陽子 (Takemura Yoko) (60778869)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	古谷野 潔 (Koyano Kiyoshi) (50195872)	九州大学・歯学研究院・特別教員 (17102)	

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