

令和 7 年 6 月 16 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2024

課題番号：20K18578

研究課題名（和文）各種清掃デバイス、MSC、サイトカインを用いたインプラント周囲炎の治療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of peri-implantitis treatment using cleaning devices, MSCs, and cytokines

研究代表者

横田 潤 (Jun, Yokota)

岩手医科大学・歯学部・講師

研究者番号：60733730

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：近年、インプラント治療において生物学的合併症としてインプラント周囲炎が多く報告されている。その治療法について様々報告されているものの、未だ確立されておらずインプラントの長期的成功を達成する上での大きな課題となっている。そこで本研究ではインプラント周囲炎に対して適切なインプラント表面処理後、複数の成長因子および間葉系幹細胞を用いた新規のインプラント周囲炎治療法を樹立する。本研究成果はインプラント周囲炎に対し、複数の成長因子の投与を組み合わせた全く新しい骨再生法の確立に繋がると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物学的合併症としてインプラント周囲炎が多く報告され、その治療法は様々報告されているものの、未だ確立されていない。現在骨形成タンパク質であるBMP-2はMSCを顕著に骨芽細胞へと分化させるが、インプラント周囲炎には歯周炎と近似した炎症反応が起きており、種々の炎症性サイトカイン産生が誘導されている。これらの炎症性サイトカインは局所の細胞増殖、分化に関わり、創傷治癒ならびに骨形成に重大な影響を及ぼす。本研究で着目している複数の成長因子を組み合わせることで炎症反応に影響されないインプラント周囲炎に対する骨再生技術確立の試みについては未だ報告がなく、画期的な骨再生技術の確立に繋がる可能性が高い。

研究成果の概要（英文）：In recent years, peri-implantitis has been increasingly reported as a biological complication of implant treatment. Although various treatment methods for peri-implantitis have been proposed, none have been fully established, which presents a significant challenge to achieving long-term implant success. This study aims to develop a novel treatment for peri-implantitis by utilizing multiple growth factors and mesenchymal stem cells following appropriate implant surface treatment. The results of this study are expected to contribute to the development of a completely new bone regeneration approach for peri-implantitis, incorporating the use of multiple growth factors.

研究分野：インプラント

キーワード：インプラント周囲炎 サイトカイン 清掃デバイス

1. 研究開始当初の背景

現在、歯の欠損に対する治療法の一つとして、違和感が少なく、隣在歯の切削が不要なインプラント治療が広く普及している。良好な予後のためには定期的なメンテナンスが不可欠であり、患者のリスクや SPT の必要性が重要視されている。一方でインプラント体表面はチタン製であるため、インプラント周囲炎が生じると、機械的除去で表面が粗くなり、さらに炎症が悪化するという悪循環が問題となっている。インプラント周囲炎に関する治療法は未だ確立されておらず、細菌叢は慢性歯周炎と類似するが、インプラント周囲の組織構造は異なるため、従来の治療が効果を示しにくい。これに対し、再生療法として血小板由来の成長因子を多く含む PRP (多血小板血漿) や CGF (濃縮成長因子) が注目されており、骨や軟組織の再生を促す可能性がある。中でも VEGF, PDGF, IGF-I, TGF- β などの成長因子が骨再生を促進することが報告されている。また申請者はこれら成長因子が MSC (間葉系幹細胞) の骨芽細胞分化に与える影響を研究し、TGF- β による分化は MEK/ERK 経路、PDGF は PI3K/Akt 経路を介して相乗的に促進することを明らかにした。さらに炎症環境下では BMP-2 による骨再生が炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) により阻害されるため、BMP 単独での治療は限界がある。これに対し、PDGF + TGF- β の併用は炎症環境下でも骨芽細胞分化を維持する可能性が示されており、インプラント周囲炎の新たな再生療法として期待される。しかし現段階ではインプラント除去が唯一の根本的治療とされており、今後のさらなる研究と臨床応用が求められている。

2. 研究の目的

現在までラット骨欠損モデルへ PRP と MSC を併用して移植し、良好な骨再生能を示したという報告されている。一方、PRP が含有する個々の成長因子を単独で用いた骨再生促進効果に関する断片的な報告はあるものの、どの成長因子が MSC による骨再生能力を引き出しているのか明らかとされていない。さらに成長因子の組み合わせによる骨芽細胞分化促進効果については、申請者が報告した PDGF と TGF- β との組合せ以外、IGF-I が TGF- β 誘導性の骨分化を促進するという報告があるのみである。

骨形成タンパク質である BMP-2 は MSC において Smad1/5/8 の細胞内シグナル系を介して顕著に骨芽細胞へと分化させることが明らかとなっている。しかしインプラント周囲炎には歯周炎と近似した炎症反応が起きており、IL-1 β や IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカイン産生が誘導されている。これらの炎症性サイトカインは局所の細胞増殖、分化に関わり、創傷治癒ならびに骨形成に重大な影響を及ぼすことが近年明らかとされている。とくにこれらの炎症性刺激は BMP-2 による Smad1/5/8 や p38 MAPK シグナル系の活性化を阻害して骨芽細胞分化ならびに骨形成を抑制することがわかっている。本研究で着目している複数の成長因子を組み合わせ用いた炎症反応に影響されないインプラント周囲炎に対する骨再生技術確立の試みについては未だ報告がなく、本研究成果が臨床応用可能な画期的な骨再生技術の確立に繋がる可能性が高い。

3. 研究の方法

ヒト骨髓由来間葉系幹細胞 (UE7T-13 : JCRB no. 1154, Japan Health Sciences Foundation, Tokyo, Japan) を播種後、各種成長因子刺激前に LPS 10ng/ml 添加して炎症性刺激を与えた。6 時間後 a) 10% FBS 含有 D-MEM 培地 b) 骨分化誘導培地 (100nM dexamethasone, 50 μ g/ml ascorbic acid, 10mM β -glycerophosphate) c) b) + BMP-2 (10ng/ml) d) b) + PDGF (10ng/ml) + TGF- β (5ng/ml) で 1 週間培養した。hMSC の骨芽細胞分化能は ALP 染色, Alzarin Red 染色を用いて評価するとともに、骨芽細胞分化マーカー遺伝子の mRNA 発現量の変動をリアルタイム RT-PCR にて定量し、検討した。

4. 研究成果

骨分化誘導培地添加群と比較して、BMP-2 添加群は骨芽細胞分化能において有意な差が認められなかった。一方 PDGF + TGF- β 群は骨芽細胞分化能を有意に促進された (図 1)。培養 3 日では PC, BMP-2, PDGF + TGF- β 群でアルカリフォスファターゼが有意に上昇し、各群で LPS による影響は認められなかった。一方、培養 7 日では PC 群, BMP-2 群と比較して PDGF + TGF- β 群で有意に上昇した (図 2)。

炎症性刺激が存在すると BMP-2 による Smad 経路が抑制され、骨芽細胞分化促進能が抑制されたと考えられる。一方 PDGF

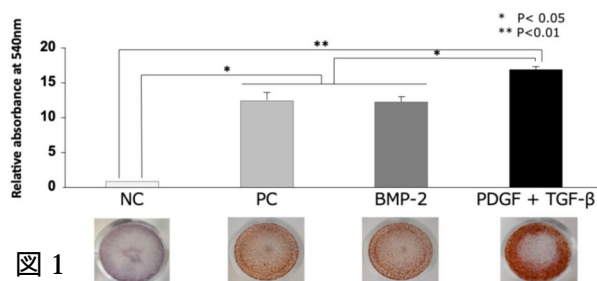
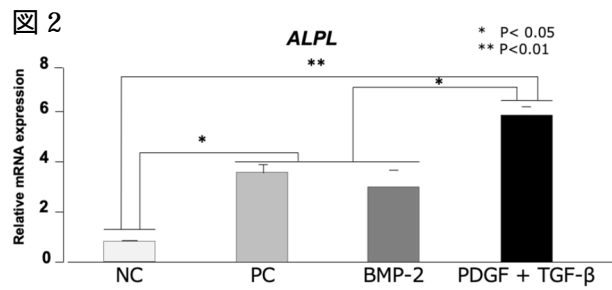


図 1

+ TGF- β 群は MEK/ERK 及び PI3K/AKT 経路が主な細胞内シグナルであり,炎症性刺激による骨芽細胞分化の影響がなかったと示唆される. 以上より PDGF + TGF- β の組み合わせは炎症性刺激で阻害されない骨芽細胞分化促進効果を示し,これらを用いることでインプラント周囲に炎症が存在していても骨組織再生を促す可能性があると示唆された.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Jun Yokota, Miki Hoshi, Kon Kazuhiro
2. 発表標題 Establishing of reparative macrophage-derived exosomes for bone regeneration
3. 学会等名 European Association for Osseointegration Annual Congress 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 横田 潤, 星 美貴, 今 一裕
2. 発表標題 蛍光色発現トランスジェニックマウス由来 修復性マクロファージの早期誘導法の樹立
3. 学会等名 令和6年度 公益社団法人 日本補綴歯科学会 東北・北海道支部学術大会
4. 発表年 2024年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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