

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11760

研究課題名(和文) 糖尿病モデルを用いたインプラント周囲炎に対する再生治療法の開発

研究課題名(英文) Development of regenerative therapy for peri-implantitis using diabetic model

研究代表者

川本 真一郎 (Kawamoto, Shin-ichiro)

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：コントロールの不十分な糖尿病は高血糖のため、感染のリスクや、治癒期間の遅延が生ずる。よってインプラント治療においては相対禁忌となっている。本研究ではSGLT2系糖尿病治療薬であるイプリグラフィロジンを糖尿病モデルラットであるGKラットに投与し、インプラント周囲骨の組織学的評価、力学的評価、血清生化学的評価等を行い、当薬剤がインプラント周囲骨形成に影響を及ぼすか評価を行った。結果、イプリグラフィロジン投与群は非投与群に比べて骨形成が改善し、力学的にも向上し、血清生化学的には変化が生じないことがわかり、当薬剤によりインプラント周囲骨は改善される可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在糖尿病は慢性疾患であり、今後も患者数は増加すると思われる。そのため治療薬として様々なものが投与される可能性があるため、インプラント治療を行う場合にはコントロールが行われているか十分に配慮される事、新規の糖尿病治療薬によるインプラント治療の影響も含めて検討を行わなければならない。今回はSGLT-2系の薬剤を使用することにより検討を行い、治療薬による骨形成への影響は少ないことが考えられた。

研究成果の概要(英文)：Poorly controlled diabetes is hyperglycemic, resulting in infection risk and delayed healing. Therefore, it is a relative risk in implant treatment. In this study, ipriogafrosin, a drug for treating SGLT2 diabetes, was administered to GK rats, which are diabetic model rats. After implant insertion, we conducted histological evaluation, mechanical evaluation, serum biochemical evaluation, etc. We evaluated whether it would affect bone formation around the implant. As a result, compared with the non-administered group, ipriogafrosin improved bone formation, mechanical strength, and showed no change in serum biochemistry.

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

糖尿病は慢性的全身疾患の一つであり、インスリンの分泌障害、インスリン抵抗性の亢進により慢性的な高血糖状態になることが主徴となるが、この状態が長く続き増悪すれば腎症、網膜症、神経症を併発する危険性を有する。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、型に比べ 型の罹患者数のほうが多いが、2040 年には世界で 10 人に 1 人が当疾患を生ずる可能性があると言われている。

歯周疾患においては血糖コントロールが不良の場合、歯周病が悪化することがコホート試験等から報告されており、積極的な歯周治療やブラークコントロールの維持が推奨されている。インプラント治療においても、高血糖でコントロールされていない場合は創傷治癒の遅延や感染のリスク増大など、オッセオインテグレーションに悪影響を及ぼす危険性があるため、相対禁忌として、インプラント手術およびその後のインプラント周囲炎の発生防止に十分に配慮することが必要である。

近年糖尿病治療薬もインスリン分泌促進、インスリン抵抗性改善、糖吸収・排泄調整系などに分けられ、ピグアナイド系、チアゾリジン系、スルホニル尿酸系、DPP-4 系、 α -グルコシダーゼ系、SGLT-2 系など数種類の治療薬が販売されており、中でも SGLT-2 系の糖尿病治療薬は比較的販売されてからの期間が浅く、オッセオインテグレーションを阻害する可能性もあると報告されているものもあり、インプラントに影響を及ぼす可能性があれば、医科との連携を行い、治療薬の変更などの方策を行い、インプラント治療に影響を与えないよう対処する必要があると考えられる。

2. 研究の目的

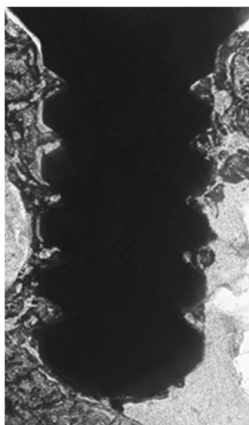
本研究ではラット脛骨にチタン製インプラントを埋入後、SGLT-2 系糖尿病治療薬であるイプリグラフロジンを経口投与させ、2 週間後の組織学的評価、形態計測学的評価、血清生化学的評価、力学的評価を行い、SGLT-2 系糖尿病治療薬がインプラントオッセオインテグレーションに影響を及ぼすか評価を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

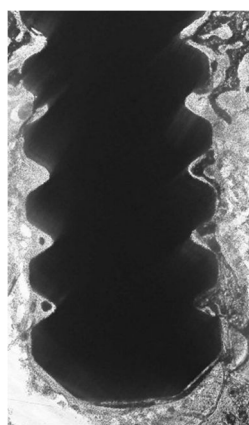
8 週齢 Goto-Kakizaki ラット(以下 GK ラット)およびコントロールとして Wister ラットを飼育し、10 週齢目に両側脛骨にサンドブラストおよび酸処理を行ったチタン製インプラントを埋入し、その後イプリグラフロジン経口投与群(以下 MD 群)、イプリグラフロジン非投与群(以下 GK 群)、Wister ラット(以下コントロール:CO 群)とし 2 週間後に屠殺し、組織学的評価、形態計測学的評価、血清生化学的評価、力学的評価を行った。

4. 研究成果

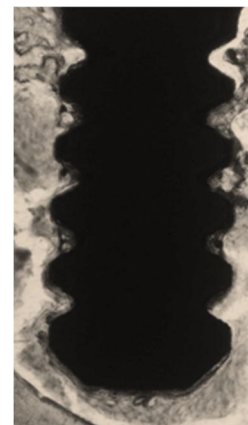
(1) 組織学的評価



CO 群



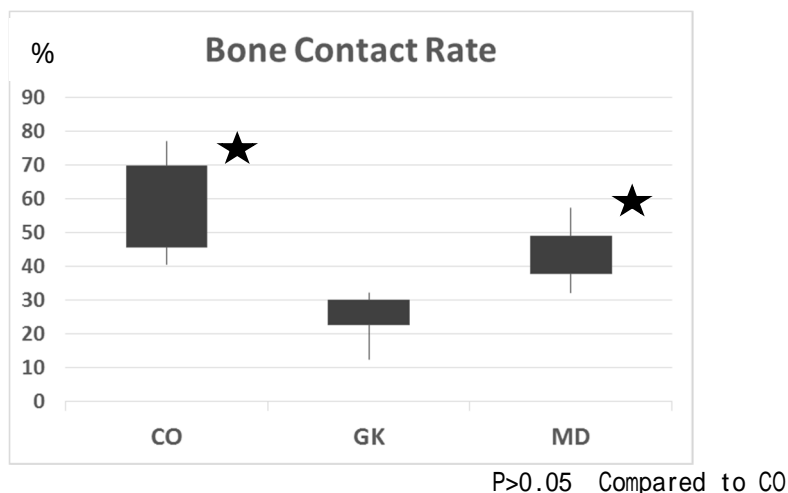
GK 群



MD 群

左より、CO 群、GK 群、MD 群を示す。CO 群はインプラント周囲に新生骨の形成が見られ、特にスレッド内への骨の侵入が見られる。GK 群ではやや新生骨の形成が少なくまばらになっており、MD 群は GK 群に比べてやや骨形成量が多く見られる。

(2) 形態計測的評価

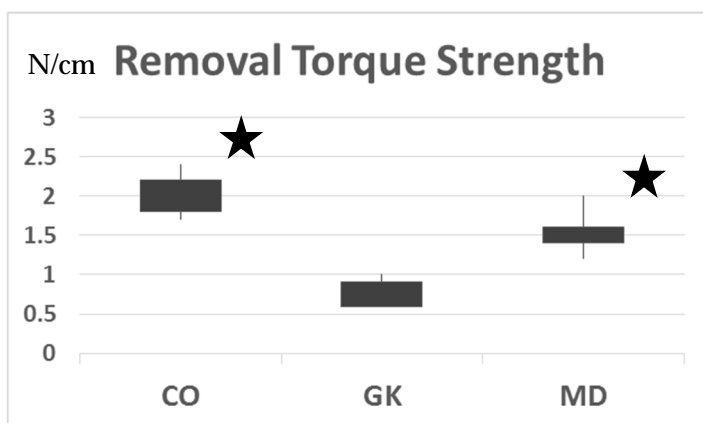


形態計測学的評価(インプラント表面に形成された新生骨の割合)では骨接触率がCOでは比較的多く見られたが、GKではやや少なくなっており、投薬群であるMD群では改善していることが分かった。統計学的評価ではGK群に比べ、CO群、MD群は有意に骨接触率が多いことが示された。

(3) 血清生化学的評価

表は示さないが、肝代謝の指標となるAST(アスパラギン酸トランスフェラーゼ)およびALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)、腎代謝の指標となるCreatinineの血中濃度を計測したが、どの群においても大きな変化はなく統計学的にも有意差は見られなかった。

(4) 力学的評価



P>0.05 Compared to CO

回転トルクによる力学的評価を行ったところ、GK群に比べ、COおよびMD群は有意に強度が高いことが示された。

これらの結果よりSGLT-2系糖尿病治療薬イプリグラフロジンをラットに経口投与しても、糖尿病ラットと比べて為害性を与えることなく、骨形成を促進することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Tomohiro Masuzaki, Takaharu Shimizu, Naohiro Komabashiri, Fumio Suehiro, Shin-ichiro Kawamoto, Masahiro Nishimura.
2. 発表標題 The sodium glucose transporter 2 inhibitor effects bone formation around implants in diabetes rats
3. 学会等名 European assciation of osseointegration (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	西村 正宏 (Nishimura Masahiro) (00294570)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授 (17701)	
研究分担者	石井 正和 (Ishii Masakazu) (00456683)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教 (17701)	
研究分担者	益崎 与泰 (Masuzaki Tomohiro) (80588103)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	