

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2011

課題番号：19390504

研究課題名(和文) インプラント予知診断のための顎骨骨膜分析法の開発

研究課題名(英文) Analysis of jaw bone periosteum for prognosis of dental implant outcome

研究代表者

松浦 尚志 (MATSUURA TAKASHI)

福岡歯科大学 歯学部 准教授

研究者番号：60330966

研究代表者の専門分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 歯学・補綴理工系歯学

キーワード：コラーゲン，下顎骨，皮質骨，骨粗鬆症

### 1. 研究計画の概要

インプラント治療の失敗はオッセオインテグレーションの獲得の失敗や獲得後の喪失によるが、中でも予期できない経年的なインプラント体周囲の骨吸収は現状では理解できないインプラント治療の重大な問題である。骨の吸収は破骨細胞によって営まれるが、その破骨細胞は皮質骨の外表面には存在せず、従って十分な厚みを有する歯槽骨では骨吸収を呈さない安定な骨代謝を営む。皮質骨外表面の骨膜に存在する骨膜細胞は外側では線維形成を行い、内側では骨形成を行う。分泌された骨の主要な性状を決定しているものはコラーゲン線維の性状であり、その性状は主にコラーゲンの翻訳後修飾であるリジン残基の水酸化やコラーゲン分子間の架橋の程度によって作り出されている。そこで我々は、「骨吸収を呈さない安定した皮質骨では骨膜細胞によって形成された皮質骨のコラーゲン性状が安定しており、破骨細胞が皮質骨の外表面に至りにくい環境を作り出しており、骨吸収を呈しやすい皮質骨ではその反対の環境が作り出されている。」という仮説を立てた。本研究計画は以下のように設定した。

- (1) 骨粗鬆症モデルマウスの下顎骨の皮質骨のコラーゲン性状を分析し、安定した皮質骨とそうでない皮質骨におけるコラーゲン性状を比較する。
- (2) ヒト献体での下顎骨の皮質骨のコラーゲン性状とミネラル量を分析し、皮質骨の安定性(骨量およびミネラル量)とコラーゲン性状との関連を明らかにする。

以上より、皮質骨のコラーゲン性状を骨膜

活性の一指標として、それらが皮質骨の安定性にどのように寄与しているかを探求し、インプラント予知診断に関連する情報を獲得することを本研究の目的とする。

### 2. 研究の進捗状況

(1) 骨粗鬆症モデルマウス(SAMP6)の下顎骨皮質骨のコラーゲンの分析：コントロールマウス(SAMR1)と比べた下顎骨の組織学分析により、SAMP6では皮質骨と海綿骨の骨量が減少しており、同マウスでは下顎骨においても骨粗鬆症様の表現型を呈していることを確認した。さらに、SAMR1と比較したSAMP6の下顎骨皮質骨のコラーゲン分析を行ったところ、以下の結果を得た。

- ① コラーゲン線維の間隙が大きく、線維直径が小さくなっており、骨基質中に占めるコラーゲン量が低下していた。
- ② コラーゲン線維形成に関与するコラーゲン分子中のリジン残基の水酸化が亢進していた。
- ③ コラーゲン分子間の未熟架橋数が減少しているため、全架橋数が減少していた。成熟架橋数は減少しておらず、そのためコラーゲンの成熟度が亢進しており、骨の代謝回転が低下していることが示唆された。

以上より、SAMP6の下顎骨の薄い皮質骨は、コラーゲン量とコラーゲン線維径が低下しているのみならず、リジン残基の水酸化の亢進と未熟架橋数の低下というコラーゲン線維の質的低下が起こっていることが判明した。骨膜活性の低下した、薄い皮質骨では骨量のみならずコラーゲンをベースとした骨質の低下が起こっている可能性が推察された。

- (3) ヒト献体の下顎骨皮質骨のミネラルとコラーゲンの分析：献体17体の下顎骨を用いて、皮質骨中のミネラル量とコラーゲン量を測定した。乾燥骨中に占めるミネラルの割合は57.1～64.2%であり、コラーゲン量は118.6～182.4  $\mu$ g/mgであり、献体者間で大きな個体差が認められた。今後さらに献体数と分析項目を増やし、骨膜活性の増減の結果である皮質骨の厚みの個人差とミネラルおよびコラーゲン性状の個人差との関連を追求する予定である。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

骨粗鬆症モデルマウスの分析では、現状で認知されている全てのコラーゲン分析（光学および透過型電子顕微鏡による分析、アミノ酸分析によるヒドロキシプロリン測定による最も正確なコラーゲンの定量および水酸化リジンの定量、未熟および成熟架橋の定量と架橋前駆体の定量）を行えた。ヒト献体での分析は途中であるが、コラーゲンと水酸化リジンの定量、ミネラルの定量および骨量の定量を行う予定であり、残り1年で分析完了できる予定である。

### 4. 今後の研究の推進方策

使用するヒト献体を増やし、下顎骨皮質骨での以下の分析を行う。

- (1) 皮質骨骨量 (cortical thickness) の測定
- (2) 骨灰 (ミネラル) 密度の測定：乾燥骨粉を高熱処理して乾燥骨重量に占める骨灰 (ミネラル) 量の割合を測定する。
- (3) アミノ酸分析：骨粉をアミノ酸分析し、得られたヒドロキシプロリン量からコラーゲン量を厳密に定量する。また、水酸化リジン量からリジン残基の水酸化の程度を定量する。

以上より、皮質骨の厚みおよびミネラル密度によって示される皮質骨の表現型とコラーゲン量とリジン残基の水酸化の程度によって示されるコラーゲン性状から両者の関連を調べ、コラーゲン性状を指標とした骨膜活性が皮質骨の安定性にどの程度関連しているかを明らかにする。

### 5. 代表的な研究成果

(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3件)

- ① 松浦尚志, 徳富健太郎, 片渕三千綱, コラーゲン架橋 (酵素架橋) と骨質, The Bone, 24巻, 印刷中, 2010年, 査読無

- ② Tokutomi K, Matsuura T, Atsawasuwan P, Sato H, Yamauchi M, Characterization of mandibular bones in senile osteoporotic mice, Connective Tissue Research, 49:361-366, 2008, 査読有

- ③ Matsuura T, Katafuchi M, Tokutomi K, Sato H, Lysine hydroxylation of collagen: an important posttranslational modification for physiological and pathophysiological conditions of general and oral connective tissues, 福岡歯科大学学会雑誌, 33巻, 133-145, 2007年, 査読有

[学会発表] (計7件)

- ① 松浦尚志, 老年性骨粗鬆症モデルマウスの下顎骨のコラーゲン線維形態と分子間架橋, 第26回日本骨代謝学会学術大会, 2008年10月29日, 大阪

- ② Tokutomi K, Histological and biochemical characterization of mandibular bones in senile osteoporotic mice, Twenty-ninth annual meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, September 18, 2007, Honolulu