

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10214

研究課題名(和文) 光機能化は骨吸収抑制剤長期投与モデルにおいてインプラント体の骨結合を改善するか？

研究課題名(英文) Photofunctionalization improves bone integration in the implant body in a long-term administration model of bone resorption inhibitor

研究代表者

舞田 健夫 (MAIDA, Takeo)

北海道医療大学・歯学部・教授

研究者番号：40229282

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、骨吸収抑制剤の投与や卵巣摘出などにより、全身の骨代謝能が低下したラットモデルにおけるインプラントの光機能化処理の有効性を調べることである。卵巣摘出ラットにおける押し込み試験、マイクロCT解析、組織学的観察の結果により、全身の骨代謝能が低下した動物モデルに対して、インプラントの光機能化処理が有効であることが確認できた。本研究の成果より、全身の骨代謝能が低下した患者の治療成績を向上させる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨吸収抑制剤の投与や骨粗鬆症の罹患はインプラント治療におけるリスクファクターとされている。本研究の遂行により、全身の骨代謝能が低下したラットにおける光機能化処理の有効性が示されることから、骨吸収抑制剤の投与や骨粗鬆症罹患患者のインプラント治療成績を向上させる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to investigate the effectiveness of photofunctionalization treatment of implants in rat models in which the bone metabolic ability of the whole body has decreased due to administration of bone resorption inhibitors or ovariectomy. The results of the biomechanical push-in test, micro-CT analysis, and histological observation in ovariectomized rats confirmed that the photofunctionalization treatment of the implant is effective for animal models in which the bone metabolic ability of the whole body is reduced. The results of this study suggest the possibility of improving the treatment outcomes of patients with reduced bone metabolic ability of the whole body.

研究分野：医歯薬学

キーワード：歯学 生体材料 インプラント 骨粗鬆症 骨吸収抑制剤 光機能化処理

## 1. 研究開始当初の背景

骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（以下、ARONJ）発生のリスク因子にはインプラント埋入などの侵襲的歯科治療が挙げられており、「骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジショニングペーパー2016」のなかには ARONJ のリスク因子としてインプラント埋入があげられ、ビスホスホネート製剤（以下、BP 製剤）治療中あるいは治療後に装着したインプラントはリスク因子となる確率が高いことを報告している。また、「米国口腔顔面外科学会の顎骨壊死ポジショニングペーパー（2014）」でも4年以上の経口BP製剤服用している患者またはステロイド薬を併用している患者に対する侵襲的歯科治療を行う場合は骨折リスクを含めた全身状態が許容すれば2ヶ月前後の休薬について主治医と協議、検討することを提唱している。申請者らが、2003年に発明したチタンインプラントの光機能化処理法は、ラット大腿骨モデルにおいて骨伝導能と骨-インプラント結合強度が飛躍的に向上することが示された。この光機能化処理により、従来は最大で60~70%にとどまっていた骨-インプラント接触率が98.2%まで増加した（Aita et al., 2009）。しかしながら、ARONJ発現のリスクが高い骨吸収抑制薬投与患者のインプラント治療に光機能化処理が有効であるかはわかっていないのが現状である。そこで、本研究では骨吸収抑制薬の投与により ARONJ 発現のリスクが高い状況下における光機能化処理の有効性を調べるという着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、骨吸収抑制薬の投与や卵巣摘出などにより、全身の骨代謝能が低下したラットモデルにおけるインプラントの光機能化処理の有効性を調べることである。本研究の遂行により、全身の骨代謝能が低下したラットにおける光機能化処理の有効性が示されることから、骨吸収抑制薬投与患者や骨粗鬆症患者に対するインプラント治療の成績を向上させる可能性がある。

## 3. 研究の方法

### (1) 試作チタンインプラントの準備

シリンダー型試作純チタンインプラント(ともに直径 1mm×長さ 2mm、JIS 第二種)に19%フッ化水素酸と64%硫酸を用いて、二重に酸処理を施したものをインプラント体として準備した。酸処理後、1か月間暗所にて保存したものを対照群（NA）とし、埋入前に光機能化装置（Affiny,ウシオ）を用いて15分間の短波長紫外線照射を行ったものを実験群（PA）とした。

### (2) インプラント体埋入手術

・実験 : BP 製剤投与ラットモデル

3か月間リセドロネートとプレドニゾロンを皮下注射した18週齢雌性 Sprague Dawley

(SD)ラットの左右大腿骨遠心骨端 9mm の位置に各シリンダー型試作インプラントを埋入した (BP-NA 群、BP-PA 群) また、3 か月間生理食塩水を皮下注射した SD ラットには NA のみを埋入した (Con-NA 群)

・実験 : 卵巣摘出ラットモデル

8 週齢で卵巣摘出をした 14 週齢雌性 SD ラットの左右大腿骨遠心骨端 9mm の位置に各シリンダー型試作インプラントを埋入した (OVX-NA 群、OVX-PA 群) また、卵巣摘出をしない 14 週齢雌性 SD ラットには NA のみ埋入した (Con-NA 群)。

### (3) 押し込み試験

実験、実験において、各群の埋入後 2, 4 週に摘出したインプラント体を含む大腿骨に対して、卓上試験機 (EZTest, 島津) を用いて押し込み試験を行い、最大押し込み荷重を測定した。

### (4) マイクロ CT 解析

実験において、各群の埋入後 4 週に摘出したインプラント体を含む大腿骨に対して、マイクロ CT (nspeXio SMX-225CT, 島津) を用いて撮像を行い、インプラント周囲骨における、骨密度 (BV/TV、%) および骨 - インプラント接触率 (BIC、%) を求めた。

### (5) ビラネバ・ゴールドナー染色による組織学的観察

実験において、各群の埋入後 4 週に摘出したインプラント体を含む大腿骨に対して、ビラネバ・ゴールドナー染色を施し、光学顕微鏡を用いて観察した。

## 4. 研究の成果

### (1) 押し込み試験

・実験 : BP 製剤投与ラットモデル

埋入後 4 週の押し込み試験において、最大押し込み荷重は、Con-NA 群が  $54.3 \pm 8.8$  N、BP-NA 群が  $52.4 \pm 6.5$  N、BP-PA 群が  $65.3 \pm 3.3$  N の値を示した ( $n=7$ )。BP-NA 群の平均値は Con-NA 群の値に比べて低値を示したものの、統計的有意差は認められなかった(図 1)。

・実験 : 卵巣摘出ラットモデル

埋入後 4 週の押し込み試験において、最大押し込み荷重は、Con-NA 群が  $53.16 \pm 1.8$  N、OVX-NA 群が  $36.36 \pm 3.6$  N、OVX-PA 群が  $55.79 \pm 3.1$  N の値を示した。OVX-NA 群が Con-NA 群の 0.68 倍の値を示し、OVX-PA 群が OVX-NA 群の 1.53 倍の値を示した ( $n=6$ ,  $p<0.05$ )。卵巣摘出により骨 - インプラント結合強度は低下するが、インプラントの光機能化処理により骨 - インプラント結合強度は増大することが示唆された(図 2)。

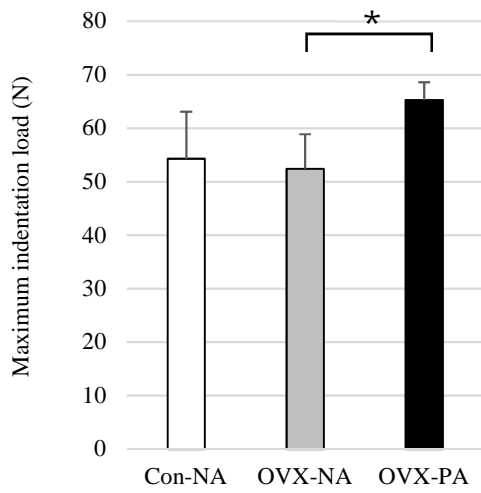


図1 押し込み試験の結果  
(BP 製剤投与ラットモデル)

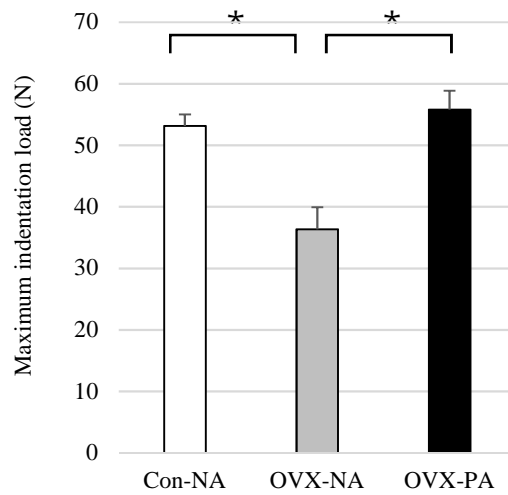
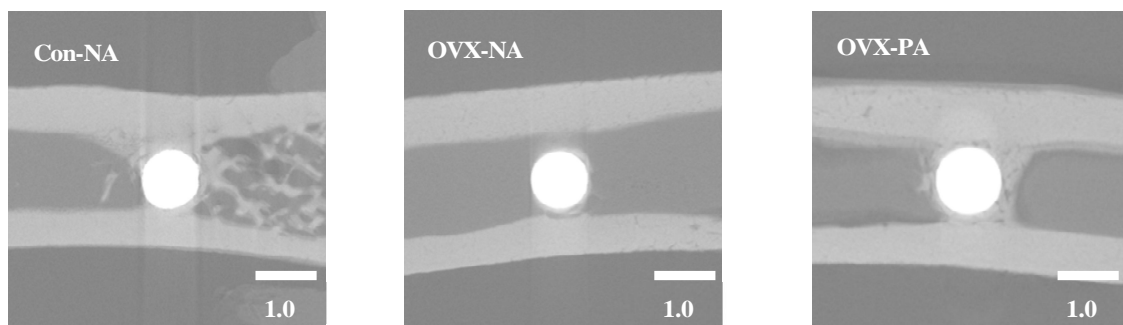


図2 押し込み試験の結果  
(卵巣摘出ラットモデル)

## (2) マイクロCT 解析

埋入後4週のマイクロCT解析において、BV/TVは、Con-NA群が  $35.7 \pm 6.37\%$ 、OVX-NA群が  $25.2 \pm 0.72\%$ 、OVX-PA群が  $33.23 \pm 2.28\%$ を示した。OVX-NA群がCon-NA群の0.71倍の値を示し、OVX-PA群がOVX-NA群の1.32倍の値を示した ( $n=4$ ,  $p<0.05$ )。BICは、Con-NA群が  $70.92 \pm 4.64\%$ 、OVX-NA群が  $60.74 \pm 3.44\%$ 、OVX-PA群が  $69.86 \pm 5.06\%$ を示した ( $n=4$ ,  $p<0.05$ )。卵巣摘出によりインプラント周囲骨量は減少するが、インプラントの光機能化処理によりインプラント周囲骨量は増加することが確認された(図3)。



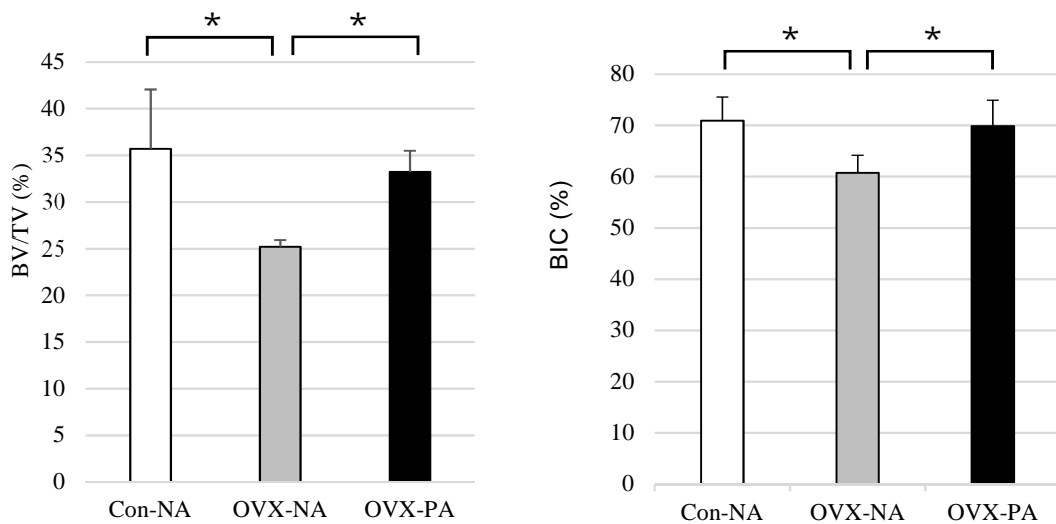


図3 マイクロCT 解の結果

(3) ビラネバ・ゴールドナー染色による組織学的観察

埋入後 4 週のビラネバ・ゴールドナー染色による組織学的観察では、各群においてインプラント周囲に新生骨の形成がみられた(黄矢印)。OVX-NA 群の新生骨では、Con-NA 群および OVX-PA 群の新生骨よりも多くの類骨が観察された(白矢印)(図 4)。

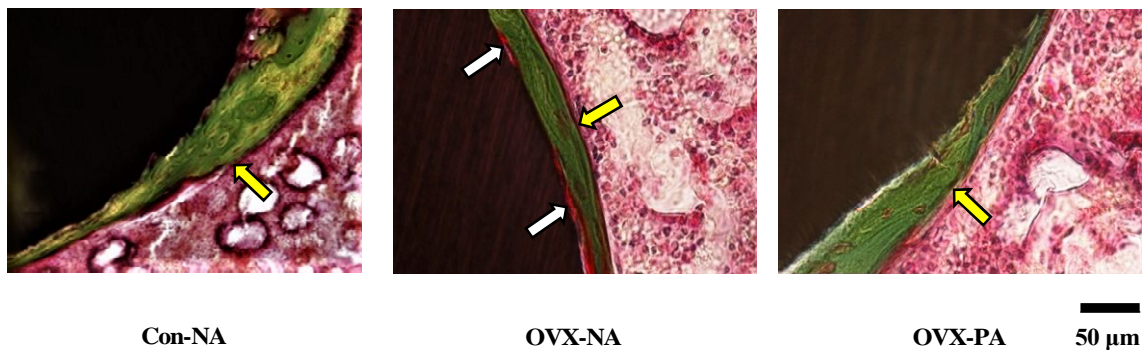


図4 ビラネバ・ゴールドナー染色による組織像

<引用文献>

日本歯周病学会 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジショニングペーパー2016

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg 72: 1938-1956, 2014.

Aita H, Hori N, Takeuchi M, Suzuki T, Yamada M, Anpo M, Ogawa T. The effect of ultraviolet functionalization of titanium on integration with bone. Biomaterials 30: 1015-1025, 2009.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 舞田健夫	4. 巻 25
2. 論文標題 インプラント治療後に生じたトラブルに対する補綴の対応	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日歯先技研会誌	6. 最初と最後の頁 104-112
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Aita H, Kemuriyama S, Kono M, Maida T, Hikita K, Koshino H, Ogawa T
2. 発表標題 Ultraviolet photofunctionalization of titanium enhances bone-implant integration in osteoporotic-like condition
3. 学会等名 2019 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 煙山修平、河野 舞、舞田健夫、越野 寿、會田英紀
2. 発表標題 卵巣摘出がラットモデルにおけるオッセオインテグレーション獲得におよぼす影響と光機能化処理の効果
3. 学会等名 北海道医療大学歯学会第38回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南田 康人、若林茉莉絵、原田文也、関 姫乃、久原啓資、平木大地、舞田健夫、中山英二、志茂 剛、永易裕樹
2. 発表標題 硬口蓋癌に対してLe Fort Ⅱ型骨切り術を用いて腫瘍切除しインプラント治療を行った症例
3. 学会等名 北海道医療大学歯学会第40回学術大会
4. 発表年 2022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	會田 英紀  (AITA Hideki)  (10301011)	北海道医療大学・歯学部・教授    (30110)	

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