

令和 4 年 5 月 22 日現在

機関番号：32650

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19059

研究課題名（和文）インプラントの生物学的幅経維持に関与する新規ターゲットの同定

研究課題名（英文）Identification of new targets that affect the biological width of the implant

研究代表者

守 源太郎（Mori, Gentaro）

東京歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：30733745

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：インプラント治療の普及とともに細菌感染が原因であるインプラント周囲炎が増加しており、その予防法の確立が歯科界の重要な課題である。インプラント周囲上皮の下方増殖による上皮・結合組織の形態変化は生物学的幅径のバランスを崩し骨の吸収につながると考えられている。そこで本研究ではインプラント周囲上皮の下方増殖を制御し、生物学的幅径を維持することで骨の吸収を予防しようとする新しいインプラント周囲炎予防法の確立を目指す。具体的にはインプラント周囲上皮が下方増殖する際の、上皮と結合組織内での上皮増殖関連因子を同定し、上皮と結合組織による動的な組織変化の詳細なメカニズムを明らかにしていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、インプラント周囲上皮においてはプロテアーゼ阻害因子であるSLPI、抗炎症作用のあるSCGB1A1、インプラント周囲結合組織においては、炎症サイトカインであるCXCL2が特異的に発現していた。こうした分子はインプラント周囲炎を惹起したモデルにおいても、発現が確認できた。また、歯周組織においても発現が確認できたが、その発現比は低いものだった。これらのことから、SLPI、SCGB1A1、CXCL2は、インプラント周囲上皮と結合組織において、上皮と結合組織からなる生物学的幅径の維持に関わる分子である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：With the spread of implant treatment, peri-implantitis caused by bacterial infection is increasing, and establishment of a preventive method is an important issue in dentistry. Morphological changes in epithelium and connective tissue due to downgrowth of the epithelium around the implant may upset the balance of biological width and lead to bone resorption. Therefore, in this study, we aim to establish a new method for preventing peri-implantitis that attempts to prevent bone resorption by controlling the downgrowth of the epithelium around the implant and maintaining the biological width. Specifically, we identified epithelial growth-related factors within the epithelium and connective tissue when the peri-implant epithelium downgrowth. As a result, the mechanism of dynamic tissue change by epithelium and connective tissue was clarified.

研究分野：インプラント

キーワード：インプラント治療 インプラント周囲上皮 結合組織 軟組織群 インプラント周囲炎

1. 研究開始当初の背景

インプラント治療の普及とともに細菌感染が原因であるインプラント周囲炎が増加しており、その予防法の確立が歯科界の重要な課題である。インプラント周囲上皮の下方増殖による上皮・結合組織の形態変化は生物学的幅径のバランスを崩し骨の吸収につながると考えられている。そこで本研究ではインプラント周囲上皮の下方増殖を制御し、生物学的幅径を維持することで骨の吸収を予防しようとする新しいインプラント周囲炎予防法の確立を目指す。具体的にはインプラント周囲上皮が下方増殖する際の、上皮と結合組織内での上皮増殖関連因子を同定し、上皮と結合組織による動的な組織変化の詳細なメカニズムを明らかにしていく。

2. 研究の目的

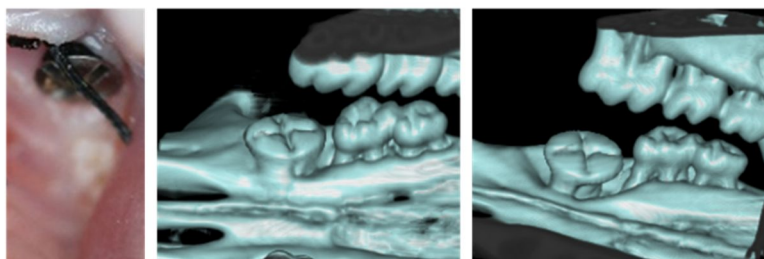
本研究は、インプラント周囲上皮・結合組織に特異的に発現する分子を同定し、恒常性の維持機構に影響を与えるマーカーを同定することである。

3. 研究の方法

IP 埋入モデルと IP 周囲炎モデルの確立：

SD 系雄性ラットを使用し、第一臼歯を抜歯し、1.4×10mm のインプラント(チタン合金製)を埋入し、通常埋入モデルを作成した。また、オッセオインテグレーションを獲得したインプラント体にリガチャーを巻き付け、インプラント周囲炎を誘発した動物モデルを確立した。

インプラント周囲炎モデルの確立



インプラント体に絹糸を巻き付け、インプラント周囲に炎症を惹起したインプラント周囲炎モデルを確立し、経時的に骨吸収を定量できる解析系を確立した。

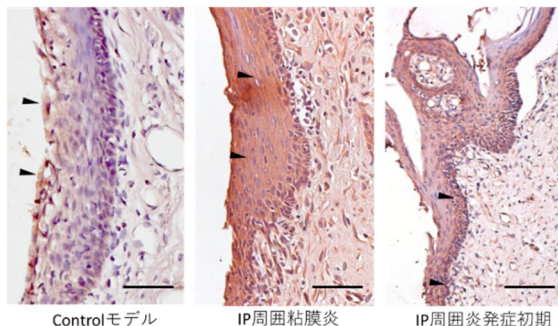
IP 周囲上皮と結合組織の採取と RNA の抽出：

インプラント埋入モデルとインプラント周囲炎モデルラット確立し、インプラント周囲上皮と結合組織をレーザーマイクロダイセクション(LMD)を使用して組織採取を行った。採取した組織からトータル RNA を抽出し、増幅した後、マイクロアレイ法を用いて発現変動していた遺伝子プロファイルを作成した。

遺伝子発現解析と免疫化学染色による発現の局在の検討：

マイクロアレイ法から作成した遺伝子プロファイルから選択した候補遺伝子を定量的 RT-PCR で定量を行った後、免疫化学染色を行い、経時的な組織内でのタンパクの発現と局在を検討した。

SCGB1A1 のインプラント周囲上皮における発現変化



SCGB1A1 は、付着上皮、IP と接している上皮において陽性を示したが、炎症を惹起することで、上皮の全体に発現し、骨破壊を伴う強い炎症状態下では、上皮全体から基底膜において強い陽性反応を示した。SCGB1A1 は、Uteroglobin と知られ、上皮細胞の増殖と細胞移動を抑制する作用を有する。炎症状態下での、SCGB1A1 は、常に高い発現比で発現しており、粘膜貫通部で免疫分子として重要な役割を担っている可能性が示唆された。

4. 研究成果

研究の結果、インプラント周囲上皮においては、プロテアーゼ阻害因子である SLPI、抗炎症作用のある SCGB1A1、インプラント周囲結合組織においては、炎症サイトカインである CXCL2 が特異的に発現していた。こうした分子はインプラント周囲炎を惹起したモデルにおいても、発現が確認できた。また、歯周組織においても発現が確認できたが、その発現比は低いものだった。これらのことから、SLPI、SCGB1A1、CXCL2 は、インプラント周囲上皮と結合組織において、上皮と結合組織からなる生物学的幅径の維持に関わるファクターである可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Oda Yukari, Miura Tadashi, Mori Gentaro, Sasaki Hodaka, Ito Taichi, Yoshinari Masao, Yajima Yasutomo | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Adhesion of streptococci to titanium and zirconia | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0234524 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0234524 | 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 - |
| 1. 著者名 Mori Gentaro, Iwai Kazuya, Oda Yukari, Furuya Yoshitaka, Yajima Yasutomo | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Full Arch Implant Supported Fixed Dental Prosthesis Retained by a Combination of Galvano Telescopic Copings and Screws: A Clinical Report | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Prosthodontics | 6. 最初と最後の頁 947 ~ 950 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jopr.13117 | 査読の有無 有 |
| 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 - |
| 1. 著者名 Kobayashi Takafumi, Sasaki Hodaka, Asami Yosuke, Mori Gentaro, Yoshinari Masao, Yajima Yasutomo | 4. 巻 108 |
| 2. 論文標題 The characteristic regulation of gene expression in peri implant connective tissue of rats Lbp and Sod3 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A | 6. 最初と最後の頁 592 ~ 600 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbm.a.36839 | 査読の有無 有 |
| 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 - |
| 1. 著者名 Asami Yosuke, Sasaki Hodaka, Harada Atsuro, Hanazawa Kiyotoshi, Kobayashi Takafumi, Mori Gentaro, Yajima Yasutomo | 4. 巻 110 |
| 2. 論文標題 Rat peri implant soft tissue specifically expressed CXCL2 on titanium implant during wound healing | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Biomedical Materials Research Part A | 6. 最初と最後の頁 899 ~ 908 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jbm.a.37337 | 査読の有無 有 |
| 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 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Mori Gentaro, Oda Yukari, Iijima Toshikazu, Yajima Yasutomo | 4. 巻 31 |
| 2. 論文標題 Overcoming Complications with Implants in the Esthetic Zone: An Innovative Approach | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Prosthodontics | 6. 最初と最後の頁 190 ~ 195 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jopr.13459 | 査読の有無 有 |
| 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8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 浅見 洋佑, 佐々木 穂高, 守 源太郎, 小林 孝誌, 齋藤 伸, 原田 惇朗, 矢島 安朝 |
| 2. 発表標題 ラットのインプラント周囲軟組織の創傷治癒時におけるCXCL2の発現と局在 |
| 3. 学会等名 日本口腔インプラント学会誌 33(特別号) 128 - 128 2020年9月 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齋藤 伸, 佐々木穂高, 浅見 洋佑原田 惇朗, 平野 友基, 守 源太郎, 矢島 安朝 |
| 2. 発表標題 糖尿病モデルラットにおけるインプラント周囲軟組織のコラーゲン線維配向性 |
| 3. 学会等名 第39回関東・甲信越支部学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 齋藤伸 佐々木穂高 浅見洋佑 原田惇朗 平野友基 守源太郎 矢島安朝 |
| 2. 発表標題 糖尿病モデルラットにおけるインプラント周囲軟組織のコラーゲン線維配向性 |
| 3. 学会等名 第39回関東・甲信越支部学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 平野友基 浅見洋佑 中野遼太郎 小田由香里 守源太郎 佐々木穂高 本間慎也 矢島安朝 |
| 2. 発表標題 超親水性処理を施したジルコニアインプラントの開発 |
| 3. 学会等名 第39回関東・甲信越支部学術大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yukari Oda, Gentaro Mori, Taichi Ito, Toshikazu Iijima, Yasutomo Yajima |
| 2. 発表標題 Comparison of clinical performance between full-arch telescopic-retained implant-supported fixed prostheses with professional retrievable system and full-arch screw-retained implant-supported fixed prostheses |
| 3. 学会等名 European Association for Osseointegration (EAO) 28th Annual Scientific Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 原田惇朗, 佐々木穂高, 浅見洋佑, 齋藤伸, 平野友基, 守源太郎, 矢島安朝 |
| 2. 発表標題 ヒーリングアバットメントへの表面改質処理による影響の検討 |
| 3. 学会等名 第49回日本口腔インプラント学会・学術大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yosuke Asami, Hodaka Sasaki, Gentaro Mori, Kobayashi Takafumi, Yasutomo Yajima |
| 2. 発表標題 Altered expression of specific inflammatory marker in peri-implant soft tissue. |
| 3. 学会等名 IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小田由香里, 守源太郎, 坂本圭, 佐々木穂高, 本間慎也, 伊藤太一, 飯島俊一, 矢島安朝 |
| 2. 発表標題 上部構造固定方式の違いによる長期臨床成績の比較術者可撤式フルアーチテレスコープ固定性vs.フルアーチスクリュー固定性上部構造 |
| 3. 学会等名 第49回日本口腔インプラント学会・学術大会 |
| 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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

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 |
|---------|---------|
| | |