

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：27102
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2020
課題番号：19K19099
研究課題名（和文）骨・糖代謝クロストークによる臓器間ネットワークを利用したインプラント周囲骨造成

研究課題名（英文）Bone formation around dental implants using inter-organ network by bone-glucose metabolism crosstalk

研究代表者
柄 慎太郎（Tsuka, Shintaro）

九州歯科大学・歯学部・特別研修員

研究者番号：20759386
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：外科処置を伴う歯科治療において、BP製剤服用患者に起こる顎骨壊死の可能性は未だ除外できないが、骨代謝と全身の糖代謝に密接な関連があることが明らかとなってきた。本研究では糖代謝関連薬剤を投与したMRONJモデルラットに外科処置を行い、顎骨治癒に与える影響を検討した。その結果、糖代謝関連薬剤投与群において抜歯後の顎骨の早期治癒がCT上で認められ、組織標本上でも壊死骨の有意な減少が認められた。骨粗鬆症患者では優位になっている破骨細胞数も投与群では減少傾向を認めた。以上より、糖代謝の改善が顎骨の治癒に寄与することで、MRONJ発症リスクを軽減でき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

BP製剤とは異なる作用機序により骨吸収を抑制する薬剤でも、同頻度でMRONJが発症するとの報告がある。BP製剤自体の問題でなく、それらが持つ骨吸収抑制作用に起因すると推測される。顎骨壊死の詳細な機序については、未だ明らかにされていないが、本研究で糖代謝の関連性が判明すれば、MRONJの病態解析、そして新規骨吸収阻害剤創薬が可能となる。今まで外科的歯科治療介入が困難であった患者に対しても適切な治療を行えることができるようになる。患者のQOL向上にインプラント治療に限らず、骨粗鬆症、糖尿病がもたらす歯科治療への弊害を軽減することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Although the possibility of jaw bone necrosis in patients taking BP cannot be ruled out in dental treatment involving surgery, it has become clear that there is the close relationship between bone metabolism and glucose metabolism. In this study, surgical treatment was performed on MRONJ model rats administered with glucose metabolism-related drugs, and the effect on jaw bone healing was investigated. As a result, early healing of the jaw bone after tooth extraction was observed on CT in the glucose metabolism-related drug-administered group, and a significant decrease in necrotic bone was also observed on the tissue specimen. The number of osteoclasts, which is predominant in osteoporosis patients, also tended to decrease in the administration group. From the above, it was suggested that the improvement of glucose metabolism contributes to the healing of the jaw bone, which may reduce the risk of developing MRONJ.

研究分野：歯学

キーワード：骨代謝 糖代謝 MRONJ 骨粗鬆症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会に伴い、骨粗鬆症患者数は年々増加しつつある。その骨粗鬆症患者に対し、BP 製剤の使用はきわめて有効な治療方法とされているものの、口腔外科処置、インプラント治療などの歯科治療を契機とする MRONJ が大きな問題となっている。これに対する積極的な予防・治療方法は未だ見つかっておらず、早急な解明が必要である。

近年、糖代謝関連薬剤であるインスリンが骨芽細胞を活性化することにより骨代謝を改善することや、骨基質の一つであるオステオカルシンがエネルギー代謝の調節に重要な役割を持つことが報告されるなど、骨代謝と糖代謝に密接な関連があることが明らかとなってきた。

BP 製剤服用中患者は、絶食時血糖値が有意に高いという報告や、MRONJ 発症患者の多くが糖尿病を発症していたという報告がある。これらの報告は、骨吸収抑制薬が有する骨代謝制御と、糖代謝の低下が密接に関与している可能性を示唆するものである。すなわち骨粗鬆症患者に対して BP 製剤を投与することで糖尿病様の症状が引き起こされ、その結果として起こる自然免疫低下や組織脆弱性などが MRONJ を惹起すると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、MRONJ モデルラットを用いて、BP 製剤による顎骨治癒遅延影響を対する、糖代謝関連薬剤の効果を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物には 4 週齢雄性 Wistar 系ラットを 24 匹用いた。生理食塩水を投与したコントロール群 (Con 群)、ゾレドロン酸とデキサメタゾンを経口投与した MRONJ 誘発群 (ZD 群)、ZD 群に糖代謝関連薬剤であるインスリンを経口投与したインスリン投与群 (Ins 群) と ZD 群にメトホルミンを経口投与したメトホルミン投与群 (Met 群) を作製し、薬剤投与 2 週間後に、三種混合麻酔を用いた全身麻酔下にて、上顎右側第一臼歯を抜歯した。(各群 n = 6)。薬剤投与期間中は週一回、体重測定を行い、2 週ごとに採血を行った。

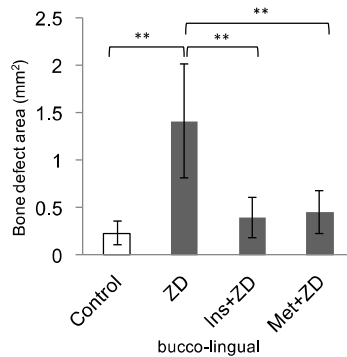
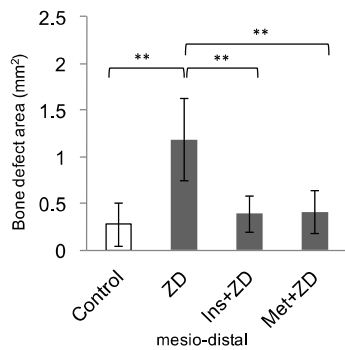
実験期間中、各群で第 4 週齢から 2 週間毎にラットの外側足根静脈より採血を行い、ELISA 法により血中オステオカルシン濃度を測定した。また μ CT 撮影を行い、抜歯窩の 3 次元的構造評価を行った。その後 HE 染色により抜歯窩を病理組織学的に評価した。TRAP 染色により破骨細胞数を評価した。

4. 研究成果

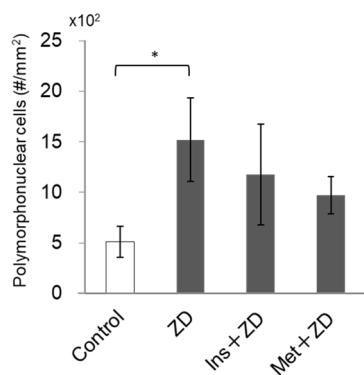
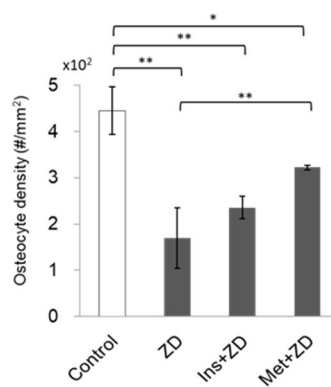
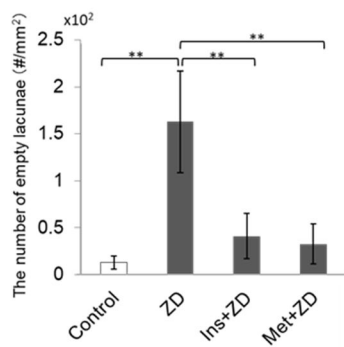
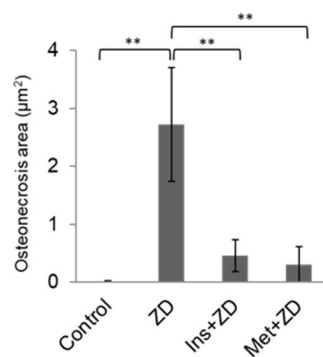
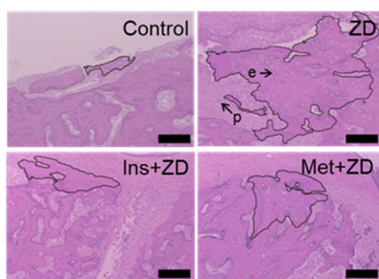
ZD 群は Con 群と比較して、体重の増加は有意に少なかった。Ins、Met 群で体重増加の抑制が改善されることはなかった。血中オステオカルシン濃度において、4 群間で有意な差は認められなかった。また抜歯後 4 週で、肉眼的に ZD 群において口腔内に壊死骨の露出を認めた。 μ CT による 3 次元的構造評価では、ZD 群において明らかな治癒不全を認め、Ins 群および Met 群は ZD 群に比べて、抜歯窩の治癒改善を認めた。HE 染色による壊死骨の評価では、ZD 群は壊死骨面積が有意に多く認められた。Ins、Met 群では壊死骨面積が ZD 群と比較して有意に減少し、Con 群と近いレベルまで改善した。TRAP 染色による破骨細胞数の評価では、ZD 群は Con 群と比較して破骨細胞数が有意に増加していた。Ins、Met 群の破骨細胞数は ZD 群に比べ少ない傾向が確認された。

以上の結果から、BP 製剤投与によって生じる抜歯後の顎骨壊死と治癒遅延に対して、実験的に 2 種の糖代謝関連薬剤を投与したところ、インスリンは骨代謝に影響を与え、顎骨の治癒を促進する効果が示された。また経口投与可能なメトホルミンにおいても、同様に顎骨の治癒を促進する効果が示され、インプラント治療など歯科治療における MRONJ 発症のリスクを、糖代謝関連薬剤を用いた薬物療法でコントロールできる可能性が示唆された。

Micro-computed tomography analysis



Histopathology analysis



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Tomohito Nakagawa, Shintaro Tsuka, Fumiko Aonuma, Tomotaka Nodai, Takashi Munemasa, Akiko Tamura, Taro Mukaibo, Yusuke Kondo, Chihiro Masaki, Ryuji Hosokawa	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of metformin on the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Prosthodontic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2186/jpr.JPOR_2019_629	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------