

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：37114

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20390494

研究課題名（和文） コラーゲン生化学的性状に起因する歯槽骨の表現型とその加齢変化  
パターンの同定研究課題名（英文） Alveolar bone phenotype and their aging changes identified by  
collagen biochemical analysis

研究代表者

佐藤 博信（SATO HIRONOBU）

福岡歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：00145955

研究成果の概要（和文）：骨粗鬆症では骨量が減少し、骨質も低下する。骨粗鬆症では骨質を決定するコラーゲンが量的・質的に低下するが、下顎骨もその例外ではなかった。骨粗鬆症所見を呈さない下顎骨においてもミネラル量とともにコラーゲンの量的・質的個人差が認められたが、それらは骨量と年齢との間に有意な相関性を示さなかった。下顎骨の骨量にも個人差があるが、骨量は女性の皮質骨以外で加齢によって変化しない傾向であった。下顎骨のコラーゲン生化学的性状は骨量との関連が少なく、むしろ骨質と密接な関連があるものと推測された。

研究成果の概要（英文）：Osteoporosis shows the decrease of bone quantity and quality. In this disease, collagen, a determinant of bone quality, declines quantitatively and qualitatively, so did even in the mandible. In the mandibles which did not have osteoporotic condition, collagen quantity and quality exhibited inter-individual variation but not dependence on bone quantity and aging. Bone quantity of the mandible exhibited variation among individuals, but did not depend on aging except for in the cortical bone in females. Collagen biochemical conditions in the mandible appear to be less related with the bone quantity, rather be closely related with the bone quality.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2009 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2011 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：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，CT，下顎骨，皮質骨，海綿骨，骨量，骨質，ミネラル

## 1. 研究開始当初の背景

歯槽骨および顎骨の表現型（骨量や形態）とその加齢変化（特に、抜歯後あるいはインプラント治療後）は患者間で多様性が認められ、その多様性は多因子が様々な形で関与することによってなされているものと推測される。顎骨の表現型の個人差と加齢変化のメ

カニズムを理解することは、歯やインプラントの生存・喪失の予見性を高めることにつながり、歯科臨床にとって非常に重要なテーマである。骨基質の主要成分はミネラルとコラーゲンであり、コラーゲンは骨基質の構築と機械的強度の付与に最も重要な基質蛋白である。骨基質中に占めるコラーゲンの量と質

(コラーゲン分子の翻訳後修飾の程度：コラーゲン分子間の架橋数やコラーゲンリジン残基の水酸化の程度など)はコラーゲン線維の形成とミネラルの沈着に大きく影響し、骨質を決定する一大因子として機能する。コラーゲンの量や質には明らかな個人差があることが知られており、顎骨においても同様であると推察される。顎骨の表現型やその加齢変化はレントゲンや組織学的な検証による結果から理解されるに留まっており、本来最も着目されるべきコラーゲンを主体とした骨基質の分析は全くなされていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

我々は、未だ検討されていない下顎骨の骨基質の個人差を明らかにしていくことで、顎骨の表現型とその加齢変化のメカニズムの一端がより鮮明となるのではないかと考えた。そこで、「下顎骨の表現型(骨量)とその加齢変化にはヒト固有のコラーゲンの生化学的性状(コラーゲンの量と質)が少なからず関与する」という仮説を立て、以下の3つの目的のもとに本研究を行った。

- (1) コラーゲンの量および質が下顎骨の骨量と骨質に関連しているかどうかモデルマウスを用いて明らかにする。
- (2) ヒトにおける下顎骨のミネラル量およびコラーゲンの量と質の個人差と骨量との関連およびそれらの加齢変化の様相を明らかにする。
- (3) ヒトにおける下顎骨の骨量を指標とした表現型の個人差とその加齢変化の様相を明らかにする。

以上を総括し、仮説の信憑性を検証することとした。

## 3. 研究の方法

上記の目的の達成のために、以下の3つの検討を行った。

- (1) 骨粗鬆症モデルマウスを用いた下顎骨の骨量および骨質とコラーゲンの量および質との関連の検証：

老年性骨粗鬆症モデルマウス(SAMP6)とそのコントロールマウス(SAMR1)の雄の下顎骨の皮質骨と海綿骨の骨量の定量、光顕レベルでの骨基質の観察、電顕レベルでのコラーゲン線維の観察、コラーゲン量およびコラーゲンリジン残基の水酸化の程度の生化学的分析による定量を行った。

- (2) ヒト献体を用いた下顎骨のミネラル量およびコラーゲンの量と質の個人差とそれらの年齢との関連の検証：

骨粗鬆症に罹患していない男性献体27体(平均年齢76.7歳)と女性献体21体(平均年齢83.9歳)の下顎骨オトガイ部の皮質骨を用いて、骨基質分析(ミネラル量、コラー

ゲン量、コラーゲンリジン残基の水酸化の程度の定量)を行い、それらの多様性およびオトガイ部皮質骨の厚みとの関連の分析および年齢との関連の分析を行った。

- (3) インプラント術前患者のCTデータを用いた下顎骨の骨量の個人差とそれらの年齢との関連の検証：

2007年4月～2009年10月に福岡歯科大学医科歯科総合病院でインプラント術前CT検査を受け、偏側に下顎第一大臼歯を有する男性患者36名(平均年齢55.9歳)と女性患者55名(平均年齢55.8歳)の下顎骨臼歯部基底部のCT画像から皮質骨量と海綿骨量を定量し、両骨量関係の多様性の分析と年齢との関連の分析を行った。

## 4. 研究成果

- (1) 骨粗鬆症モデルマウスを用いた下顎骨の骨量および骨質とコラーゲンの量および質との関連：

SAMR1と比較してSAMP6では以下の結果が認められた。

- ① 皮質骨、海綿骨ともに骨量が少なかった。
- ② 皮質骨、海綿骨ともに骨基質のパッキングが弱く、コラーゲン線維も細く、骨質が低下していることがうかがえた。
- ③ コラーゲン量が少なく、コラーゲンリジン残基の水酸化の程度は高かった(皮質骨のみ検討)ことから、コラーゲンの量、質ともに低下していた。

以上より、骨量とともに骨質が低下しているマウス(SAMP6)の下顎骨ではコラーゲンの量および質が低下していることが明らかとなり、四肢骨や脊椎の骨量と骨質およびコラーゲンの量と質が低下する骨粗鬆症において下顎骨でも同様の現象が起こることがはじめて明らかとなった。ヒトの下顎骨の骨量と骨質を調べる上で、コラーゲンの生化学的分析を行うことの意義が示唆された。

- (2) ヒト献体を用いた下顎骨のコラーゲンの量および質の個人差とそれらの年齢との関連：

- ① ミネラル量には個人差が認められた。しかし、性差はなく(男性：平均62.9%，女性：平均62.8%)、皮質骨の厚みおよび年齢との有意な相関は認められなかった。
  - ② コラーゲン量にも個人差が認められた。しかし、性差はなく(男性：平均163.7 $\mu$ g/mg, 女性：平均156.8 $\mu$ g/mg)、皮質骨の厚みおよび年齢との有意な相関も認められなかった。
  - ③ コラーゲンリジン残基の水酸化の程度(コラーゲンの質)にも個人差が認められた。しかし、性差はなく(男性：平均11.9%，女性：平均11.9%)、皮質骨の厚みおよび年齢との有意な相関も認められなかった。
- 以上より、骨粗鬆症に罹患していないヒト

下顎骨においてもミネラル量およびコラーゲンの量と質には個人間での多様性があることがはじめて明らかとなった。本研究では高齢者のみの検証と限定されているが、それらの骨量との関連および年齢との関連が認められず、下顎骨のミネラル量およびコラーゲンの量と質が加齢的に変化する可能性が低く、それらが骨量に大きく寄与している可能性が低いことが推察された。

(3) インプラント術前患者のCTデータを用いた下顎骨の骨量の個体差とその年齢との関連：

- ① 男女ともに皮質骨量と海綿骨量との間に相関がなく、両骨の骨量関係の多様性が認められた。
- ② 海綿骨量には性差が認められなかったが、皮質骨量は男性が女性に比べて有意に多かった。
- ③ 男性では皮質骨量、海綿骨量ともに年齢との相関が認められなかったが、女性では皮質骨量においてのみ年齢とともに減少する負の相関が認められた。
- ④ 歯の有無に関わらず、①～③の傾向が同じように認められた。

以上より、男女ともに顎骨の骨量には多様性があり、女性では男性と異なり、下顎骨基底骨の皮質骨はもともと薄く、加齢とともにさらに薄くなる傾向があった。しかし、男性の皮質骨と海綿骨および女性の海綿骨の骨量は歯の有無に関わらず加齢によって変化しない傾向にあることが示唆された。

(4) 総括

骨量と骨質が低下する骨粗鬆症の下顎骨においてはコラーゲンの量と質の低下が併行していることから、コラーゲンの生化学的性状が下顎骨の骨量や骨質に寄与している可能性が見出された。骨粗鬆症を呈さない下顎骨においてもコラーゲンの量と質は少なからず個人によって相違が認められ、何らかの下顎骨の個体差をあらわしているものと考えられるが、骨量との関係は低いものと推察された。実際の患者の下顎骨の皮質骨と海綿骨の骨量で表される表現型はヒトによって大きな多様性を持っており、また下顎骨骨体の海綿骨の骨量は加齢変化しない可能性が高く、皮質骨の骨量では女性のみ減少する傾向があることがわかった。本研究の結果を考察すると、顎骨のコラーゲンの生化学的性状は下顎骨の骨量と密接に関連しているとはいいがたく、むしろレントゲンやマクロの組織像には現れない骨質と密接に関連しているものと考えられる。歯やインプラントの生存・喪失と骨量との関連には見解の一致が認められず、従って今後コラーゲンを主体とした骨質との関連を追求することで歯やインプラントの生存・喪失のメカニズムの一端がより鮮明になる可能性が考えられた。

## 5. 主な発表論文等

(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 Sasaki M, Matsuura T, Katafuchi M, Tokutomi K, Sato H. Higher contents of mineral and collagen but lower of hydroxylysine of collagen in mandibular bone compared with those of humeral and femoral bones in human. *Journal of Hard Tissue Biology*, 19:175-180, 2010, 査読有
- ② 松浦尚志, 片淵三千綱, 徳富健太郎. コラーゲン架橋(酵素架橋)と骨質. *The Bone*, 24:235-240, 2010, 査読無
- ③ 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

[学会発表] (計7件)

- ① 松浦尚志. ヒト献体下顎骨における骨基質中のコラーゲン量と残存歯数の関係. 日本口腔インプラント学会九州支部学術大会, 2012年1月22日, 宮崎.
- ② Sasaki M. A trial of bone quality determination by quantitative and qualitative analyses. The 14th meeting of the International College of Prosthodontics, 2011年9月10日, Hawaii, USA.
- ③ 佐々木美智子. コラーゲンの量的・質的分析による骨質測定を試みーコラーゲン量, リジン残基の水酸化の程度とミネラル量の関係ー. 日本補綴歯科学会第120回記念学術大会, 2011年5月21日, 広島.
- ④ 松浦尚志. コラーゲンと骨質. 日本補綴歯科学会九州支部学術大会, 2010年11月27日, 熊本.
- ⑤ 松浦尚志. 有歯下顎骨臼歯部の骨量の性差. 日本補綴歯科学会九州支部学術大会, 2010年11月27日, 熊本.
- ⑥ 宮元一美. 下顎第一大臼歯部の皮質骨骨量と海綿骨骨密度の関係. 日本補綴歯科学会第118回学術大会, 2009年6月6日, 京都.
- ⑦ Matsuura T. Quantity and quality of collagen are altered in mandibular bones in senile osteoporotic mice. The 24th annual meeting of the academy of osseointegration, 2009年2月26日, San Diego, CA, USA.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 博信 (SATO HIRONOBU)  
福岡歯科大学・歯学部・教授  
研究者番号：00145955

(2) 研究分担者

松浦 尚志 (MATSUURA TAKASHI)  
福岡歯科大学・歯学部・准教授  
研究者番号：60330966  
片渕 三千綱 (KATAFUCHI MICHITSUNA)  
福岡歯科大学・歯学部・助教  
研究者番号：90454933  
徳富 健太郎 (TOKUTOMI KENTARO)  
福岡歯科大学・歯学部・助教  
研究者番号：20508981

(3) 連携研究者

佐々木 美智子 (SASAKI MICHIKO)  
福岡歯科大学・歯学部・医員  
研究者番号：10611460