

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：85402

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09952

研究課題名（和文）ビスホスホネート投与患者の歯科インプラント治療指針作成のための基礎的研究

研究課題名（英文）Basic research for creating dental implant treatment guidelines for patients taking bisphosphonates

研究代表者

武知 正晃（Takechi, Masaaki）

独立行政法人国立病院機構（呉医療センター臨床研究部）・その他部局等・医師

研究者番号：00304535

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：最終年度には、骨補填材を埋植したラットへBPを投与し新生骨の形成や骨補填材の吸収・置換に関する組織学的評価を行い、研究期間全体を通じて、本研究ではBPに曝露された顎骨が歯科インプラント治療に及ぼす影響、また異なる骨補填材を用いた骨再生療法へのBPの影響を検討し、様々な知見が得られたため、今後、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死（ARONJ）発症リスクを勘案した骨補填材の使用に関して重要な示唆をもたらすと期待できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BP投与後の歯科インプラント治療では、顎骨壊死を発症する頻度が高いことが報告されている。しかしながら、これらの知見はあくまで症例報告レベルのエビデンスであり、大規模な後方視的研究から導き出された知見ではない。また、骨吸収抑制薬投与患者へのインプラント治療に関するコホート研究は、研究倫理の面で実施が困難であることから、本研究の動物実験から得られる知見がインプラント治療指針の決定に重要な役割を果たすと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Throughout the research period, this study investigated the effects of jaw bones exposed to BPs on dental implant treatment, as well as the effects of BPs on bone regeneration therapy using different bone fillers. Various findings were obtained, which are expected to provide important insights regarding the future use of bone fillers taking into account the risk of developing antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ).

研究分野：歯科インプラント

キーワード：ビスホスホネート

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

BP 製剤やデノスマブなどの骨吸収抑制薬は骨粗鬆症や膠原病、臓器移植によるステロイド投与から生じる二次的なステロイド性骨粗鬆症、悪性腫瘍の骨転移における高 Ca 血症や疼痛の緩和に有用であり、現在広く臨床で使用されている。一方で BP 製剤投与患者は免疫機能が低下している場合が多く、歯科インプラント周囲炎やインプラント体の脱落に加え、経過不良の歯科インプラントが原因と考えられる骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw; ARONJ)の報告も散見される。しかしながら骨吸収抑制薬の治療歴のある患者が歯科インプラント治療を受けた際のオッセオインテグレーションの獲得への影響やインプラント体の長期予後、また、すでに歯科インプラント治療を受けた患者が新たに骨吸収抑制薬の投与を受けた際に歯科インプラントへ及ぼす影響や ARONJ 発症リスクについては明確なエビデンスがない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、歯科インプラント治療と骨補填材や骨形成因子を用いた顎骨再生療法に対する骨吸収抑制薬の影響について検討することである。歯科インプラント治療は機能性・審美性に優れ、予知性の高い治療法だが、健全な顎骨へ埋入することが前提とされている。一般的に BP 投与前に埋入されたインプラントに関しては、厳密な口腔管理の下では、ARONJ のリスクファクターとなる可能性は低いと考えられているが、BP 投与後の歯科インプラント治療では、顎骨壊死を発症する頻度が高いことが報告されている。しかしながら、これらの知見はあくまで症例報告レベルのエビデンスであり、大規模な後方視的研究から導き出された知見ではない。また、骨吸収抑制薬投与患者へのインプラント治療に関するコホート研究は、研究倫理の面で実施が困難であることから、本研究の動物実験から得られる知見がインプラント治療指針の決定に重要な役割を果たすと考えられる。

3. 研究の方法

本研究では BP に曝露された顎骨が歯科インプラント治療に及ぼす影響、また異なる骨補填材を用いた骨再生療法への BP の影響を検討するため、次の実験を計画している。

インプラント体埋入後に BP を投与したモデルラットの組織学的、血清生化学的評価

BP を投与後にインプラント体を埋入したモデルラットの組織学的、血清生化学的評価 4 種類の骨補填材上で BP 存在下に培養したヒト顎骨由来骨芽細胞の増殖能や骨形成能など細胞生物学的評価および FGF-2 と melatonin による骨形成促進作用に関する検討 4 種類の骨補填材を埋植したラットへ BP を投与し新生骨の形成や骨補填材の吸収・置換に関する組織学的評価

本研究では細菌や咬合力などの口腔内環境による修飾を排除するために、顎骨を用いずに脛骨を用いることとした。使用する BP は骨粗鬆症治療薬として利用されることが多いアレンドロン酸と悪性腫瘍の骨転移に対して使用されることが多いゾレドロン酸の 2 種類の BP を予定している。骨補填材としては -TCP、Bio-Oss[®]、CO₃Ap および IP-CHA の 4 種類を用いて検討を行う。

4. 研究成果

10 週齢の Wister 系雌性ラットの脛骨に径 2.0 mm、長さ 4.0 mm のインプラントを埋植し、4 週の治癒期間を設けた後に、アレンドロン酸群は 1.0 mg/kg を週 2 回、ゾレドロン酸群では 100 マイクロ g/kg を週 1 回皮下投与し、BP 投与後 4, 8, 12 週で sacrifice し、インプラント周囲の新生骨の面積や新生骨とインプラントの接触面積(The bone-implant contact (BIC) ratio)、炎症細胞浸潤の有無などを HE 染色や Villanueva 染色を行い組織学的に評価した。対照群には生理食塩水を投与した。またすべてのラットは sacrifice 前に後大静脈より 5 ml の血液を採取し、血清生化学的な評価を行った。血清生化学的評価は主に炎症反応に係わるサイトカインの定量するため、IFN- γ 、IL-1、IL-6、TNF- α の血清中濃度を計測した。さらに 10 週齢の Wister 系雌性ラットにアレンドロン酸群は 1.0 mg/kg を週 2 回、ゾレドロン酸群では 100 マイクロ g/kg を週 1 回皮下投与した。対照群には生理食塩水を投与した。BP 投与 4 週後に脛骨に径 2.0 mm、長さ 4.0 mm のインプラントを埋植した。BP 投与後 4, 8, 12 週で sacrifice し、インプラント周囲の新生骨の形成について組織学的評価を行った。その結果、BP 投与群は、対照群と比較して、投与 4 週間後から有意にインプラント周囲の新生骨の面積や新生骨とインプラントの接触面積が少なかった。また、BP 投与後のインプラント体の新生骨面積や接触率も対照群と比較して少ない傾向がみられた。

次に骨補填材上で BP 存在下に培養したヒト顎骨由来骨芽細胞の細胞生物学的評価および FGF-2 と melatonin による骨形成促進作用と骨形成因子の発現に関する検討を行った。IP-CHA 以外の -TCP、Bio-Oss、CO₃Ap に関してはディスク状の材料が入手困難であるため、市販されて

いる顆粒状のものをそれぞれ培養皿に添加し、細胞培養を行った。BPの添加量は予備実験に基づいて決定した。生理食塩液を投与した対照群、BP投与群に対し、それぞれにFGF-2およびmelatoninを添加し、増殖能、骨形成促進作用への影響も評価した。骨形成の評価にはアルカリフォスファターゼ染色およびアリザリンレッド染色による肉眼的な確認以外にも、骨補填材内部の骨芽細胞を回収し、活性化に関して、タイプIコラーゲン、オステオカルシン、オステオポンチン、Runx2、BMP2の遺伝子発現をリアルタイムPCRにて測定した。その結果、材料間での差はほとんどなく、生理食塩液を投与した対照群の方が、BP投与群と比較して、骨形成の促進がみられた。

最終年度は主に骨補填材を埋植したラットへBPを投与し新生骨の形成や骨補填材の吸収・置換に関する組織学的評価を行った。具体的にはWラット頭蓋骨に骨欠損を作製し、同部に4種の骨補填材(-TCP、Bio-Oss、C03ApおよびIP-CHA)を用いて検討を行うを埋植し、4週間の治癒期間の後にアレンドロン酸、ゾレドロン酸、生理食塩液の3群に分け、インプラント周囲の新生骨の形成について経時的に組織学的評価をした。さらに移植材内部の新生血管や周囲組織の炎症細胞浸潤の程度も詳細に評価した。その結果、すべての骨補填材において、アレンドロン酸、ゾレドロン酸の群は、経時的に(4W、8W、12W)インプラント周囲の新生骨量は徐々に増加傾向であったが、生理食塩液の群と比較すると全体的にインプラント周囲の新生骨量は少なかった。また移植内部の新生血管も少なく、周囲組織の炎症細胞の浸潤は比較的が多かった。すべてのラットはsacrifice前に後大静脈より5mlの血液を採取し、血清生化学的な評価を行ったが、全身的な炎症マーカーの上昇がみられたが、顎骨壊死に関する異常な値は認められなかった。研究期間全体を通じて、本研究ではBPに曝露された顎骨が歯科インプラント治療に及ぼす影響、また異なる骨補填材を用いた骨再生療法へのBPの影響を検討し、様々な知見が得られたため、今後、骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)発症リスクを勘案した骨補填材の使用に関して重要な示唆をもたらすと期待できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
研究分担者	太田 耕司 (Ohta Kouji) (20335681)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	
研究分担者	中川 貴之 (Nakagawa Takayuki) (30456230)	広島大学・病院(歯)・助教 (15401)	

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