

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17012

研究課題名（和文）骨免疫学的アプローチによるインプラント周囲炎の新規治療法の基礎的研究

研究課題名（英文）Basic Research on Novel Treatment of Peri-implantitis by Bone Immunological Approach

研究代表者

濱田 勇人（HAMADA, Hayato）

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：10421067

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はミニブタの下顎骨小白歯部にチタンおよびジルコニアインプラント体を埋入し、インプラント周囲炎モデルを作成した。それらからチタン・ジルコニア溶出とセマフォリン特に3A・4Dの発現をRT-PCR法、遺伝子Chip分析、免疫染色法を用いて分析を行った。また歯科用コーンビームCTを用いて3次元の骨形態計測も行った。その結果チタンとジルコニアでの周囲炎組織についてセマフォリン3Aと4Dの発現に相違があり、それによってチタンインプラント周囲炎における骨吸収がジルコニアと比較し顕著である理由が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インプラント周囲炎はインプラント治療後に発症する極めて難治性の併発症であり、またインプラント周囲炎の治療法について確立されていない。近年インプラント体の材料としてジルコニアが注目されており、ジルコニアインプラントによるインプラント周囲炎は、チタンと比較し骨吸収の軽度であることが報告されている。このことはインプラント周囲炎組織内への金属イオン溶出が影響していると思われた。セマフォリンが骨代謝に影響をしていることからそれぞれの金属イオンとセマフォリンの関連性について検討を行った。これらによりインプラント周囲炎とセマフォリンの関連を解明でき、治療法の解明に寄与できるため社会的貢献度は大きい。

研究成果の概要（英文）：In this study, titanium and zirconia implants were placed in the mandibular bicuspid of miniature pigs to create a peri-implantitis model. From them, titanium and zirconia lysis and semaphorin especially 3A and 4D expression were analyzed using RT-PCR, gene Chip analysis, and immunostaining methods. Three-dimensional bone morphometry was also performed using a dental cone-beam CT. The results showed that semaphorin 3A and 4D expression was different between titanium and zirconia peri-implantitis tissues, suggesting why bone resorption in titanium peri-implantitis is more pronounced than that in zirconia.

研究分野：インプラント歯学

キーワード：インプラント周囲炎 骨免疫 セマフォリン ジルコニア

1. 研究開始当初の背景

歯科インプラント治療は歯牙欠損に対する治療法の選択肢として広く普及している。近年のインプラント体の改良により他の補綴治療と比較し咀嚼機能の著しい改善と、優れた審美性、さらに長期的予後にも期待されている。しかしインプラント治療後に発生する合併症としてインプラント周囲炎である。インプラント周囲炎は周囲歯肉の発赤や腫脹、排膿や歯槽骨の吸収を伴う極めて難治性の疾患である。原因として Mouhyi らは細菌感染の他に、咬合力などの機械的な荷重負荷、糖尿病や喫煙などの因子が相乗的に作用すると報告している。また村田らはフッ素がインプラント表面の腐食し金属イオンを溶出することで発症することも報告されている。現状ではインプラント周囲炎により歯槽骨の吸収まで進行した場合、リカバリーは非常に困難であると言わざるを得ない。このようにインプラント治療の普及は進んでいるものの、難治性である歯槽骨吸収を伴うインプラント周囲炎に対する確立された治療法はないのが現状である。

2007 年に高柳らは、免疫系や神経系に関連した因子であるセマフォリンによって骨代謝を制御されていることを発見し、新しいアプローチである骨免疫学を提唱した。セマフォリンは細胞間のシグナル伝達に関わるタンパク質であり、2019 年に林らは骨芽細胞由来の Sema3A が交感神経を介して骨芽細胞と破骨細胞に関与し骨量を増量させることを報告した。以上よりインプラント周囲炎における骨吸収にはセマフォリンにも関与していることが推測された。しかし現状ではインプラント周囲炎における骨免疫学研究は存在しない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、骨免疫学的アプローチによってインプラント周囲炎のメカニズムを解明することにある。Roehling らは、ジルコニアインプラントにおける金属イオンの溶出量がチタンの 10 分の 1 程度であり、インプラント周囲炎組織における骨吸収量がチタンと比較し有意に少ないことを報告している。このことから骨免疫タンパク質であるセマフォリンがインプラント周囲炎の骨吸収にも関与すると仮定し、インプラント周囲炎のメカニズムを解明し、チタンおよびジルコニアの溶出がセマフォリンの発現にどう影響を及ぼすかを解析することを目的としている。本研究が実現できれば今まで治療法が確立されていないインプラント周囲炎に対する新しい治療法や創薬の開発に貢献できると考えている。

3. 研究の方法

HZ Lyu らの報告をもとに、1~2 歳齢の Gottingen ミニプタの両側下顎小白歯を抜歯し、骨治癒が得られる 12 週間後にチタン、ジルコニアそれぞれのインプラント体 3 本ずつ合計 6 本埋入する。埋入術後は週 2 回の口腔清掃を鎮静下で行う。8 週間の治癒期間後に 2 次手術を行い、3.0mm ヒーリングアバットメントを装着させる。アバットメント装着 4 週後に Lindhe らの方法に準じ、ヒーリングアバットメント周囲に 3-0 絹糸を結紮し、口腔清掃を中断することでインプラント周囲炎を発症させる。コントロール群には絹糸を結紮せずに口腔清掃を継続させる。結紮 8 週後に絹糸を除去し、16 週間後に屠殺しインプラント周囲組織を採取する。

採取した資料をもとにインプラント周囲組織内のチタン・ジルコニアイオンの溶出量と骨免疫タンパク質セマフォリンの評価を行う。MALDI-TOFMS を用いてインプラント周囲炎組織内のチタンおよびジルコニア溶出量を計測し、骨吸収量と金属イオン溶出量との間に相関性があるかを検討する。

また Sema3~7 タンパク質の組織内分布を遺伝子 Chip 分析、RT-PCR 法および免疫染色法によって検討する。さらに歯科用コーンビーム CT を用いて骨形態計測も行う。これらによって金属イオン溶出とセマフォリンの関連性について検討を行い、インプラント周囲炎を骨免疫学的アプローチによって解明する。

4. 研究成果

本研究期間中に新型コロナウイルス感染症の蔓延やウクライナ情勢のため、ミニプタの購入や動物実験施設の使用禁止期間、実験材料や試薬の入手困難期間があり当初の予定よりかなり進行が遅れてしまった。

チタンおよびジルコニアインプラント周囲炎モデルより、歯槽骨の吸収はジルコニアの方が有意に少ないことが認められた。また RT-PCR 法による検討では、セマフォリン 3A と 4D についてジルコニアではセマフォリン 3A が有意に高く発現していたが、セマフォリン 4D については有

意差を認めなかった。金属イオンの溶出量についての検討は期間が間に合わず行うことができなかった。遺伝子 Chip 分析は現在分析結果を待っている段階である。

このことより極めて難治性であるインプラント周囲炎においてジルコニアは有益な材料であること、またセマフォリン 3A の発現量の違いからセマフォリン 3A を応用したインプラント周囲炎治療法に可能性があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 濱田 勇人、金子 兎太郎、池畑 直樹、佐藤 麻梨香、杉崎 リサ、藤居 泰行、藤井 裕子、田村 知子、近津 大地
2. 発表標題 東京医科大学病院における超音波切削器具による顎矯正手術への臨床的検討
3. 学会等名 第33回日本顎変形症学会総会・学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hayato Hamada, Kotaro Kaneko, Naoki Ikehata, Yasuyuki Fujii, Yuko Fujii, Michihide Kono, On Hasegawa, Daichi Chikazu
2. 発表標題 Quantitative evaluation of osseous healing using bone mineral density in sagittal split ramus osteotomy
3. 学会等名 The American Society for Bone and Mineral Research (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------