

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：27102
研究種目：若手研究
研究期間：2022～2023
課題番号：22K17143
研究課題名（和文）メナキノロン関連骨代謝分析を基軸としたインプラント治療の臨床栄養学的リスク制御戦略

研究課題名（英文）Clinical nutritional risk control strategy for implant treatment based on menaquinone-related bone turnover analysis

研究代表者
岩本 大征（Iwamoto, Daisei）
九州歯科大学・その他部局等・特別研修員

研究者番号：60911005
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではインプラント治療を受ける患者のビタミンK充足度と顎骨との関連を明らかにし、さらに動物実験においてビタミンK投与による影響を検討することにより、口腔インプラント治療へのビタミンKによる栄養学的アプローチの有効性を検討することを目的とした。まずインプラント術前患者のビタミンK充足度（血中ucOC濃度）と下顎骨との関連を検討したところ、血中ucOC濃度と下顎骨皮質骨幅の負の相関が明らかとなった。また動物実験では、ビタミンK2投与により皮質骨幅は増大傾向を示した。以上より、ビタミンKは皮質骨幅に関連しており、ビタミンKによる栄養学的介入がインプラント治療に有効な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

超高齢社会を迎えた本邦ではインプラント治療を希望する患者における有病者率は増加傾向にある。中でも骨粗鬆症に罹患している患者では骨量減少及び骨強度の低下が問題視されており、インプラント周囲骨の吸収が骨粗鬆症罹患患者で有意に増加すること、骨粗鬆症患者に骨造成を行っても新生骨の形成が低く成熟骨が有意に少ないことなどが報告されている。本研究により、ビタミンKが下顎骨皮質骨幅と関連し、ビタミンK2の投与で皮質骨幅が厚くなる傾向が明らかとなり、インプラント治療に対する栄養学的アプローチが有効な可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to clarify the relationship between vitamin K sufficiency and mandible in patients undergoing implant treatment, and further to examine the effects of vitamin K administration in animal experiments, thereby investigating the effectiveness of a nutritional approach using vitamin K for dental implant treatment. First, we examined the relationship between vitamin K sufficiency (blood ucOC concentration) and mandible in patients before implant surgery, revealing a negative correlation between blood ucOC concentration and mandibular cortical bone width. Furthermore, in animal experiments, cortical bone width tended to increase with vitamin K2 administration. These results suggest that vitamin K is related to cortical bone width, and that nutritional intervention with vitamin K may be effective in dental implant treatment.

研究分野：補綴系歯学

キーワード：顎骨 皮質骨幅 ビタミンK

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会を迎えた本邦では、インプラント治療を希望する患者における有病者率は増加傾向にある。中でも骨粗鬆症に罹患している患者では、骨量減少及び骨強度の低下が問題視されており、インプラント周囲骨の吸収が骨粗鬆症罹患患者で有意に増加すること、骨粗鬆症患者に骨造成を行っても新生骨の形成が低く成熟骨が有意に少ないことが報告されている。骨粗鬆症治療薬もさまざまな種類のもが臨床応用されており、特にビスフォスフォネート製剤は非常に有効であるが、薬剤関連顎骨壊死のリスクがありインプラント治療に有効であるとは決して言えない。一方、整形外科領域では栄養と骨折リスクとの関連が注目されており、中でも脂溶性ビタミンであるビタミン K が骨形成に大きく関与し、骨折リスクを軽減する可能性があることが報告されている。ビタミン K は栄養素であるため副作用も少なく、栄養指導により摂取を励行するだけで骨質を改善できる可能性があるため、本研究を着想し立案した。

2. 研究の目的

本研究ではインプラント治療を受ける患者のビタミン K と顎骨骨質との関連を明らかにし、さらに動物実験においてビタミン K 投与により骨質が受ける影響を検討することにより、口腔インプラント治療へのビタミン K を用いた栄養学的アプローチの有効性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

まず、2020年1月から2022年8月に本学附属病院においてインプラント治療を行った100名(男性40名、女性60名、平均年齢62.9歳)を対象とし、下顎皮質骨幅および下顎海綿骨CT値と血中低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)濃度を評価した。CT撮影はヘリカルCTにて行い、画像の解析にはOsiriX (Pixmeo, Bernex)を用いた。下顎骨の解析はオトガイ孔下縁を含むアキシアル断像を解析の対象とし、CT値は対象となる平面の海綿骨を関心領域とし、皮質骨の厚みは正中唇側部で測定した。また100名の対象者うち、下顎のいずれかの第一大臼歯が欠損しており、抜歯から1年以上経過していた30名に関しては、Simplant Pro (Dentsply Sirona)を用いて第一大臼歯部の頬側皮質骨幅と海綿骨骨密度を評価した。

電気化学発光免疫測定法にて血清中の低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)濃度を測定し、ビタミンKの充足度を評価した。なお、ucOCはカルシウムと結合不可能であり正常な機能を持たないオステオカルシンであり、ビタミンKが不足するとカルボキシル化が十分に行われず血清中のucOC濃度が上昇するため、ucOCの高値はビタミンKの不足の指標となる。統計学的解析にはSpearmanの順位相関行列を用いた。

下顎骨に設定した関心領域

下顎歯槽骨に設定した関心領域



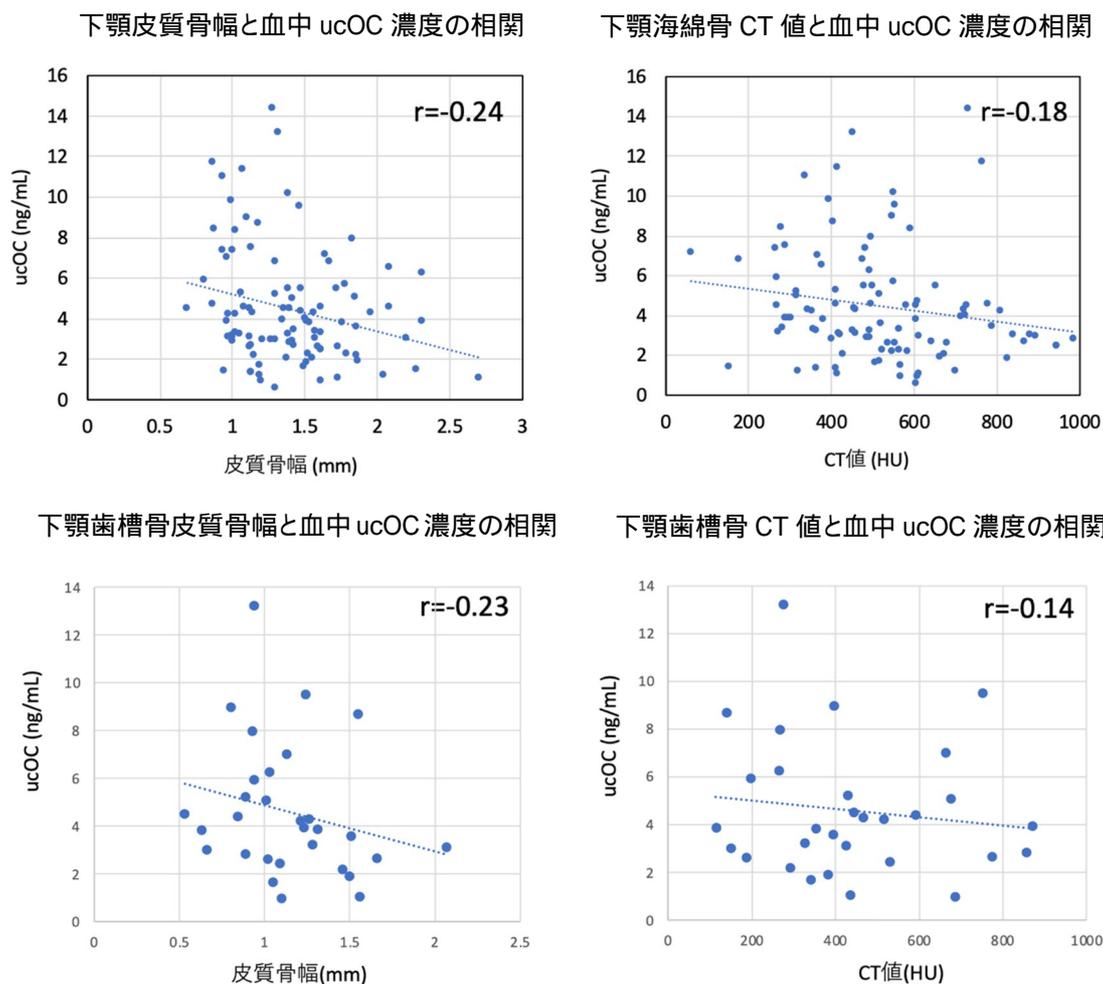
次いで、動物実験においてビタミンK投与により骨質改善の可能性を検討した。実験には13週齢の雌性Wistarラットを用い、温度と湿度が制御された部屋(21~23と40~60%)で12時間の明/暗サイクルで個別に飼育し、ビタミンKが含まれていない食餌(Rodent Diet CE-2, CLEA, Japan)を与え、糞食防止のため糞食予防ゲージを使用した。

ラットはランダムに3つの群(各群n=5)に割り当てた:食用油を添加した群(Control群),食用油にMK-4を添加した群(MK4群),食用油にMK-7を添加した群(MK7群)。フィーディングニードルを用いて12週間、毎日、30 mg/kgのMK-4(sigma-aldrich, St. Louis, USA)を含有したひまわり油あるいは30 mg/kgのMK-7(sigma-aldrich, St. Louis, USA)含有ひまわり油(J-OIL MILLS, INC, Tokyo, Japan)を経口投与した。またビタミンKを投与しないControl群にはひまわり油のみを投与した。12週間投与後に三種混合麻酔下で安楽死させ、大腿骨を摘出した。

骨の形態変化を評価するために、大腿骨を4%ホルムアルデヒドにて4週で48時間固定し、各ラットの右大腿骨をマイクロCTスキャナーで成長板を基準に近位方向に0.8mmからスキャンした(電圧78kV,電流100 μ A,解像度22.499 μ m/pixel),ScanXmate-L090H(コムスキャンテクノ社製)。その後,TRI/3DB0M-FCS64(Ratoc System Engineering Co., Ltd., Tokyo, Japan)を用い,皮質骨幅(Ct)を評価した。統計学的解析にはKruskal-Wallis testを用いた。

4. 研究成果

下顎海綿骨CT値および下顎歯槽骨CT値は血中ucOC濃度との間に相関を認めなかったが,下顎皮質骨幅および下顎歯槽骨皮質骨幅は血中ucOC濃度と負の相関を認め,ビタミンKの不足が皮質骨幅に負の影響を与える可能性が示唆された(下図)。



次いで,ビタミンK2(メナキノン4および7)がラット大腿骨の皮質骨部に与える影響をマイクロCTにて解析した。その結果,統計学的に有意ではないものの,メナキノン4と7はいずれも皮質骨幅(Ct)を増大させる傾向を示した(下表)。

Ct (μ m)	Control	MK4	MK7
Average	429.2	462.6	478.2
Standard deviation	44.6	55.8	31.6

各群 n=5, いずれの群間にも統計学的に有意な差は認めない

以上より,ビタミンKの不足は下顎骨の皮質骨幅を減少させること,ビタミンK2(メナキノン4および7)の投与は皮質骨幅を回復させる可能性が明らかとなり,口腔インプラント治療に対するビタミンKを用いた栄養学的アプローチが有効な可能性が示唆された。

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
---------	---------