



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 糖尿病モデル動物における間歇的圧刺激による微小血管の形態変化〔論文内容及び審査の要旨〕                                                                               |
| Author(s)           | 西川, 瑛亮                                                                                                                    |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                     |
| Degree Name         | 博士(歯学)                                                                                                                    |
| Dissertation Number | 甲第12146号                                                                                                                  |
| Issue Date          | 2016-03-24                                                                                                                |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/62045">https://hdl.handle.net/2115/62045</a>                                         |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                           |
| File Information    | Eisuke_Nishikawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                                    |



# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（歯学）      氏 名    西川   瑛亮

## 学 位 論 文 題 名

糖尿病モデル動物における間歇的圧刺激による微小血管の形態変化

【緒言】近年、歯科矯正治療を希望する成人、高齢の患者が増加している。そのような環境の中で、糖尿病、または糖尿病予備軍が疑われる患者も増加傾向にあるとされている。従って、今後も糖尿病や糖尿病予備軍である患者が歯科矯正治療を希望する場面は増加すると考えられる。糖尿病患者における歯科矯正治療では、微小血管の脆弱化が生じやすいため歯周組織の微小血管が健全に維持されることは、安全で効果的な治療のために必須な要素である。糖尿病における主要臓器に関する報告は多くあるが、高血糖下において矯正力を想定した機械的刺激に対する歯周組織の微小血管の反応に関しては不明な点が多い。矯正力には様々な作用様式があるが、いずれにおいても、臨床において厳密に力をコントロールすることは難しく、意図せず部分的に歯周組織を虚血状態にしてしまう可能性がある。間歇力は骨組織と歯根膜が再構成されるための休養期間を持つことになるため、最適な移動様式であるという報告があり、本研究では血流を再環流することにより一定時間の虚血状態を回避できる間歇力に着目した。現在、臨床において、間歇力は主として可撤式装置を用いて得られるが、これらは患者自身による着脱を要するため、少なくとも数時間単位での力を歯周組織に与えることになる。しかし、組織に対して 3 時間毎の間歇力を与えると血流の低下が生じるという報告があり、現在用いられている可撤式装置では、歯周組織へ組織傷害を及ぼす可能性がある。そこで、新たな間歇力の作用様式として、固定式でかつ自動的に短時間の間隔で間歇力を加えることのできる装置が必要であると考えた。また、間歇力の中でも、圧迫力が一定のもとでは一回の圧迫時間が長くなると組織傷害が強くなるという報告があることから、血管壁の脆弱化が生じやすいと言われる高血糖下における矯正治療では、より荷重付与時間が短い間歇力が望ましいと考えた。これまで時間単位、分単位の荷重時間を設定した間歇力に対する血管の変化に関する報告はあるが秒単位の荷重時間を設定した報告はないため、本研究ではより短い荷重時間として 1 秒という荷重時間を設定し、電流を流すことで収縮する形状記憶合金製のワイヤーを用いて自動的にかつ秒単位での間歇力を発揮できる装置を作製した。ま

た、これまで正常血糖下において機械的刺激を受けた毛細血管が毛細血管後細静脈の太さまで拡張すると新たに単球系細胞が血管外へ遊走する場となるという報告があり 矯正力による歯の移動には、歯周組織の毛細血管を拡張させることが重要な要素であると考えられる。そこで、今回我々は、高血糖下において短時間の荷重付与を繰り返す間歇力を用いることで、不可逆的な組織傷害を引き起こすことなく毛細血管を拡張できるという仮説を立て、糖尿病を誘発したハムスターを用い、より短時間の荷重付与による間歇力に対する微小血管の変化および血管構造を維持しつつ血管拡張が生じる時間条件について検討することを目的とした。

【試料と方法】実験動物として非糖尿病群には 6 週齢雄性シリアンゴールデンハムスター4 匹(以下 normal 群)と糖尿病群には 5 週齢雄性シリアンゴールデンハムスター16 匹(糖尿群)を用いた。糖尿病誘発には、膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞の萎縮、崩壊をもたらす低インスリン状態にする streptozotocin(以下 STZ) 投与による方法を用いた。ジエチルエーテルにて吸入麻酔を施し、STZ を体重 1kg 当たり 50 mg の割合で腹腔内に投与し、4 日後の血糖値が 150 mg/dl 以上でかつ体重減少を認めたハムスターを糖尿病群とし、装置装着時に normal 群と同様 6 週齢となるように調整した。糖尿群は荷重を加えない control 群と 3 種類の条件で荷重を加える群の計 4 群(各群 4 匹ずつ)に分けた。間歇力として、荷重時間と非荷重時間を 1 秒と 19 秒で繰り返す条件を T20 群とし、それぞれ 1 秒と 39 秒で繰り返す条件を T40 群、1 秒と 59 秒で繰り返す条件を T60 群とし、荷重付与群(3 群)を設定した。全ての群において背側皮膚に独自に考案した任意の時間間隔で圧刺激(100 g/cm<sup>2</sup>)を加えることができる荷重付与装置付きの dorsal skinfold chamber を装着し、荷重付与群に間歇的荷重を付与した。各群の微小血管および毛細血管の変化を、観察開始日を 0 日目として 5 日目まで合計 6 日間、実体顕微鏡および蛍光顕微鏡で観察し、毛細血管径変化率、出血傾向および血管消失について各群間における相違を比較し以下の結果を得た。なお、本研究では便宜的に実体顕微鏡で観察される細動脈、細静脈、および毛細血管を含むものを微小血管、また蛍光顕微鏡で観察される直径 8  $\mu$ m 未満のものを毛細血管、そして直径 8  $\mu$ m 以上 30  $\mu$ m 未満のものを毛細血管後細静脈と総称した。

【結果および考察】毛細血管径については、control 群に比べ T20 群と T40 群において有意に毛細血管径が増大していた。それに対し、T60 群は経時的に増大傾向を認めたが control 群に比べ有意な差を認めなかった。0 日目の毛細血管径の平均値が 6.2  $\mu$ m であったのに対し、T20 群、T40 群では 3 日目以降 40%以上の増大を示したことから、両群における荷重条件は毛細血管を毛細血管後細静脈の太さまで拡張させうる荷重付与条件であると考えられる。出血傾向については、T20 群が他群に比べ有意に出血傾向が強く、血流が停止している部分を認め

た。血管消失については、T20 群において実体顕微鏡像で圧迫部直下の微小血管が消失しており、また T20 群の毛細血管消失率が他群に比べ有意に高かった。

これらより、T20 群、T40 群における荷重条件は毛細血管を毛細血管後細静脈の太さまで拡張させうる荷重付与条件であるが、T20 群では荷重付与直下での微小血管の消失や、それによる血流の停止、また血管壁の破壊による著しい出血をもたらすことをふまえると、非荷重期間が短すぎるものとする。それに対し、T60 群は、出血や血管消失は少ないものの十分な血管拡張が生じない荷重条件であるとする。これらより、T40 群に付与した荷重条件が今回の実験では血流を維持しつつ毛細血管を毛細血管後細静脈の太さまで拡張させうる条件であったと考える。

また、毛細血管は内皮細胞の微細構造によって分類され、皮膚は連続型と有窓型を互いに移行し、歯周組織は有窓型が多く分布しているとされており両者の構造が近似している。これより、本研究で認めたような背部皮膚の毛細血管の拡張は、歯周組織の毛細血管においても生じる可能性があると考えられる。

【結論】糖尿病を有するハムスターにおいては、1 秒間の荷重付与と 39 秒間の非荷重付与を繰り返す間歇的矯正力を用いることで歯周組織の血管構造を維持しつつ、毛細血管が毛細血管後細静脈の太さまで拡張することが示唆された。