



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	https://hdl.handle.net/2115/62045
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Eisuke_Nishikawa_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

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

主査 教授 飯田順一郎

審 査 担 当 者 副査 教授 網塚 憲生

副査 教授 土門 卓文

審査は主査、副査全員が一同に会して口頭で行った。はじめに申請者に対して本論文の概要の説明を求めたところ以下の内容について論述した。

近年、社会の高齢化に伴い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している。本研究では、糖尿病に罹患している患者に対する適切な矯正力を明らかにすることを目的とし、間歇力に着目して検討した。血管壁の脆弱化が生じやすい高血糖下では、その中でもより荷重付与時間が短い間歇力が望ましいと考え、荷重期間を1秒に設定した。また、機械的刺激により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ることから、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、皮下組織の血管網を用いたモデル実験系で検討した。

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（糖尿病群）を用いた。糖尿病誘発には、streptozotocin（以下 STZ）投与による方法を用いた。STZ（50 mg/kg）を腹腔内投与し、4日後血糖値が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。糖尿病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任意の時間間隔で圧刺激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比較し、以下の結果を得た。

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。0 日目の毛細血管径の平均値が $6.2\mu\text{m}$ 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, 非荷重期間が短いものと考えられる。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考えられる。これらより, T40 群に付与した荷重条件が血管構造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ると考えられる。以上より, 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明らかになった。

引き続き論文内容及び関連事項について, 以下の項目を中心に質疑応答がなされた。

- (1) 糖尿病と判断する条件の妥当性について
- (2) streptozotocin の効果について
- (3) 機械的刺激の負荷方法について
- (4) dorsal skinfold chamber 法の発展性について
- (5) 今後の研究の展開について

本研究は, 近年の高齢化社会に伴い矯正歯科治を希望する患者の中に糖尿病を有する患者も増加すると考えられることを背景としており, 糖尿病患者に加えるべき適切な矯正力について検討した研究である。機械的圧迫力の様式として組織に障害を誘導しにくいと考えられる間歇力について検討しており, 糖尿病を発症させたハムスターにおいて, 組織に障害を誘引しない範囲で, 破骨細胞を誘導することに有利な環境として毛細血管の拡張を誘導する刺激条件を明らかにした。この糖尿病動物における条件は, 他の研究者が明らかにした健常動物における同様の間歇力の条件と比較すると, 間歇力の非荷重付与期間を 2 倍長くする必要があるという結果を明らかにしたものである。

本研究の成果は, 糖尿病患者における最適な矯正力を考える上で重要な情報を得たものであり, 歯科矯正学に留まらず, 医学全体の発展に貢献する重要な基礎的情報を提供しているものと高く評価できる。加えて, 質疑応答から, 申請者は本研究の内容を中心とした専門分野について十分な理解と学識を有していることを認めた。以上から, 審査担当者全員は, 学位申請者が博士(歯学)の学位を授与するに値するものと認めた。