



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 [全文の要約]
Author(s)	西川, 瑛亮
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/62046
Type	doctoral thesis
File Information	Eisuke_Nishikawa_summary.pdf



学位論文内容の要約

学位論文題目

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

博士の専攻分野名称 博士（歯学） 氏名 西川 瑛亮

【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、平成 25 年国民健康・栄養調査によると、40 歳代の約 7%、60 歳以上の約 27%の人に、糖尿病、あるいは糖尿病予備軍が疑われ、さらに増加傾向にあるとされている。これらより、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していくものと予測される。糖尿病患者において、微小血管の脆弱性が進行し臓器に重篤な合併症が生じることがあるが、歯周組織においても微小血管が豊富にあることから、様々な問題があると報告されている。特に、矯正力に対して歯周組織の微小血管が健全に維持されることは、背景疾患のない患者に対してはもとより、糖尿病・糖尿病予備軍に対しての矯正治療では特に安全で効果的な治療の実現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研究は多くなされているが、高血糖下における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。

矯正力の作用様式には持続的な力、断続的な力、および間歇的な力の 3 種類がある。いずれの力においても、臨床において厳密に力のコントロールをすることは難しく、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。持続力によって長時間虚血状態となった歯周組織では、変性組織が形成され歯根吸収が生じやすいことが知られている。それに対して、間歇的な矯正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、この移動様式が最適であるという報告がある。そこで、本研究では血流を再環流することにより長時間の虚血状態を回避することができる間歇力に着目した。臨床において、現在用いられている間歇的矯正装置は、可撤式装置が主となるが、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矯正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と考えられる。そこで、本研究では新たな間歇力の作用様式として、固定式でかつ自動的に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、より荷重付与期間が短い間歇力が望ましいのではないかという考えに至った。そこで、本研究ではより短い荷重期間として 1 秒という荷重期間を設定し、それによる微小血管の反応を検討していくこととした。そのため、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た荷重装置および電子基板を作製し、自動的にかつ秒単位での間歇力を再現することに成功した。

また、これまで、正常血糖下において矯正力による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ことは明らかされてお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的矯正力を用いることで、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た。本研究では、将来的に形状記憶合金製ワイヤーを用いて自動的にかつ秒単位での間歇力を加えることのできる矯正装置を開発し、その装置を用いた矯正治療を想定し、高血糖の条件下において、より短時間の荷重付与による間歇力が微小血管にどのような変化を与えるかを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 β 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、荷重期間と非荷重期間を 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/cm²)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 μ m 未満のものを毛細血管、そして直径 8 μ m 以上 30 μ 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。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、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。