

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11910

研究課題名(和文) 遺伝科学的手法を用いた歯周炎惹起血管異常の予防および治療法の開発と麻酔薬作用

研究課題名(英文) The development of preventives and therapeutics against systemic endothelial dysfunction induced by the periodontal inflammation and the effects of anesthetics to the induced endothelial dysfunction

研究代表者

高石 和美 (TAKAISHI, Kazumi)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：20325286

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)：軽度の歯周組織の炎症と生活習慣病の関連性について検討するために、歯周組織軽度炎症動物モデルを使用し、歯周組織の軽度炎症が体血管機能の悪化を引き起こすかについて、また成人病の治療薬が歯周組織の軽度炎症に伴う体血管異常を回復させるかについて検討した。その結果、軽度歯周組織炎症動物モデルの大動脈では血管反応性が低下し、スタチン投与により血管反応性の低下は減弱する傾向を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病と生活習慣病の関連性は以前から注目されてきたが、ほとんどの成人で生じている歯周組織の軽度炎症が惹起する体血管障害について詳細は明らかではない。本研究において、初期で軽度の歯周組織の炎症が血管の反応性を低下させ、この血管反応性の低下は冠動脈疾患の危険因子となる疾患の治療薬により減弱することを示したことから、多数の国民の健康増進のための基礎的知見となり得る点で意義がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate whether the slight periodontal inflammation induces endothelial dysfunction of the systemic artery and the effect of the therapeutic drug of lifestyle disease to the endothelial function using isolated aortas of the model rat. As the result, the slight periodontal inflammation induced the systemic endothelial dysfunction and pravastatin reduced the endothelial dysfunction induced by the slight periodontal inflammation.

研究分野：歯科麻酔科学

キーワード：血管反応性 歯周組織炎症

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

歯周病と生活習慣病との関連は近年注目されている。糖尿病をはじめ、虚血性心疾患、脳梗塞など動脈硬化性疾患や高血圧と歯周病との関連性が指摘され、歯周組織の慢性炎症が全身性の炎症反応を惹起することが報告されてきた。しかし、歯周炎が惹起する全身疾患の病態やその機序は不明な点が多い。特に、ほとんどの成人で生じている、初期で軽度の歯周組織の炎症が心血管疾患の誘因となるかについて明らかではない。また、超高齢社会において、多剤服用中の患者が歯科を受診する機会が増えているが、全身疾患の治療薬が歯周組織炎症により惹起される血管反応性の低下に与える影響の多くは不明である。

### 2. 研究の目的

初期で軽度の歯周組織の炎症が体血管反応性に与える影響と、全身疾患の治療薬が歯周組織炎症により惹起される血管反応性の低下に与える影響について解明するために研究を行った。具体的には、軽度の歯周組織炎症動物モデルを使用し、歯周組織の軽度炎症が体血管機能の悪化を引き起こすかについて、また成人病の治療薬が、歯周組織の軽度炎症に伴う体血管異常を回復させるかについて検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 軽度歯周組織炎症モデルラットの作成

揮発性吸入麻酔薬のイソフルラン 3%を使用し Wister 系ラットに全身麻酔をかけ十分な鎮痛を確認した。その後、8-9 週齢ラットの両側下顎第 1 大臼歯頰側に、大腸菌由来のリポポリサッカライド (LPS, 計 1500  $\mu\text{g}$ ) を投与した。また、腹腔内へ LPS (150  $\mu\text{g}$ ) を投与した。これを 1 週間に 1 度の間隔で生後 11 週まで行い、モデルラットを作成した。モデルラットを使用した群を LPS(L)群、LPS の代わりに生理食塩水を両側第一臼歯頰側および腹腔内へ投与した群をコントロール (C) 群とした。

#### (2) モデルラットの病理学的検討

各群において、生理食塩水、LPS の最終投与日から 1 週間後に、3%イソフルラン吸入により十分な麻酔深度に達したモデルラットの下顎骨を摘出した。ホルマリンで固定したラット下顎骨を 24 時間 K-CX で脱灰させ、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、病理学的検討を行った。

#### (3) 軽度歯周組織炎症モデルラットの体血管内皮機能の検討

各群において、生理食塩水、LPS の最終投与日から 1 週間後に、3%イソフルラン吸入で十分な麻酔深度を得た後、ラット胸部大動脈を摘出した。摘出血管を使用し、フェニレフリン (300 nM) で収縮後に得られるアセチルコリン (1 nM - 10  $\mu\text{M}$ , 内皮依存性血管弛緩反応) 誘発性血管拡張反応について、各群で比較検討した。

#### (4) 心血管病態治療薬の全身投与が軽度歯周組織炎症モデルでの体血管障害に及ぼす効果の検討

(1)で LPS により歯周組織炎症モデルを作成する際に、LPS 投与に加えて腹腔内へ 5mg/kg のアラバスタチンを投与した群をスタチン (S) 群として、(2)および(3)の実験を行い比較検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) モデルラットの病理学的検討

C 群では歯周組織に炎症性変化を認めず、L 群では C 群と比較し歯周組織に軽度の炎症性変化を認めた (図 1)。S 群では L 群と同程度の軽度炎症性変化を認めた。L 群の歯周組織の炎症性変化は LPS の投与回数に伴い炎症が増し、1 週間に 1 度の頻度で 3 回 LPS を投与した群では、2 回の投与と比較し歯周組織の炎症がより顕著であった。

#### (2) 歯周組織の軽度炎症が体血管反応性に与える影響

L 群では C 群と比較しラット大動脈の血管反応性が低下した (図 2)。

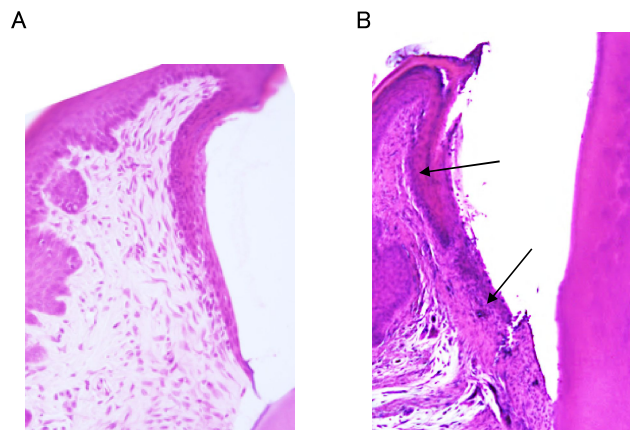


図1 コントロール群およびリポポリサッカライド投与群のラット顎骨の代表的な病理組織標本

A: コントロール群, B: リポポリサッカライド群ラットの下顎第一大臼歯で切断し作成した標本を示した。矢印が示すように、リポポリサッカライド群では歯周組織の炎症性細胞浸潤が認められた。

(3) プラバスタチンが軽度歯周組織炎症モデルでの体血管障害に及ぼす影響

S群ラットでは、LPS投与により生じた血管反応性の低下を減弱させる結果となった(図2)。

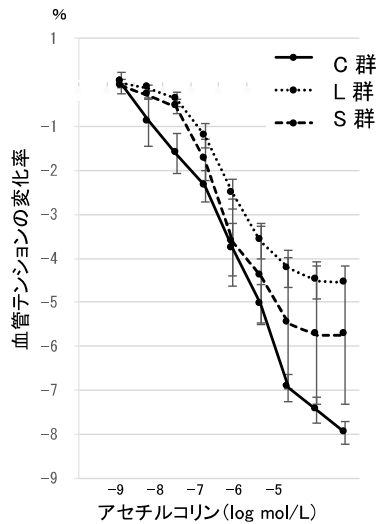


図2 ラット大動脈におけるアセチルコリンによる血管拡張に対するリポポリサッカライドとプラバスタチンの影響

C: コントロール群, L: リポポリサッカライド群  
S: リポポリサッカライド+プラバスタチン群  
コントロール群, リポポリサッカライド群およびリポポリサッカライド+プラバスタチン群ラットの動脈を使用し、フェニレフリン(300 nM)で収縮後に得られるアセチルコリン(1 nM - 10 μM, 内皮依存性血管弛緩反応)誘発性血管拡張反応について、各群の血管テンションの変化率(%)を示した。

以上から、本研究において我々は軽度歯周組織炎症モデル動物を使用し、歯周組織の軽度炎症が体血管機能の悪化を引き起こすことが示された。歯周組織の軽度炎症は大多数の成人に認められるが、初期の歯周組織炎症が全身の体血管機能を悪化させる可能性が示唆された。さらに、冠動脈危険因子となる疾患の一つである高脂血症治療薬のスタチンは、この歯周組織の軽度炎症に伴う体血管異常を回復させた。歯周病と成人病は密接に関連しており、両者を共に制御することで心血管系合併症を減少させることにつながるかもしれない。今後は、歯周組織の炎症が引き起こす全身性炎症反応が体血管反応性の低下にもたらす影響のメカニズムについてさらなる研究を行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takaishi K, Kitahata H	4. 巻 66
2. 論文標題 Electrons released from both flavins of NADPH-P450 reductase contribute to the reductive mobilization of iron from ferritin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 230-232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.66.230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kakuta N, Kawahito S, Mita N, Soga T, Yagi S, Satomi S, Tada F, Kinoshita H, Takaishi K, Kitahata H	4. 巻 25
2. 論文標題 Continuous blood glucose monitoring during pediatric cardiopulmonary bypass.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Anesthesia	6. 最初と最後の頁 3-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawahito S, Mita N, Soga T, Yagi S, Kakuta N, Satomi S, Kinoshita H, Takaishi K, Kitagawa T, Kitahata H	4. 巻 22
2. 論文標題 Accuracy and reliability of continuous blood glucose monitoring during pediatric cardiopulmonary bypass.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 353-356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-019-01111-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takaishi K, Kawahito S, Fujiwara S, Kitahata H	4. 巻 44
2. 論文標題 Nasotracheal intubation through pharyngeal flap after pharyngeal flap construction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Anesthesia	6. 最初と最後の頁 121-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jclinane.2017.11.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita H, Kawahito S, Takaishi K	4. 巻 32
2. 論文標題 The unique action of nicorandil on cerebral circulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 462-462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-018-2499-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawahito S, Soga T, Mita N, Satomi S, Kinoshita H, Arase T, Miki H, Takaishi K, Kitahata H	4. 巻 64
2. 論文標題 Successful treatment of mixed (mainly cancer) pain by tramadol preparations.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 311-312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.64.311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Takaishi K, Aoyama T, Fujiwara S, Otsuka R, Eguchi S, Tsutsumi Y, Kawahito S, Kinoshita H, Kitahata H
2. 発表標題 Pleth variability index predicts hemodynamic derangements in patients undergoing oral surgery.
3. 学会等名 The Anesthesiology 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujiwara S, Nakao S, Li Y, Ao J, Takaishi K, Kitahata H
2. 発表標題 Fabrication and clinical application of a wireless-power-transmission-type medical device.
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Satomi S, Takaishi K, Kawahito S, Kitahata H, Tanaka K, Kinoshita H
2 . 発表標題 The role of F-actin constitution in oxidative stress caused by high glucose in the human artery
3 . 学会等名 American Society of Anesthesiologists Annual meeting 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Takaishi K, Satomi S, Mita N, Yamamoto T, Otsuka R, Eguchi S, Fujiwara S, Kawahito S, Kinoshita H, Kitahata H
2 . 発表標題 Rapamycin becomes the sevoflurane vasodilator effect apparent in the rat artery
3 . 学会等名 Joint Conference of IFDAS 2018-FADAS 2018-JDSA 4 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Fujiwara S, Tachihara K, Mori S, Otsuka R, Yamamoto T, Eguchi S, Takaishi K, Toyoguchi I, Ao J, Kitahata H.
2 . 発表標題 Influence of PTS stopcock status on the natural frequency of blood pressure-transducer kits.
3 . 学会等名 Joint Conference of IFDAS 2018-FADAS 2018-JDSA 4 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Yamamoto T, Takaishi K, Otsuka R, Fujiwara S, Eguchi S, Soga T, Kawahito S, Kitahata H
2 . 発表標題 Three-dimensional computed tomography and nasopharyngoscopy for nasotracheal intubation after pharyngeal flap construction
3 . 学会等名 Joint Conference of IFDAS 2018-FADAS 2018-JDSA 4 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Satomi S, Takaishi K, Kawahito S, Kitahata H, Tanaka K, Kinoshita H
2. 発表標題 Roles of clinical sevoflurane doses as both the protein kinase C activator and NADPH oxidase inhibitor upon thrombokane A2 application in the rat arteries
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists Annual meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 北畑 洋, 高石和美	4. 発行年 2019年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 254
3. 書名 臨床歯科麻酔学 第5版 丹羽 均, 入船正浩, 小長谷光, 渋谷 徹, 深山治久編 第7章 全身麻酔 1 全身麻酔の理論	

1. 著者名 高石和美, 北畑 洋	4. 発行年 2019年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 254
3. 書名 臨床歯科麻酔学 第5版 丹羽 均, 入船正浩, 小長谷光, 渋谷 徹, 深山治久編 第7章 全身麻酔 2 吸入麻酔法	

〔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
研究分担者	北畑 洋  (KITAHATA Hiroshi)  (60161486)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・教授   (16101)	

## 6. 研究組織 (つづき)

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	川人 伸次  (KAWAHITO Shinji)  (60284296)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・特任教授   (16101)	
研究 分担者	木下 浩之  (KINOSHITA Hiroyuki)  (70291490)	愛知医科大学・公私立大学の部局等・客員研究員   (33920)	
研究 分担者	工藤 保誠  (KUDO Yasusei)  (50314753)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学域)・准教授   (16101)	