

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20791641  
 研究課題名（和文） 歯周病と血液・唾液中の酸化ストレス度・抗酸化力との関係  
 研究課題名（英文） Relationship between periodontal condition and plasma/saliva oxidative stress  
 研究代表者  
 玉木 直文（TAMAKI NAOFUMI）  
 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教  
 研究者番号：20335615

研究成果の概要（和文）：非喫煙の慢性歯周炎患者（歯周炎群）22人と年齢・性別をマッチングさせた歯肉健全者（対照群）22人を対象とした。血漿中の酸化ストレス度、酸化低分子リポタンパク質(LDL)およびC反応性タンパク質を初診時と非外科的歯周治療を実施した1、2ヶ月後に測定した。歯周炎患者において、血液中の酸化ストレスと酸化LDLは健全者に比べて高かった。非外科的な歯周治療は、酸化LDL濃度を減少させ、その変化量は血液中の酸化ストレスの減少と強く関連した。

研究成果の概要(英文): Twenty-two healthy non-smokers patients with chronic periodontitis and age- and gender- matched controls were recruited. Plasma levels of Oxidative-INDEX, oxLDL and C-reactive protein were measured at baseline, and at 1 and 2 months after non-surgical periodontal treatment. Periodontitis patients showed higher levels of circulating oxidative stress and oxLDL than healthy subjects. Non-surgical periodontal treatment was effective in decreasing oxLDL, which was positively associated with a reduction in circulating oxidative stress.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：予防歯科学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：歯周病、酸化ストレス、抗酸化力

## 1. 研究開始当初の背景

歯周病は、歯肉縁下歯垢中の細菌によって引き起こされる慢性炎症である。

近年、歯周病と全身疾患との関連が注目されている。これは、細菌の出す病

原因子（リポポリサッカライド、酵素等）に長期間さらされるためではないかと考えられている。歯周病が影響をおよぼす全身疾患としては、虚血性心疾患、糖尿病、早期低体重児出産、誤嚥性肺炎などが報告されている。しかし、歯周炎がこれらの疾患とどのように関連があるかについてのメカニズムは不明である。

一方、活性酸素種がこれらの全身疾患の発症に関与することが一般的に知られている。申請者らのグループでは、歯肉溝に継続的にリポポリサッカライドと酵素を投与することで実験的に歯周炎を起こさせたラットモデルを確立し、歯周組織に酸化ストレス（DNA ダメージ）が起きていることを報告した。さらに、その血液中において活性酸素種濃度が上昇していることを発見し、このモデルラットでは肝臓の脂肪変性が起こっていた。また、全身臓器（脳、心臓、肝臓、腎臓）においても歯周炎ラットでは酸化ストレス濃度が上昇していることが分かった。

これらの結果は、歯周炎が起こることにより血液中の活性酸素種濃度が上昇し、歯周炎が全身の臓器に影響を及ぼしていることを示唆している。活性酸素種（ $H_2O_2$ ）は主に宿主防御反応の一つである好中球から放出されるが、タンパク質・DNA や脂質に直接ダメージを与えることが可能とされている。

しかし、現在のところ、ヒトにおける歯周病と活性酸素種との関連はほとんど知られていない。そこで今回、ヒトにおける歯周病と血液・唾液中の酸化ストレス度との関連について明らかにする。

## 2. 研究の目的

### (1) 横断研究

岡山大学病院予防歯科外来患者のうち、歯周組織の健康な者と歯周病患者の血液サンプルを採取し、それぞれの測定を行う。両群の比較を、歯周組織検査と血液検査のデータ結果の関連性において分析する。

### (2) 縦断研究

歯周病患者に対して、治療前、治療途中と治療後のそれぞれにおいて、歯周組織検査と酸化ストレス度・抗酸化力を測定し、それらの値の変化に相関があるか否かを検討する。歯周治療を行うことにより血液中の酸化ストレス等がどのように変化するかをみることにより、歯周病の全身への影響が推測される。また血液検査（生化学検査、免疫学検査、生体機能検査）を行うことで、各臓器の機能へどのような影響があったかも分かる。

## 3. 研究の方法

(1) 横断研究：岡山大学病院予防歯科外来を受診している歯周治療のメンテナンス期にある患者のうち、全身疾患および服用薬剤のない81名（男性19名、女性62名、平均年齢：57.4±12.3歳、平均残存歯数：25.5±3.7本）を対象とした。なお、測定開始前に患者へ本研究の趣旨を説明し、同意を得た。

臨床指標として、1歯6点法による probing pocket depth (PPD)、clinical attachment level (CAL)、bleeding on probing (BOP)、O' Leary の plaque control record (PCR) を測定した。また、指先より血液を採取し、遠心分離で血漿を分離後、酸化ストレス度（d-ROMs）テスト試薬、抗酸化力（BAP）テスト試薬と、フリーラジカル評価装置（Diacron, Grosseto, Italy）を用いてROM およびBAPを測定した。

(2) 縦断研究：岡山大学病院予防歯科外来を受診した患者のうち、慢性歯周病があり、全身疾患および服用薬剤のない、非喫煙の慢性歯周病患者（歯周病群）22人と年齢・性別をマッチングさせた歯肉健全者（対照群）22人を対象とした。臨床パラメーター及び酸化ストレス度の測定は横断研究の時と同様に行った。血漿中の酸化ストレス度、OXY吸着テスト（抗酸化力）、酸化低分子リポプロテイン（LDL）およびC反応性タンパク（CRP）を初診時と非外科的歯周治療の1、2ヶ月後に測定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 横断研究

①臨床指標：被験者の平均PPD =  $1.8 \pm 0.4$  mm、CAL =  $2.5 \pm 1.0$  mm、BOP =  $4.9 \pm 4.4$  %、PCR =  $20 \pm 17$  %であった。また、平均d-ROMs =  $381 \pm 63$  CARR U、BAP =  $2389 \pm 264$   $\mu$ Mであった。

②ROMとの相関：残存歯数 ( $r = -0.230$ ,  $P = 0.039$ )、CAL ( $r = 0.281$ ,  $P = 0.011$ )、CAL  $\geq 4$ mmの歯の割合 ( $r = 0.236$ ,  $P = 0.034$ )の3つの指標において有意な相関が認められた(図1~3)。d-ROMsと年齢、PCRとの間には有意な相関は認められなかった。

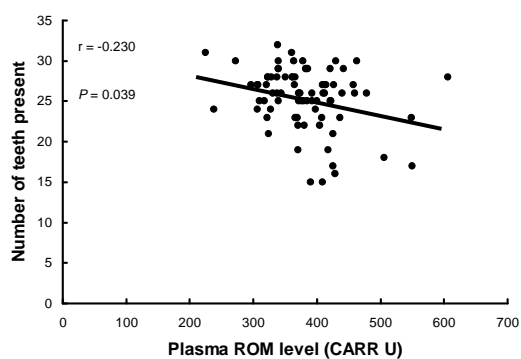


図1. ROMと残存歯数の相関図

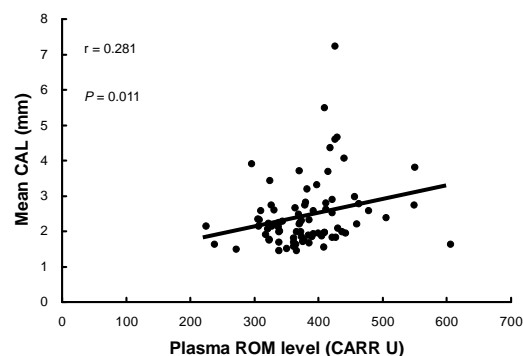


図2. ROMと平均CALの相関図

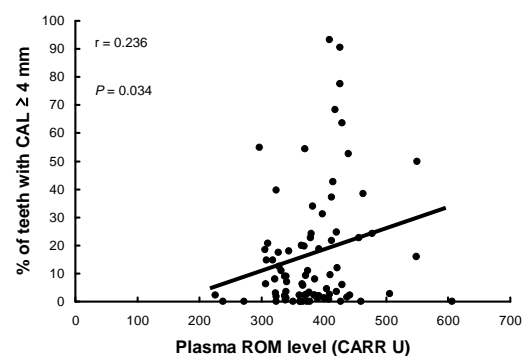


図3. ROMとCAL  $\geq 4$ mmの歯の割合の相関図

③BAPとの相関：年齢、歯周病の臨床指標（平均PPD、CAL、BOP、PCR）の間には、有意な相関は認められなかった。

④ROM濃度を400CARR Uで2群にわけて分析した結果、平均CALとCAL  $\geq 4$ mmの歯の割合において有意な差があった。さらに、ロジスティック回帰分析の結果、平均CALのみがROM濃度に有意に関連があった( $P = 0.011$ )。

##### (2) 縦断研究

①初診時において、歯周病群と対照群の間には、歯周病の臨床指標（平均PPD、CAL、BOP、PCR）において有意差があった。さらに、歯周病群の酸化ストレス度 ( $P < 0.0001$ )、酸化LDL ( $P < 0.001$ )およびCRP ( $P = 0.01$ )は、対照群と比べてそれぞれ有意に高かった。歯周病群の酸化ストレス度は、酸化LDL ( $r =$

0.671、 $P < 0.0001$ ) と BOP ( $r = 0.576$ 、 $P = 0.005$ )にそれぞれ有意な正の相関関係を示した。

②歯周治療により、歯周病患者の臨床指標は1ヶ月後からすべて有意 ( $P < 0.01$ )に改善し、CRP、酸化 LDL 濃度と酸化ストレス度もそれぞれ有意に減少した ( $P < 0.001$ 、図 4~6)。

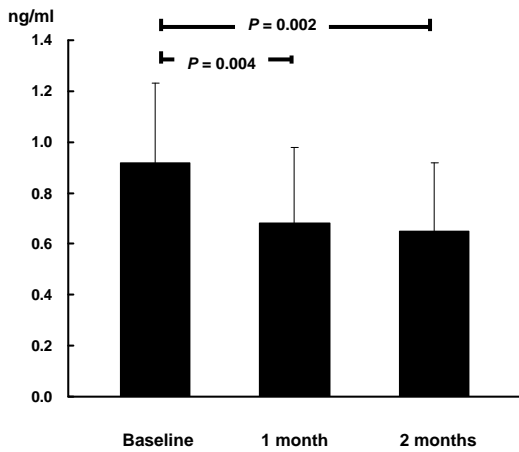


図 4. CRP の経時的変化

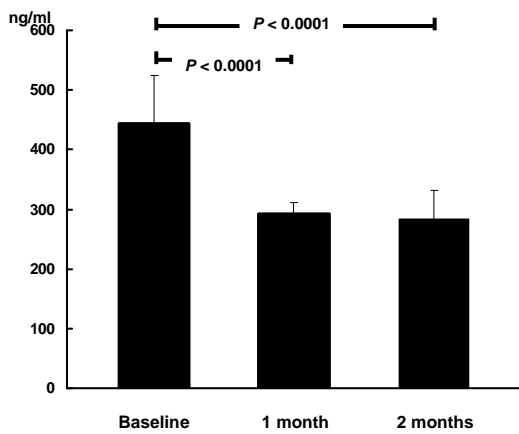


図5. 酸化LDLの経時的変化

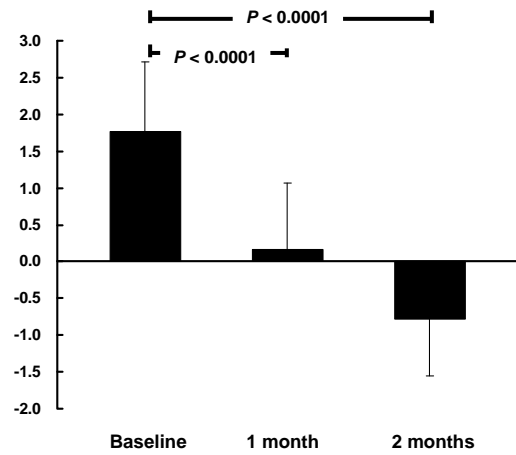


図6. 酸化ストレス度の経時的変化

③治療2ヵ月後の評価においては、酸化ストレス度の改善の程度と BOP の部位の割合 ( $r = 0.544$ 、 $P = 0.016$ 、図 7)、酸化 LDL の改善量 ( $r = 0.593$ 、 $P = 0.004$ 、図 8)との間に強い相関が認められた。

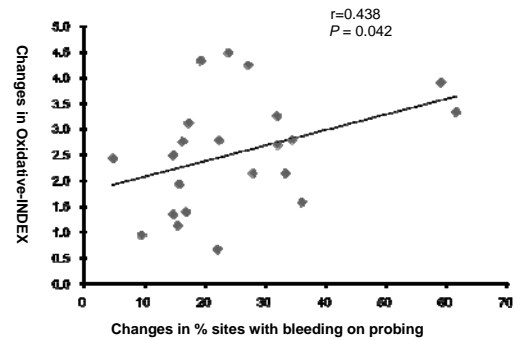


図7. 酸化ストレス度とBOPの部位の割合の改善の相関図

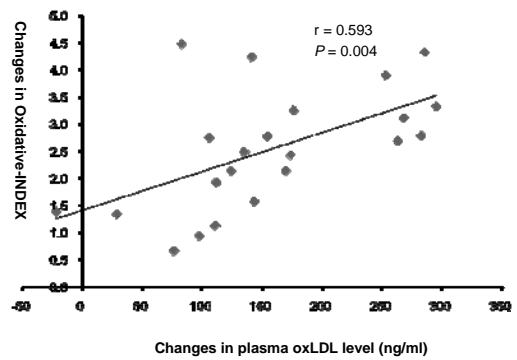


図8. 酸化ストレス度と酸化LDLの改善の相関図

④歯周病患者において、血液中の酸化ストレスと酸化LDLは健常者に比べて高かった。非外科的な歯周治療は、酸化LDL濃度を減少させ、その変化量は血液中の酸化ストレスの減少と強く関連した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

①Tamaki N、Tomofuji T、Ekuni D、Yamanaka R、Yamamoto T、Morita M、Short-term Effects of Non-surgical Periodontal Treatment on Plasma Level of Reactive Oxygen Metabolites in Chronic Periodontitis Patients、J Periodontol、査読有、80巻6号、2009、901-906

②Tomofuji T、Irie K、Sanbe T、Azuma T、Ekuni D、Tamaki N、Yamamoto T、Morita M、Periodontitis and increase in circulating oxidative stress、Japanese Dental Science Review、査読有、45巻、2009、46-51

③Tamaki N、Tomofuji T、Maruyama T、Ekuni D、Yamanaka R、Takeuchi N、Yamamoto T、Relationship between Periodontal Condition and Plasma Reactive Oxygen Metabolites in Patients in the Maintenance Phase of Periodontal Treatment、J Periodontol、査読有、79巻11号、2008、2136-2142

[学会発表] (計3件)

①遠藤康正、歯周病と酸化ストレス、第2回口腔環境制御研究、平成22年2月10日、長崎大学

②玉木直文、Effect of non-surgical periodontal therapy on plasma reactive oxygen metabolites、第56回Japanese Association for Dental Research、2008年11月30日、名古屋

③玉木直文、歯周組織の状態と血漿の酸化ストレス度・抗酸化力との関係、第51回日本歯周病学会春季学術大会、2008年4月26日、大宮

[その他]

ホームページ

[http://www.dent.okayama-u.ac.jp/yobou/index\\_sc\\_j.html](http://www.dent.okayama-u.ac.jp/yobou/index_sc_j.html)

新聞掲載 (計1件)

①玉木直文、歯周病治療が全身疾患予防に？  
山陽新聞、2009年9月5日掲載

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

玉木 直文 (TAMAKI NAOFUMI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：20335615