

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：平成 19 年度～平成 20 年度  
 課題番号：19592371  
 研究課題名（和文）歯周疾患と全身疾患におけるフリーラジカルの相互連関の解明  
 研究課題名（英文）Analysis of involvement with free radical on periodontitis and systemic disease  
 研究代表者  
 李 昌一 (Lee Masaichi)  
 神奈川歯科大学・歯学部・教授  
 研究者番号：60220795

## 研究成果の概要：

ダウン症候群(DS)が「生活習慣病」である歯周病、動脈硬化を早期より進行することにフリーラジカルによる酸化ストレスが関与するエビデンスとして、DS患者の唾液において酸化ストレスマーカーである8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)を指標にして相関関係を確認した。炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 刺激により、フリーラジカルが濃度依存的に増大することを確認した。また、唾液をサンプルとしてフリーラジカルを消去する抗酸化能評価法を本研究プロジェクトの過程で開発し、小動物の生体内酸化ストレス評価も可能になったことから、トリソミー21動物モデル（ダウン症候群モデルマウス）に移行する素地は現在整った。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

## 研究分野：歯科薬理学

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：(1) ダウン症候群 (2) 歯周疾患 (2) 酸化ストレス (3) フリーラジカル  
 (4) 電子スピン共鳴 (ESR) 法 (5) 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)  
 (6) 歯肉由来培養線維芽細胞 (7) サイトカイン (8) 唾液 (9) 抗酸化能

## 1. 研究開始当初の背景

DS は早期より歯周疾患に罹患し、急速に重症化する傾向にあり、全身的には動脈硬化が早期より進行することや糖尿病への罹患率が高いことが知られている (*Medical Genetics at a Glance*.28-29, 2003.)。現在、出生時の循環器・消化器合併症の外科的・内科的治療の進歩や小児期の感染に対する化学療

法剤を中心とした適正な治療法、また乳児健診の制度化と早期療育法の確立などにより、平均寿命は20年前までは25歳前後であったが、現在では50歳前後と著しく延長した。この寿命の延長に反して、青年期では動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病の罹患率が高く(小児科診療, 67: 103-108, 2004.)、歯科臨床的には歯周疾患の重症化がより深刻な問題と

なっている。これまでの様々な研究からダウン症候群の歯周疾患易罹患のメカニズムについては①歯周病原性細菌の歯周組織やその構成細胞への早期侵入・定着・増殖として健常者に比べ DS においては早期から *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* などの歯周病原細菌が存在すること (*J. Periodontal Res.*, 37: 425-432, 2002.), ②免疫機構の低下と好中球の機能異常といった宿主の防御機構の低下が認められること (*Adv. Exp. Med. Biol.*, 371B: 1135-1136, 1995.), ③細菌の侵襲と歯周病原菌の感染に対する防御機構の低下により歯周病原性細菌が歯周組織やその構成細胞へ早期に侵入・定着・増殖した結果、さらに歯周組織内の炎症反応としてフリーラジカル、炎症性メディエーターの産生亢進とマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) などの酵素活性の亢進により歯周組織の破壊が急速に進行することで DS にみられる歯周疾患の早期発症・重症化が惹き起こされる (*Oral Dis.*, 7: 47-55, 2001., *Redox Report*, 11: 71-77, 2006.) ことなどが考えられている。これら歯周疾患易罹患のメカニズム解明に関する研究結果を結び付け、今後さらに DS, 健常者を年代別に捉え、動脈硬化などの全身疾患との関連性にまで枠組みを広げて、歯周疾患のメカニズム解明に関するフリーラジカルと酸化ストレスの研究が行われることは、DS, 健常者の歯周疾患を中心とした歯科医療さらには、動脈硬化に伴う全身疾患に対する医療にも新しい展開が期待できる。

## 2. 研究の目的

先の研究背景を念頭に置いて、本研究プロジェクトは、ESR 法によるフリーラジカルが関与する直接的な検出・同定をするという生物学的アプリケーションを拡充することで幼児期、若年者、高齢者のダウン症候群患者および同年齢の健常者の「唾液、歯周組織および血液より産生したフリーラジカルを *in vitro* において評価することを可能にする」とともに動脈硬化発症ラット、21 トリソミー動物モデルにより「唾液、歯周組織および血液と動脈狭窄病変部より産生したフリーラジカルを *in vivo* において評価する」ことで「動脈硬化疾患」および「歯周疾患」におけるフリーラジカルの相互連関を明確にし、臨床的發展として歯周疾患と動脈硬化に関連した新しい疾患マーカーとしてのフリーラジカルを確立することである。

## 3. 研究の方法

本研究の最終目標は「臨床的發展として歯周疾患と動脈硬化に関わる活性酸素フリーラジカルの相互連関を検討し、さらにその病

態メカニズムについて明確にすること」である。そのためにまず歯周疾患におけるフリーラジカルの関与を直接的に証明する、以下に示す ESR アプリケーションと臨床的アプリケーションを行う。

(1) 生体 ESR アプリケーション; *in vitro* アプリケーション; すでに確立された X-band ESR spin trap 法による *in vitro* フリーラジカル検出技術を基盤とした歯周組織由来の培養細胞の *in vitro* におけるフリーラジカル検出を中心として検討を行う。臨床的アプリケーション; 臨床的応用への発展を試みるためにインフォームドコンセントの十分得られた幼児期、若年者、高齢者のダウン症候群患者および同年齢の健常者の唾液、血液、主として分離した多形核白血球からのフリーラジカルの検出を試みる。さらに酸化ストレスマーカーについての検討も行う。

(2) (1)の理論的背景を獲得しながら、最終的にこれらを総括するために *in vivo* アプリケーション; ESR 法による各種ラジカルスピンプローブ投与動脈硬化発症マウスおよびラットおよび 21 トリソミー動物モデルの *in vivo* L-band ESR 測定, *in vivo* ESR-CT imaging, および *in vivo* ESR-3D imaging 測定による動脈狭窄病変部および歯周組織における酸化ストレスの非侵襲的酸化ストレスを評価するために画像化を行う。

## 4. 研究成果

(1) *in vitro* ESR 法による歯肉および歯根膜由来培養線維芽細胞、血液、唾液中に産生されるフリーラジカルの検出を進め、すでに確認している歯肉由来培養線維芽細胞における DS 患者にみられるフリーラジカル、とくにヒドロキシルラジカル ( $\text{HO}\cdot$ ) の亢進が、炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  刺激により濃度依存的に増大することを確認した (図 1)。このエビデンスは炎症性サイトカインとフリーラジカルの連関を直接的に示唆する興味深い知見と思われる。

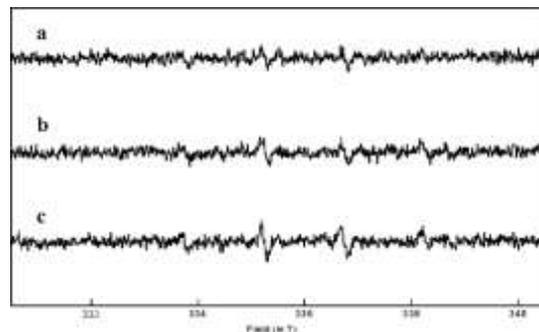


図1. ダウン症候群患者培養歯肉組織線維芽細胞からのフリーラジカル(ヒドロキシルラジカル)の検出 (無処置 control (a), IL-1 $\beta$  (5 pg/ml; b), IL-1 $\beta$  (50 pg/ml; c))

生体サンプルにおける検討としては主として唾液を用いた研究を進め、DS が「生活習慣病」である歯周病、動脈硬化を早期より

進行することにフリーラジカルによる酸化ストレスが関与するエビデンスとして、DS患者の唾液において酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)を指標として加齢により進行する歯周疾患の指標であるポケットの深さと 8-OHdG の産生量に相関がみられ、DS 群で 8-OHdG の産生量が上昇していることから、DS では幼少時より酸化ストレスが亢進していることを報告した(第 8 回日本抗加齢医学会総会優秀演題賞受賞; 図 2)。

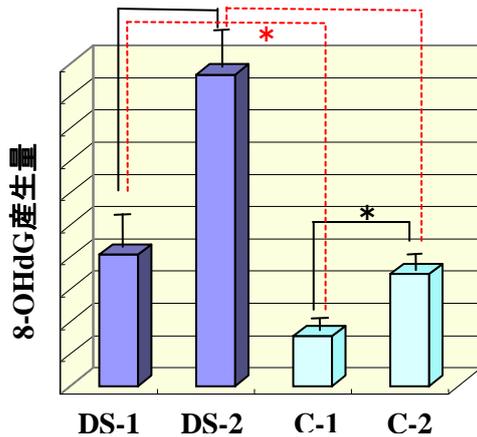


図 2 ダウン症候群 (DS-1 群; 12 歳以下, DS-2 群; 30 歳以上 45 歳以下のグループ) と健常者 (C-1 群; 12 歳以下, C-2 群; 30 歳以上 45 歳以下のグループ) の唾液における 8-OHdG 産生に対する効果。8-OHdG の産生量は 1 群, 2 群ともに C 群に比較して, DS 群で有意 ( $P < 0.05$ ) に上昇し, また C 群, DS 群ともに 1 群に比較して, 2 群で有意 (\*;  $P < 0.05$ ) に上昇した。

これらに加え, C-1 群, DS-1 群共にプラークによる検討から歯周病原菌の 1 つである *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) の検出を行ったが, *P.g.* は検出されなかった。

唾液における直接的なフリーラジカルの検出は依然困難な状況であるが, 唾液をサンプルとしてフリーラジカルを消去する抗酸化能評価法を本研究プロジェクトの過程で開発している。

(2) *in vivo* ESR 法における検討としては紫外線による顎顔面領域によるヌードマウスによる *in vivo* による酸化ストレス評価の画像化を可能にしている。したがって, トリソミー 21 動物モデル (ダウン症候群モデルマウス) に移行する素地は現在整っている。

## 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 12 件)

- ① Kobayashi K., Yoshino F., Takahashi S-S., Todoki K., Maehata Y., Komatsu T., Yoshida K., Lee M-C.: Direct Assessments of the Antioxidant Effects of Propofol Medium Chain Triglyceride/Long Chain Triglyceride on the Brain of Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rats Using Electron Spin Resonance Spectroscopy. *Anesthesiology*, Sep; **109**(3):426-35,2008, 査読有
- ② 前谷崇志, 吉野文彦, 吉田彩佳, 杉山秀太, 西村知子, 石井信之, 李昌一: 低濃度過酸化水素を用いた新規菌の漂白剤の検討 -電子スピン共鳴 (ESR) 法による活性酸素種検出技術の歯科臨床応用- 査読有用 -. 歯科薬物療法, ; **27**(2):109-115,2008
- ③ 李昌一: 電子スピン共鳴 (Electron Spin Resonance; ESR) 法による生物医学応用 -医薬品開発のための抗酸化能評価-. 薬学雑誌, 128(5) 753-763, 2008. 総説, 査読有
- ④ 吉野文彦, 吉田彩佳, 杉山秀太, 小林 杏, 李昌一: 噛むことから始めるアンチエイジング. 臨床検査. **52** (4): 411-416, 2008, 総説, 査読無
- ⑤ 高野知子, 川辺裕美, 小松知子, 宮城 敦, 池田正一: 退行症状を示したダウン症候群の 1 例. 障害者歯科, 29 (1), 54-59, 2008, 査読有
- ⑥ Maehata E., Maehata Y., Lee M-C., Kudo C., Takashiba S., Shimomura H., Yamakado M., Yano M., Shiba T., Hatakeyama I., Inoue M., Kouka K., Adachi T., Kishikawa N., Kuroda N., Sugimoto S., Watanabe H., Koga K., Ikoshi N., Shimizu K.: Evaluation of Immunoglobulin G Antibody Titer Measurement in the Simplified Test for Multiple Bacterial Infection in Periodontal Disease Based on Self-Sampling of Fingertip Capillary Blood -Focusing on *Porphyromonas gingivalis* Antigen-. *Ningen Dock*, 2008 Mar; **22**:35-41,2008, 査読有
- ⑦ Miyake S., Takahashi S-S, Yoshino F., Todoki K., Sasaguri K., Sato S., Lee M-C.: Nitric oxide levels in rat hypothalamus are increased by restraint stress and decreased by biting. *Redox Report*, **13**: 31-39, 2008, 査読有
- ⑧ Maehata Y., Takamizawa S., Izukuri K., Ozawa S., Kato Y., Sato S., M-C

- Lee, Kimura A, Hata R.: Type III collagen is essential for growth acceleration of human osteoblastic cells by ascorbic acid 2-phosphate, a long-acting vitamin C derivative. *Matrix Biology*, 2007 Jun; **26**(5):371-81, 2007, 査読有
- ⑨ Ogasawara Y., Namai T., Yoshino F., Lee M-C., Ishii K.: Sialic acid is an essential moiety of mucin as a hydroxyl radical scavenger. *FEBS Letters*, **581**: 2473-2477, 2007, 査読有
- ⑩ 吉野文彦, 小松知子, 李昌一: 抗加齢(アンチエイジング) 歯科医学の実践・口腔内科学への展開. 歯界月報, **67**: 34-40, 2007, 総説, 査読無
- ⑪ 吉野文彦, 小松知子, 李昌一: 抗加齢(アンチエイジング) 歯科医学の実際—口腔内科医学への展開—. 歯界月報, **67**, 34-40, 2007, 総説, 査読無
- ⑫ 佐々木妙江子, 小松知子, 高野知子, 笹原歩, 宮城敦, 緒方克也: ダウン症候群における「ブクブクうがい」の獲得と運動機能発達 障害者歯科 **29**(2) 140~145, 2008, 査読有
- [学会発表] (計 46 件)
- ① 杉山秀太, 高橋俊介, 小林杏, 前畑洋次郎, 吉野文彦, 高橋聡子, 吉田彩佳, 宮本千央, 塗々木和男, 李昌一: 反応性充血を用いた血管内皮機能検査の歯科臨床応用への基礎的研究. 神奈川歯科大学学会 第 43 回総会. 横須賀, 神奈川. 2008.12.6.
- ② Lee M-C., Yoshino F., Yoshida A.: Assessment of an Antioxidant Property of Kamaboko (Japanese Steamed Fish Paste) using Electron Spin Resonance (ESR) Spectroscopy. 5th World Fisheries Congress. Kanagawa, Japan. 2008.10.20-25.
- ③ 吉田彩佳, 吉野文彦, 小林杏, 前畑洋次郎, 高橋俊介, 高橋聡子, 杉山秀太, 宮本千央, 塗々木和男, 李昌一: 電子スピン共鳴 (electron spin resonance; ESR) 法による頭頸部皮膚領域における非侵襲的酸化ストレス評価. 神奈川歯科大学学会 第 127 回例会. 横須賀, 神奈川. 2008.10.9
- ④ Lee M-C.: Biomedical Application Of Electron Spin Resonance (ESR) Spectroscopy Using Blood-Brain-Barrier (BBB) Permeable Nitroxyl Spin Probe. 2nd World Conference on Magic Bullets (Ehrlich II). Nürnberg, Germany. 2008.10.3-5.
- ⑤ 小林杏, 吉野文彦, 前畑洋次郎, 高橋俊介, 塗々木和男, 李昌一: SHRSP の脳内酸化ストレスに対する静脈麻酔薬プロポフォール MCT/LCT の脳神経保護効果の検討. 第 50 回歯科基礎医学会学術大会・総会. 江東区, 東京. 2008.9.23-25.
- ⑥ Lee M-C.: Non-invasive oxidative stress measurement in the craniofacial region using ESR. 86th General Session and Exhibition of the IADR · 32nd Annual Meeting of the CADR. Toronto, Canada. 2008.7.2-5.
- ⑦ Ikeda T., Yoshino F., Hori N., Kobayashi K., Yoshida A., Saita M., Kimoto K., Toyoda M., Lee M-C.: Assessment of oxidative stress on occlusal adjustment using ESR technique. 86th General Session and Exhibition of the IADR · 32nd Annual Meeting of the CADR. Toronto, Canada. 2008.7.2-5.
- ⑧ Yoshino F., Yoshida A., Kobayashi K., Maehata Y., Lee M-C.: Novel bleaching system using by titanium dioxide with hydrogen peroxide. 86th General Session and Exhibition of the IADR · 32nd Annual Meeting of the CADR. Toronto, Canada. 2008.7.2-5.
- ⑨ Komatsu T., Maehata Y., Sasahara A., Barouch K.K., Yoshino F., Miyagi A., Ikeda M., Lee M-C.: Detection of Oxidative Stress Marker in Saliva of Down Syndrome. 86th General Session and Exhibition of the IADR · 32nd Annual Meeting of the CADR. Toronto, Canada. 2008.7.2-5.
- ⑩ Barouch K.K., Komatsu T., Maehata Y., Sasahara A., Yoshino F., Miyagi A., Ikeda M., Lee M-C.: ROS production induced by TNF- $\alpha$  in Down syndrome. 86th General Session and Exhibition of the IADR · 32nd Annual Meeting of the CADR. Toronto, Canada. 2008.7.2-5.
- ⑪ 吉田彩佳, 吉野文彦, 小林杏, 前畑洋次郎, 杉山秀太, 遠山歳三, 高橋聡子, 前谷崇志, 川村陽介, 小松知子, 岡田永三, 岡田康江, 李昌一: 電子スピン共鳴 (ESR) 法による頭頸部皮膚領域における非侵襲的酸化ストレス評価. 第 8 回日本抗加齢医学会総会. 千代田区, 東京. 2008.6.6-7.
- ⑫ 小松知子, 佐々木妙江子, 高野知子, 川邊裕美, 赤坂徹, 岡部愛子, 笹原歩, 三國文, 西野彰利, 宮城敦: ダウン症候群患児における「ぶくぶくうがい」の習得について. 平成 19 年度神奈川県地域歯科医療研修会, 横浜, 2008. 3. 2.
- ⑬ 小松知子, 笹原歩, 前畑洋次郎, 吉野文

- 彦, 久保寺友子, 井上吉登, 宮城 敦, 池田正一, 李 昌一: 唾液中の酸化ストレス マーカ ー 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OHdG) と歯周疾患との関連について. 第 8 回日本抗加齢医学会総会. 千代田区, 東京. 2008.6.6-7.
- ⑭ 杉山秀太, 吉田彩佳, 遠山歳三, 小林 杏, 川村陽介, 前谷崇志, 岡田永三, 岡田康江, 前畑洋次郎, 吉野文彦, 高橋聡子, 小松知子, 高橋俊介, 李 昌一: 反応性充血を用いた血管内皮機能検査の歯科臨床応用への基礎的検討. 第 8 回日本抗加齢医学会総会. 千代田区, 東京. 2008.6.6-7.
- ⑮ 小林 杏, 吉野文彦, 前畑洋次郎, 李 昌一: 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の脳内酸化ストレスに対するプロポフォール MCT/LCT の抗酸化評価. 第 61 回日本酸化ストレス学会学術集会. 京都市, 京都. 2008.6.19-20.
- ⑯ 李 昌一: 酸化とアンチエイジング. 第 2 回抗加齢歯科医学研究会主催指導士育成セミナー. 鶴見, 神奈川. 2008.3.30.
- ⑰ 李 昌一: 酸化ストレスの基本的知識. 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会主催受験用講習会. 千代田区, 東京. 2008.3.9
- ⑱ 杉山秀太, 高橋俊介, 塗々木和男, 高橋聡子, 吉野文彦, 前畑洋次郎, 小林 杏, 遠山歳三, 吉田彩佳, 李 昌一: II 型糖尿病自然発症モデルラットにおける歯肉局所循環調節および末梢血管抵抗性の経日的変化の解析. 第 88 回日本薬理学会年会. 横浜, 神奈川. 2008.3.17-19
- ⑲ 小林 杏, 吉野文彦, 前畑洋次郎, 高橋俊介, 塗々木和男, 吉田和希, 李 昌一: 電子スピン共鳴 (ESR) 法を用いた静脈麻酔薬 propofol MCT/LCT の抗酸化能評価. 第 88 回日本薬理学会年会. 横浜, 神奈川. 2008.3.17-19
- ⑳ 杉山秀太, 高橋俊介, 塗々木和男, 高橋聡子, 吉野文彦, 前畑洋次郎, 小林 杏, 吉田彩佳, 遠山歳三, 李 昌一: II 型糖尿病自然発症モデルラット (Goto-Kakizaki:GK) における歯肉局所循環調節および末梢血管抵抗性の経日的変化の解析. 第 33 回日本微小循環学会総会. 港区, 東京. 2008.2.21-22
- 21 李 昌一: 抗加齢(アンチエイジング)歯科医学の基礎と臨床ー口腔内科学への展開ー. 日本歯科大学校友会 学術フォーラム 2008. 千代田区, 東京. 2008.2.24.
- 22 李 昌一: 電子スピン共鳴法による機能性飲食物品の抗酸化能評価. 平成 19 年度神奈川県ものづくり技術交流会. 海老名, 神奈川. 2007.10.24~26.
- 23 Lee M-C: Biomedical Application of Electron Spin Resonance (ESR) Spectroscopy - Assessment of Antioxidant Property Of Drugs or Foods -.The 4th Joint Meeting of the Society For Free Radical Research Australasia and Japan.Kyoto, Japan.2007.12.1-5.
- 24 Takahasi M., Kobayashi K., Yoshino F., Lee M-C, Moritaka H.: Effects of *Monascus* koji on Rheolgcsl Property of Bread. The 5th International Conference on "Nutrition and Aging". Tokyo, Japan. 2007.10.31-11.1
- 25 李 昌一: チタンインプラント療法における炎症反応・創傷治癒の基礎とアンチエイジング歯科医学-チタンインプラント治療における活性酸素の役割-. 東京形成歯科研究会主催認証医申請用教育講座. 北区, 東京. 2007.11.18.
- 26 李 昌一: 電子スピン共鳴 (ESR) 技術を用いた抗酸化能評価による薬剤・食品の開発. 第 6 回国際バイオフィォーラム & EXPO. 江東区, 東京. 2007.6.20~22.
- 27 李 昌一: 電子スピン共鳴 (ESR) 法を用いた医薬品・飲食物品の抗酸化能評価 . 第 6 回国際バイオフィォーラム&国際 EXPO2007~バイオベンチャーフォーラム~,江東区, 東京.2007.6.20~22.
- 28 李 昌一: 抗酸化評価からみた食品の機能性-ESR 法による飲食物品抗酸化能評価の特性と飲食物品の格付けを実証する技術-. ifia Japan 2007. 江東区, 東京.2007.5.30~6.1.
- 29 李 昌一: 口腔からみた全身のアンチエイジング. サンスター Mouth & Body 第 2 回プレスセミナー. 港区, 東京.2007.5.29.
- 30 李 昌一: 活性酸素・フリーラジカルによる酸化ストレスと歯科医学ー抗加齢(アンチエイジング)歯科医学への展開ー. 第 5 回日本再生歯科医学会. 千代田区, 東京. 2007.9.23.
- 31 李 昌一: 抗加齢 (アンチエイジング) 医学の基礎と口腔運動?機能の役割と重要性. 第 62 回日本体力医学会大会. 秋田, 秋田. 2007.9.15.
- 32 李 昌一: 歯周病予防で若さを保つ~今日から始める歯の健康によるエイジングケア~. 第 13 回口腔保健シンポジウム. 大阪市, 大阪. 2007.7.7
- 33 T. Komatsu, E.J. Helmerhorst, E. Salih, G.D. offner, and F.G. oppenheim : , Histatin-induced Cell and Mitochondrial Property Changes in *C. albicans* Boston University Goldman School of Dental Medicine, MA, Miami USA
- 34 高野知子, 川邊裕美, 小松知子, 赤坂 徹,

- 岡部愛子, 笹原 歩, 佐々木妙江子, 宮城 敦: 退行様症状を示したダウン症候群の1例. 平成18年度神奈川県地域歯科医療研修会, 横浜, 2007. 2. 25
- 35 笹原 歩, 小松知子, 前畑洋次郎, 西野彰利, 久保寺友子, 井上吉登, 宮城 敦, 李 昌一, 池田正一: Down 症候群患者の *Polphyromomas gingivalis* の伝播における線毛遺伝子の検出. 第24回日本障害者歯科学会, 長崎, 2007. 11. 24.
- 36 小松知子, 笹原 歩, 前畑洋次郎, 西野彰利, 久保寺友子, 井上吉登, 宮城 敦, 李 昌一, 池田正一: Down 症候群患者の唾液中の酸化ストレスマーカー 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の検出. 第24回日本障害者歯科学会, 長崎, 2007. 11. 24.
- 37 高野知子, 小松知子, 横井敬子, 三國 文, 宮城 敦: ダウン症候群の加齢に伴う歯科適応の変化について. 第24回日本障害者歯科学会, 長崎, 2007. 11. 24.
- 38 道脇信恵, 寺田ハルカ, 石倉行男, 佐々木妙江子, 小松知子, 緒方克也: ダウン症候群の「ぶくぶくうがい」の実態について. 第24回日本障害者歯科学会, 長崎, 2007. 11. 25.
- 39 佐々木妙江子, 小松知子, 宮本晴美, 佐藤友美, 宮城 敦, 緒方克也: ダウン症候群患者における「ブクブクうがい」の訓練効果. 第24回日本障害者歯科学会, 長崎, 2007. 11. 25.
- 40 小松知子, 笹原 歩, 前畑 洋次郎, 西野彰利, 井上吉登, 池田正一, 宮城 敦, 李 昌一: Down 症候群患者の唾液中の酸化ストレスマーカーの検出. 神奈川歯科大学学会第42回総会, 横須賀, 2007. 12. 8.
- 41 李 昌一: Down 症候群患者の唾液中の酸化ストレスマーカーの検出. 神奈川歯科大学学会第42回総会, 横須賀, 2007. 12. 8.
- 42 高野知子, 小松知子, 横井敬子, 村上訓子, 松澤直子, 三國 文, 宮城 敦: ダウン症候群の加齢変化と歯科適応の比較検討. 神奈川歯科大学学会第42回総会, 横須賀, 2007. 12. 8.
- 43 佐々木妙江子, 小松知子, 岡部愛子, 川辺裕美, 西山和彦, 中嶋真理子, 宮城 敦, 緒方克也: ダウン症候群患者における「ブクブクうがい」の訓練効果. 神奈川歯科大学学会第42回総会, 横須賀, 2007. 12. 8.
- 44 小松知子・笹原 歩・前畑洋次郎・井上吉登・宮城 敦・李 昌一・池田正一: 唾液中の酸化ストレスマーカー 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) と歯周疾患との関連について,

第8回日本抗加齢医学会総会, 東京  
2008年6月6日・7日

- 45 宮城 敦, 小松知子, 赤坂 徹, 川邊裕美, 高野知子: 準備基礎訓練・直接的訓練・間接的訓練法の実習. 神奈川歯科大学障害者歯科摂食研究会, 横須賀市, 2007. 10. 21.
- 46 小松知子: お口の健康法. 神奈川県立精神医療センターデイケア. 横浜, 2007. 8. 21

[図書] (計1件)

- ① 吉野文彦, 吉田彩佳, 杉山秀太, 李 昌一: 歯科疾患と酸化ストレス. 338-345. 吉川敏一 監修: 酸化ストレスの医学. 診断と治療社, 東京, 2008.

[その他]

- ① Komatsu T, Sasahara A, Maehata Y, Inoue Y, Miyagi A, Lee MC-il, M Ikeda. Oxidative Stress Marker 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and periodontitis in Saliva. *Annals of Nutrition and Metabolism*; 53:63, 2008, 査読無
- ② Miyagi A, Komatsu T, Yokoi K, Takano T: Managing Phenytoin-induced gingival enlargement and periodontitis in a patient with cerebral palsy and learning disability: a case report. *British Society for Disability and Oral Health*, 7(2), 118, 2007, 査読無

ホームページ等

<http://www.kdcnet.ac.jp/college/medicine/yakuri/yakuri.htm>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

李 昌一 (Lee Masasichi)  
神奈川歯科大学・歯学部・教授  
研究者番号: 60220795

### (2) 研究分担者

小松知子 (Komatsu Tomoko)  
神奈川歯科大学・歯学部・講師  
研究者番号: 20234875

前畑洋次郎

神奈川歯科大学・歯学部・助教  
研究者番号: 80410009

### (3) 連携研究者