

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18525

研究課題名（和文）糖尿病状態における -TCPを用いた歯周組織再生療法の効果への影響

研究課題名（英文）Influence on the effectiveness of periodontal tissue regeneration therapy using tcp in diabetes

研究代表者

武田 浩平（Takeda, Kohei）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・非常勤講師

研究者番号：10868110

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、糖尿病モデル動物の高血糖や血糖コントロールが歯肉の創傷治癒の改善、歯周組織再生療法の治癒に関与していることを示した。また歯周組織再生療法の初期の治癒段階において酸化ストレスの関与を示した。この研究成果は、10度歯周炎をもつ糖尿病患者へより予知性の高い歯周組織再生療法への確立に貢献できると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病患者は歯周炎が進行しやすいことから、重度歯周炎により歯が失われるリスクが大きい。しかしながら糖尿病患者への歯周組織再生療法は学術的に確立していない部分もあり、本研究の成果により治療法が確立されることは学術的に意義があると考えられる。また歯科臨床において糖尿病患者に対する歯周炎の治療として歯周組織再生療法の有効性を示すことは社会的に意義が大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：This in vivo study suggested that hyperglycemia and blood glucose control in diabetic model are associated with the improvement of gingival wound healing and healing in periodontal regeneration therapy. This study also suggested the effect of oxidative stress in the early healing stage of periodontal regeneration therapy. These results of research may contribute to the establishment of more predictable periodontal regeneration therapy for diabetic patients with severe periodontitis.

研究分野：歯周病

キーワード：歯周病 創傷治癒 糖尿病 歯周組織再生療法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

糖尿病は歯周病のリスクファクターのひとつである。糖尿病と歯周病との双方向性の関連性が多く報告されており、臨床的に糖尿病患者では歯周組織における創傷治癒の遅延が知られている。歯周病により失われた歯槽骨の欠損に対して -TCP は骨補填材として歯周組織再生を促す効果が示されている。しかしながら、歯周組織再生療法として糖尿病患者に -TCP を応用することで組織再生に効果があるかは不明である。本研究では、糖尿病モデルラットの外科的骨欠損に -TCP を用いた歯周組織再生療法を行い、3次元骨形態計測および組織学的な評価、骨芽細胞分化マーカー発現の評価を行う。さらに、in vitro 実験にて骨芽細胞の高血糖条件下での培養を行い、高血糖が歯周組織再生時の骨形成に与える影響を解明する。本研究により、糖尿病患者における歯周組織再生治療の新たなエビデンスの構築への寄与を目指した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、糖尿病モデルラットにおける歯周組織再生療法の有効性を in vitro 実験および in vivo 実験で示し、糖尿病患者の歯周病治療における歯周組織再生療法の効果を検討することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 動物実験の実施

糖尿病モデルラットの作製

6週齢のオスラット(Slc:Wistar)を用いる。12時間の絶食後、ストレプトゾトシンの腹腔内注射を行い、72時間後の空腹時血糖値が350mg/dL以上の個体を糖尿病群とする。

空腹時血糖値、血中インスリンの測定、尿中の8OHdG、酸化ストレスのレベルを評価した。

#### <外科的骨欠損の作製>

糖尿病罹患8週後に全身麻酔下にて両側上顎第一大臼歯近心に1.0mm×1.0mm×2.0mmの骨欠損を作製し、2群に分ける。

A群：非糖尿病群(健常群)におけるエナメルマトリックスタンパク質の有無における比較群

B群：糖尿病群におけるエナメルマトリックスタンパク質の有無における比較群

両群とも片側はエナメルマトリックスタンパク質を骨欠損部に補填し、片側には骨欠損部になにも入れず、縫合閉鎖を行う。術後3日目、7日目、4週に3群とも安楽殺後に上顎サンプルを摘出する。

#### (2) 動物実験の解析

観察中にはマイクロCTにより欠損部の治癒状態を3次元画像にて観察する。外科的骨欠損作成後3日目と7日目において、骨欠損部の組織を採取する。その後、血管新生に関わるマーカーのVascular endothelial growth factor (VEGF)、酸化ストレスに関わるマーカーのsuperoxide dismutase-1 (SOD-1)や組織再生に関わるマーカーのRunt-related transcription factor 2 (Runx2), Collagen-1 (Col-1), Alkaline phosphatase (Alp)などの発現をリアルタイムPCR法にて定量する。

また連続組織切片による欠損部の組織再生量の計測をおこないセメント質や新生骨量の評価をおこなう、また酸化ストレスに関わるマーカーで免疫染色をおこなう。

#### (3) 細胞実験

Slc:Wistarラット大腿骨よりBMSCsを採取しグルコース濃度5.5mMおよび高血糖状態を想定した高グルコース条件下で培養した。またエナメルマトリックスタンパク質を加え培養し、歯周組織再生療法の条件を想定した。培養後にアリザリン染色にて石灰化を評価し、高血糖が骨芽細胞の機能に及ぼす影響を評価した。また酸化ストレスの評価としてReactive oxygen species(ROS)の定量を評価した。

### 4. 研究成果

本研究は高血糖状態が酸化ストレスを介して糖尿病ラットの歯周組織再生療法の効果へ

障害を引き起こす可能性また歯周組織再生療法により高血糖による酸化ストレスの減弱の可能性を示した初めての研究である。酸化ストレスの亢進は骨量の減少を招くが、歯周組織再生療法のひとつであるエナメルマトリックスタンパク質の応用により酸化ストレスの減弱から創傷治癒と組織再生の促進に寄与する可能性を示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 11件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Mikami Risako, Sudo Takeaki, Fukuba Shunsuke, Takeda Kohei, Matsuura Takanori, Kariya Tomoaki, Takeuchi Shunsuke, Ochiai Akane, Kawamoto Sakurako, Toyoshima Keita, Mizutani Koji, Arakawa Shinichi, Aoki Akira, Iwata Takanori	4. 巻 21
2. 論文標題 Prognostic factors affecting periodontal regenerative therapy using recombinant human fibroblast growth factor-2: A 3-year cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 271 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2022.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mikami Risako, Mizutani Koji, Matsuyama Yusuke, Gohda Tomohito, Gotoh Hiromichi, Aoyama Norio, Matsuura Takanori, Kido Daisuke, Takeda Kohei, Saito Natsumi, Fujiwara Takeo, Izumi Yuichi, Iwata Takanori	4. 巻 17
2. 論文標題 Association of type 2 diabetes with periodontitis and tooth loss in patients undergoing hemodialysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0267494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0267494	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mikami Risako, Mizutani Koji, Aoyama Norio, Matsuura Takanori, Suda Tomonari, Takeda Kohei, Saito Natsumi, Arakawa Shinichi, Izumi Yuichi, Iwata Takanori, Aida Jun	4. 巻 27
2. 論文標題 Income-related inequalities in the association of smoking with periodontitis: a cross-sectional analysis in Tokyo Metropolitan Districts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Oral Investigations	6. 最初と最後の頁 519 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00784-022-04747-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeda Kohei, Mizutani Koji, Mikami Risako, Fujino Aiko, Ito Yuri, Takeuchi Shunsuke, Saito Natsumi, Iwata Takanori	4. 巻 10
2. 論文標題 Morphological analysis of the impact of diabetes on gingival capillaries with non-invasive blood flow scope ? A preliminary study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sciences	6. 最初と最後の頁 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jds.2022.10.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizutani Koji, Buranasin Prima, Mikami Risako, Takeda Kohei, Kido Daisuke, Watanabe Kazuki, Takemura Shu, Nakagawa Keita, Kominato Hiromi, Saito Natsumi, Hattori Atsuhiko, Iwata Takanori	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of Antioxidant in Adjunct with Periodontal Therapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 1304 ~ 1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10081304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeda Kohei, Mizutani Koji, Minami Isao, Kido Daisuke, Mikami Risako, Konuma Kuniha, Saito Natsumi, Kominato Hiromi, Takemura Shu, Nakagawa Keita, Izumi Yuichi, Ogawa Yoshihiro, Iwata Takanori	4. 巻 9
2. 論文標題 Association of periodontal pocket area with type 2 diabetes and obesity: a cross-sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e002139 ~ e002139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2021-002139	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 Mikami Risako, Mizutani Koji, Shioyama Hidehiro, Matsuura Takanori, Aoyama Norio, Suda Tomonari, Kusunoki Yukako, Takeda Kohei, Izumi Yuichi, Aida Jun, Aoki Akira, Iwata Takanori	4. 巻 49
2. 論文標題 Influence of aging on periodontal regenerative therapy using enamel matrix derivative: A 3 year prospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Periodontology	6. 最初と最後の頁 123 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpe.13552	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 該当する

1. 著者名 Takeda Kohei, Mizutani Koji, Matsuura Takanori, Kido Daisuke, Mikami Risako, Buranasin Prima, Saito Natsumi, Kominato Hiromi, Takemura Shu, Nakagawa Keita, Iwata Takanori	4. 巻 -
2. 論文標題 Antioxidant effect of enamel matrix derivative for early phase of periodontal tissue regeneration in diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.21-0413	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 Kominato Hiromi, Takeda Kohei, Mizutani Koji, Mikami Risako, Kido Daisuke, Buranasin Prima, Saito Natsumi, Takemura Shu, Nakagawa Keita, Nagasawa Toshiyuki, Iwata Takanori	4. 巻 93
2. 論文標題 Metformin accelerates wound healing by Akt phosphorylation of gingival fibroblasts in insulin resistant prediabetes mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 258 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.21-0362	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 該当する

1. 著者名 Mikami Risako, Mizutani Koji, Matsuyama Yusuke, Matsuura Takanori, Kido Daisuke, Takeda Kohei, Takemura Shu, Nakagawa Keita, Mukaiyama Yuto, Suda Tomonari, Yasuda Takako, Ohta Syujiro, Takaya Norihide, Fujiwara Takeo, Izumi Yuichi, Iwata Takanori	4. 巻 56
2. 論文標題 Association between periodontal inflammation and serum lipid profile in a healthy population: A cross sectional study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 1037 ~ 1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12917	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 該当する

1. 著者名 Saito Natsumi, Mikami Risako, Mizutani Koji, Takeda Kohei, Kominato Hiromi, Kido Daisuke, Ikeda Yuichi, Buranasin Prima, Nakagawa Keita, Takemura Shu, Ueno Takeshi, Hosaka Keiichi, Hanawa Takao, Shinomura Tamayuki, Iwata Takanori	4. 巻 57
2. 論文標題 Impaired dental implant osseointegration in rat with streptozotocin induced diabetes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Periodontal Research	6. 最初と最後の頁 412 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jre.12972	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 該当する

1. 著者名 岡田 宗大、岩田 隆紀、和泉 雄一、井川 貴博、水谷 幸嗣、三神 亮、武田 浩平、須藤 毅顕、落合 茜、木内 佑実音、池田 裕一	4. 巻 64
2. 論文標題 ラバーソフト毛を有する新規電子歯ブラシのブラーク除去効果について：クロスオーバー試験	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯科保存学雑誌	6. 最初と最後の頁 339 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11471/shikahozon.64.339	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizutani Koji, Shioyama Hidehiro, Matsuura Takanori, Mikami Risako, Takeda Kohei, Izumi Yuichi, Aoki Akira, Iwata Takanori	4. 巻 -
2. 論文標題 Periodontal regenerative therapy in patients with type 2 diabetes using minimally invasive surgical technique with enamel matrix derivative under 3 year observation: A prospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Periodontology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JPER.20-0590	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 該当する

1. 著者名 Mizutani Koji, Mikami Risako, Gohda Tomohito, Gotoh Hiromichi, Aoyama Norio, Matsuura Takanori, Kido Daisuke, Takeda Kohei, Izumi Yuichi, Sasaki Yoshiyuki, Iwata Takanori	4. 巻 10
2. 論文標題 Poor oral hygiene and dental caries predict high mortality rate in hemodialysis: a 3-year cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-78724-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mikami Risako, Mizutani Koji, Gohda Tomohito, Gotoh Hiromichi, Matsuyama Yusuke, Aoyama Norio, Matsuura Takanori, Kido Daisuke, Takeda Kohei, Izumi Yuichi, Fujiwara Takeo, Iwata Takanori	4. 巻 25
2. 論文標題 Association between circulating tumor necrosis factor receptors and oral bacterium in patients receiving hemodialysis: a cross-sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 58 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01952-2	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 該当する

1. 著者名 水谷 幸嗣、須田 智也、和泉 雄一、岩田 隆紀、三上 理沙子、佐々木 好幸、高谷 典秀、太田 秀二郎、松浦 孝典、城戸 大輔、武田 浩平、向山 雄人	4. 巻 63
2. 論文標題 人間ドック受診者に対する歯周病スクリーニング方法の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本歯科保存学雑誌	6. 最初と最後の頁 245 ~ 253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11471/shikahozon.63.245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齋藤 夏実, 三上 理沙子, 水谷 幸嗣, 武田 浩平, 小湊 広美, 城戸 大輔, 池田 裕一, 中川 佳太, 竹村 修, 上野 剛史, 保坂 啓一, 埴 隆夫, 篠村 多摩之, 岩田 隆紀
2. 発表標題 糖尿病による歯科用インプラントのオッセオインテグレーションの低下
3. 学会等名 第64回春季日本歯周病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小湊 広美, 水谷 幸嗣, 武田 浩平, 城戸 大輔, 三上 理沙子, 齋藤 夏実, 竹村 修, 中川 佳太, 岩田 隆紀
2. 発表標題 高脂肪食誘発型糖尿病マウスにおける歯肉創傷治癒に対するメトホルミン投与の効果
3. 学会等名 第154回 日本歯科保存学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤野愛子, 武田浩平, 水谷幸嗣, 三上理沙子, 石角 篤, 木平成子, 竹内俊介, 伊藤裕理, 岩田隆紀
2. 発表標題 2型糖尿病が歯肉毛細血管に及ぼす影響
3. 学会等名 第63回秋季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川 聡, 土岡弘明, 白井通彦, 鬼塚 理, 工藤 求, 酒井和人, 澤辺正規, 竹内祥吾, 武田浩平, 山脇史寛, 杵淵恵那, 中島啓介
2. 発表標題 日本歯周病学会学術大会におけるハズオンセミナー"歯周組織再生療法に必要なTips"の開催と受講者の満足度調査
3. 学会等名 第63回春季日本歯周病学会学術大会
4. 発表年 2020年



〔図書〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------