

## 審査の結果の要旨

氏名 中原 豊

糖尿病 (DM) 患者において歯周病 (PD) は、第 6 の合併症と認識されている。一方、齶蝕 (いわゆる虫歯) と PD の病理発生は異なっており、両者の関連については不明な点が多く残されている。DM 性 PD 齶歯類モデルでは、ヒトに認められる重度の PD は、通常ほとんど発生しないとされている。しかし高血糖の持続のみで重度の PD が DM ラットに発症するとの報告もある。さらに齶歯類モデルにおいて DM が、齶蝕を誘発するという報告と、これを否定する報告が混在している。これまでげっ歯類 DM モデルにおける齶蝕については、その病態発生解明を目的として、歯牙および歯周組織の形態的变化を詳細に解析した研究は極めて少ない。申請者はこの点に着眼し、複数の DM 齶歯類モデルを用いて、高血糖状態を持続することにより歯牙および歯周組織に形成される炎症などの変化を病理組織学的に解析して、DM と PD ならびに DM と齶蝕の病態の関連性を明らかにした。

博士論文は、4 章から構成される。第 1 章では、自然発症 DM モデル (WBN/Kob ラット) における歯牙および歯周組織の形態学的解析が行われた。検索の結果、DM ラットでは、齶蝕および歯槽骨吸収 (ABR) の頻度やその重症度が、DM 未発症ラットと比較して、著しく高くなることが示された。さらに歯冠の齶蝕の進行に伴い、同部に生じた炎症性変化が、歯髓膿瘍が形成された根尖部を経て歯周組織に波及することが明らかにされた。この炎症病変は、ABR 病変と連続し、炎症病変の重症度は齶蝕の重症度と高く相関していた。以上の結果は、DM が WBN/Kob ラットの齶蝕を増悪し、歯根部全体に波及する歯周組織の炎症が齶蝕による二次的な根尖性歯周炎に起因している可能性を示すものである。

第 2 章では、アロキササン (AL) 投与による DM モデルの歯牙および歯周組織の形態学的解析が行われた。その結果、AL 投与後に DM を発症しなかった動物および無処置の対照動物では、齶蝕は形成されなかったのに対し、DM 発症動物では、齶蝕および ABR の発生が確認され、高血糖の持続によりこれらの病変の重症度が高くなることが確認された。組織学的に DM 動物では、臼歯の歯冠に初期の齶蝕が形成され、病変の進行にともない炎症が歯髓から根尖孔を通して、根尖部から歯根部全体に波及することが示された。以上の結果より、AL 誘発による高血糖の上昇は、急速な齶蝕と歯周炎を誘発することが実証され、歯周組織の炎症は齶蝕に起因した二次的変化であることが示された。

第 3 章では、DM における高血糖抑制による齶蝕と歯周炎の抑制効果を検証する目的で、インスリン (INS) を投与した、自然発症および AL 投与 DM ラットの歯牙および歯周組織

の形態的变化を、INS 未投与の DM ラットの病態と比較解析した。その結果、DM 自然発症動物では、齶蝕とこれに連続する歯周炎が観察され、AL 投与長期 DM 動物では両病変が明らかに重症化していた。一方、INS 投与による血糖コントロールは、齶蝕および歯周炎の病態を抑制し、INS 投与を行った DM 動物では、両病変の著明な抑制果が確認された。以上のように DM ラットにおける血糖コントロールが齶蝕および歯周炎を有意に抑制することから、DM における高血糖状態が直接的に齶蝕と二次的な歯周炎の病理発生に関与していると推測された。

第 4 章では、齶蝕抑制効果のあるフッ素 (F) を飲水投与した DM (1 型および 2 型モデル) 齶歯類モデルの歯牙および歯周組織を、F 未投与 DM 動物の同一組織と比較解析して、齶蝕の直接的な抑制による PD の発生状況を検証している。その結果、両 DM モデルともに F 投与により齶蝕が抑制されるとともに、ABR の発生頻度が有意に減少した。F 投与 DM 動物においても、完全に齶蝕を抑制できない例では、齶蝕臼歯の周囲に歯周炎が認められた。一方、F 投与により齶蝕が完全に抑制された DM 動物の正常臼歯周囲には歯周病変は認められなかった。以上の結果より DM 齶歯類では、齶蝕に関連しない PD は発生しないものと推測された。

以上の一連の研究により、齶歯類を用いた自然発症および薬物誘発 DM モデルでは高血糖の持続により、一次的に齶蝕が生じ、これに伴い ABR を伴う歯周炎が発生することが示された。これら歯周組織の炎症は、隣接する齶蝕臼歯の炎症と密接に関連し、齶蝕抑制を行った DM 齶歯類の正常臼歯周囲には、歯肉炎や歯周炎は誘発されない。これらのことから、DM 齶歯類モデルにみられる歯周病変は、齶蝕に起因する二次的病変であると結論づけている。本論文の研究結果は、DM 齶歯類モデルを用いてヒトの PD の病態に関連する研究を行う場合には、齶蝕の影響を十分考慮することが重要であることを示している。

審査員会では、実験動物施設ごとに齶歯類の口腔内細菌叢が異なると予想され、この相違が齶蝕や歯周炎の病理発生にも関与する可能性が指摘され、今後の検証課題とされた。しかしながら、本研究で示された一連の形態学的研究による成果は、DM に関連するヒトの口腔・歯科疾患の基礎研究、医薬品開発および関連する毒性・安全性試験において齶歯類モデルを使用する場合に非常に有用な基盤情報となり、学術上応用上寄与するところが少なくないと判断された。よって、本論文は博士 (獣医学) の学位請求論文として合格と認められる。