

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科抗加齢歯科医学講座 船木誠子
に対する最終試験は、主査 有坂博史教授、副査 三辺正人教授、副査 松尾雅斗准教
授により、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問をもって行われた。
その結果、合格と認めた。

主 査 有坂 博史

副 査 三辺 正人

副 査 松尾 雅斗

論 文 審 査 要 旨

Porphyromonas gingivalis infection modifies oral microcirculation and aortic vascular function in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP)

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

抗加齢歯科医学講座 船木誠子

(指 導： 高橋俊介 准教授)

主 査 有坂 博史 教授

副 査 三辺正人 教授

副 査 松尾雅斗准教授

論文審査要旨

学位論文である「*Porphyromonas gingivalis*感染による脳卒中易発症性高血圧ラット (SHRSP)の口腔内微小循環と大動脈血管機能の修飾 / *Porphyromonas gingivalis* infection modifies oral microcirculation and aortic vascular function in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP)」は、歯周病と脳卒中の動物モデルの両方の歯肉と他組織の血管内皮機能に変化が生じていることを示し、その血管機能の変化に活性酸素種(ROS)により誘発される酸化ストレスの関与を示した論文である。

近年、心血管疾患と歯周病との間に有意な関連があることが注目されている。高血圧症や糖尿病などの全身疾患のリスクファクターとして歯周病が関与していることが疫学的に証明されている。歯周疾患は、全身性疾患に大きな影響を与える一方、あらゆる全身疾患に対し歯周疾患が潜在的なリスク要因となる可能性が考えられ、全身疾患と歯周病との関連は、ペリオドンタル・メディスンの概念の基礎となっている。本論文は、高血圧および脳卒中モデルラットにおける *P. gingivalis*感染の影響を検討した。さらに摘出血管(下行大動脈)リング標本を用いて *in vitro* で等尺性収縮変化を測定した。本論文における研究目的は、歯周病と全身疾患との関連性を示すもので、今後の歯科・医学臨床への寄与が明確であり意義の高いものであると評価した。

研究の概略は、以下に示す通りである。①Wistar Kyoto ラット (WKY:コントロール) ②WKYに *Porphyromonas gingivalis*を感染させたラット(WKY + *Pg*; 歯周病モデル) ③脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP; 脳卒中モデル) ④*P. gingivalis*を感染させた SHRSP ラット (SHRSP + *Pg*; 歯周炎ならびに脳卒中モデル)の4群の歯肉の反応性充血(GRH)を、レーザードップラー血流計を用いて測定した。また血管内皮および平滑筋の機能を評価するため、口蓋歯肉粘膜にアセチルコリン(ACh)またはニトログリセリン(NTG)を粘膜適応させ、血流測定用プローブで1分間口蓋歯肉を圧迫後に解放してGRHを誘発させた。さらに、①WKY ②WKY + *Pg* ③SHRSP ④SHRSP + *Pg*ラットから摘出した下行大動脈リング標本を用いてAChとNTGによる弛緩反応を張力トランスデューサーで測定した。GRHは、基礎血流量(basal)、最大反応(peak)、最大反応が半減するまでの時間($T_{1/2}$)、血液増加総量(mass)を指標とした。その結果、 $T_{1/2}$ とmassの経日的変化率はWKYと比較してSHRSP+*Pg*で増加した。しかし、ACh適応後のWKYとSHRSPでは適応前と比較して、massが増加した。加えて、NTG適応後の $T_{1/2}$ とmassはWKY+*Pg*とSHRSP+*Pg*で適応前と比較して有意に増加した。さらに、下行大動脈リング標本のAChによる内皮依存性弛緩が、WKYラットと比較してSHRSPラットでは減少したが、SHRSP + *Pg*ラットでは減少しなかった。このSHRSPラットにおける作用は、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)の事前投与により消失した。これらの結果は、歯周病と脳卒中の動物モデルの両方の歯肉と他組織の血管内皮機能に変化が生じている可能性を示唆している。これら歯周病と脳卒中動物モデルの両方にみられる血管機能の変化に、活性酸素

種(ROS)により誘発される酸化ストレスの関与が考えられた。したがって、口腔微小循環と大動脈の血管機能の障害は、脳卒中の場合と同様に、歯周炎においても ROS と NO との相互作用で生じる可能性が示唆され、歯周病と全身疾患との関連性を示すものであり、今後の歯科・医学の発展に大いに寄与するものと考えられる。

したがって、本審査委員会は申請者が博士（臨床歯学）の学位に十分値するものと認めた。