

歯周病患者における歯肉溝滲出液中 vascular endothelial growth factor (VEGF) の SRP 治療前後の変動

所属・職 医学部・歯学部附属病院・助手

(指導教員 和泉 雄一教授)

申請者氏名 志野 久美子

【研究目的】

歯肉溝滲出液(GCF)は血清由来の組織液を主成分とし、炎症に伴い滲出液量は増加し、その構成成分にも変化が認められることから、歯周病の病態を知る一つの手段として注目されている。過去には種々のメディエーター、酵素などさまざまな物質について、研究がなされてきた。われわれは、炎症発症時におこる、血管透過性の亢進および血管新生に、重要な役割を果たす、血管内皮増殖因子 VEGF に注目した。

Vascular endothelial growth factor (VEGF)は、FGF、PDGF、TGF- β 、TNF- α 等とならび血管増殖因子のひとつであり、血管内皮細胞やマクロファージ等から産生されることが知られている。歯周炎は慢性炎症の病態を呈し、その発症および進行には局所における血管透過性および血管新生が重要な因子である。本研究の目的は、短期における、スケーリング・ルートプレーニング前後の GCF 中 VEGF 濃度の変化を比較検討することであった。

【材料および方法】

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院成人系歯科センター歯周病科に来院し、慢性歯周炎と診断されたプラークコントロール中(約 30%)の患者 10 名(男性 5 名、女性 5 名、平均年齢 53.9 歳)より、上顎前小臼歯部を 19 部位選択した。SRP 前(baseline)、SRP4 日後、1 週間後、2 週間後、1 カ月後、2 ヶ月後に GCF の採取と臨床診査を行った。

1. GCF 採取方法: Periopaper™を 30 秒ずつ歯肉溝に挿入して 1 部位あたり 3 回採取し、Periotron®8000 にて GCF 量を測定した。採取直後に 200 μ l の緩衝液に浸漬、攪拌、遠心し、測定時まで -80°C で保存した。

2. 臨床診査項目: 被験部位の probing pocket depth (PPD)、bleeding on probing (BoP)、plaque index (PII)(Silness & Loe)、gingival index (GI)(Loe)、probing attachment level (PAL)を GCF 採取後に同一の験者によって測定した。

3. GCF 中の VEGF の定量方法: Periopaper™から緩衝液(0.1M PBS+ 0.1%BSA+0.1%Triton+0.1%アジ化ナトリウム)に溶出した VEGF は sandwich ELISA 法を用いて定量した。

【結果】

Baseline では GCF 中 VEGF 総量と PPD 間には有意な正の相関が認められた($r=0.715$, $p<0.001$)。GCF 中 VEGF 総量と PAL 間には有意な相関関係が認められなかった($r=0.344$, $p<0.140$)。経時的変化では、GCF 中 VEGF 総量は Baseline 時と比較して SRP4 日後、2 週間後、1 カ月後、2 カ月後で有意に低下していた。また、VEGF 濃度は Baseline 時と比較して SRP4 日後、1 週間後で有意に低い値を示した。2 カ月後の BoP の有無で分類した結果、SRP2 週間後で GCF 中の VEGF 濃度は BoP(+)群で有意に($p<0.05$)高い値を示した。

【考察及び結論】

Baseline 時のデータより GCF 中 VEGF 総量は歯周炎の病態の重症度と相関があった。全サンプルの経時的データより、VEGF 総量、VEGF 濃度ともに PPD が減少する 2 週間よりも前の 4 日目に有意に減少することが明らかになった。これは、SRPにより、炎症原因物質が除去され、臨床兆候として炎症が消失してくる時期と一致しており、VEGF 総量および濃度が低くなるのが、直接的もしくは間接的に治癒に関与しているものと考えられる。SRP 後 2 カ月時の BOP の有無で分類した、経時的データの分析では、GCF 中 VEGF 濃度が、予後に対する指標となりうる可能性が示唆された。

(日本歯周病学会会誌47巻3号,2005年9月掲載)

様式 15

報告番号	歯論第58号		氏名	志野久美子
論文審査担当者	主査	和泉雄一		
	副査	鳥居光男	宮脇正一	大西智和

歯周病患者における歯肉溝滲出液中 vascular endothelial growth factor (VEGF) の SRP 治療前後の変動

血清由来の組織液を主成分とする歯肉溝滲出液 (GCF) は、炎症に伴い、その量は増加し、構成成分にも変化が認められることから、歯周病の病態を知る有効な手段として注目されている。過去には種々のメディエーター、酵素など様々な物質について研究がされてきた。私共は、炎症発症時におこる血管透過性の亢進および血管新生に重要な役割を果たす血管内皮増殖因子 (VEGF) に注目した。VEGF は、FGF、PDGF、TGF β 、TNF α 等とならび血管増殖因子のひとつであり、血管内皮細胞やマクロファージ等から産生されることが知られている。歯周炎は慢性炎症の病態を呈し、その発症および進行には局所における血管透過性および血管新生が重要な因子である。本研究の目的は、短期における、Scaling Root Planing (SRP) 前後の GCF 中 VEGF 濃度の変化を比較検討することであった。

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院成人系歯科センター歯周病科に来院し、慢性歯周炎と診断されたプラークコントロール中の患者 10 名 (男性 5 名、女性 5 名、平均年齢 53.9 歳) より、上顎前小臼歯部を 19 部位選択した。SRP 前 (baseline)、SRP 4 日後、1 週後、2 週後、1 か月後、2 か月後に GCF の採取と臨床診査を行った。GCF 採取方法としては、Periopaper™ を 30 秒ずつ歯肉溝に挿入して 1 部位あたり 3 回採取し、Periotron[®]8000 にて GCF 量を測定した。採取直後に 200 μ l の緩衝液に浸漬、攪拌、遠心し、測定時まで -80℃ で保存した。臨床診査項目として、被験部位の probing pocket depth (PPD)、bleeding on probing (BOP)、plaque index (PII) (Silness & Loe)、gingival index (GI) (Loe)、probing attachment level (PAL) を GCF 採取後に同一験者が測定した。GCF 中の VEGF の定量方法として、Periopaper™ から緩衝液 (0.1M PBS+0.1%BSA+0.1%Triton+0.1%アジ化ナトリウム) に溶出した VEGF を sandwich ELISA 法により定量した。

その結果、baseline では GCF 中 VEGF 総量と PPD 間には有意な正の相関 ($r=0.715$, $p < 0.001$) が認められたが、PAL 間には有意な相関 ($r=0.344$, $p < 0.140$) が認められなかった。経時的変化では、GCF 中 VEGF 総量は baseline 時と比較して SRP 4 日後、2 週後、1 か月後、2 か月後で有意に低下していた。また、VEGF 濃度は baseline 時と比較して SRP 4 日後、1 週後で有意に低い値を示した。2 か月後の BOP の有無で分類した結果、SRP 2 週後で GCF 中の VEGF 濃度は BOP (+) 群で有意 ($p < 0.05$) に高い値を示した。Baseline 時のデータより GCF 中 VEGF 総量は歯周炎の病態の重症度と相関があった。全サンプルの経時的データより、VEGF 総量、VEGF 濃度ともに PPD が減少する 2 週よりも前の 4 日目に有意に減少することが明らかになった。これは、SRP により炎症原因物質が除去され、臨床兆候として炎症が消失してくる時期と一致しており、VEGF 総量および濃度が低くなるのが直接的もしくは間接的に治癒に関与しているものと考えられる。SRP 後 2 か月時の BOP の有無で分類した経時的データの分析では、GCF 中 VEGF 濃度が予後に対する指標となりうる可能性が示唆された。

本研究は GCF 中 VEGF 量と歯周病の病態変化を明らかにしたものであり、GCF 中 VEGF 総量と歯周炎の重症度に相関があることを明らかにした。また、歯周治療後の治癒に GCF 中 VEGF 量の変化が直接的あるいは間接的に関与している可能性を示唆した。さらに、GCF 中 VEGF 濃度が 2 か月後の歯周治療結果に反映することを明らかにした。これらの結果は、GCF 中 VEGF 量を指標として歯周治療の効果判定への応用を検討するうえで、有効な基礎情報を提供している。

よって、本審査委員会は、本論文が学位論文として十分に価値あるものと判断した。

試験（学力確認）の結果の要旨および担当者

様式 16

報告番号	歯論第58号		氏名	志野 久美子
論文審査担当者	主査	和泉 雄一		
	副査	鳥居 光男	宮脇 正一	大西 智和

審査委員会は平成18年2月3日（金）、上記学位申請者に面接して、学位論文の内容について説明を求めるとともに、これと関連する事項についても試問を行った結果、いずれも満足すべき回答が得られた。

なお、第一外国語（英語）については、平成16年1月21日（水）に施行された学位取得のための第一外国語試験に合格していることが確認され（平成16年外国語試験合格第24号）、また、第二外国語試験（独語）についても独文和訳の結果から、大学院博士課程修了者と同等の学力があると判断された。

以上のことから、申請者は大学院歯学研究科博士課程修了者と同等、あるいはそれ以上の学力ならびに識見を有するものと認め、博士（歯学）の学位を与えるに十分な資格をもつものと判断した。