

# 機械的刺激による微小血管系の反応における加齢変化

## 学位論文内容の要旨

### 【緒言】

矯正力に対する歯周組織反応の加齢変化について、特に歯根膜血管の機械的刺激に対する反応が、加齢によりどのように変化するかを知ることは歯科矯正学的にきわめて重要な問題である。しかし、機械的刺激に対する歯根膜血管の反応についての経時的変化を、in vivoにおいて長期間観察することは困難であり、その報告はない。一方、Dorsal skinfold chamber法は、皮下組織などの同一部位の微小循環動態を、長期にわたって比較的安定した状態で観察できる in vivoの実験方法であり、本法の応用により機械的刺激に対する血管反応の評価が可能である。本実験では、本法を用いて若齢ハムスターと老齢ハムスターの機械的刺激に対する組織微小血管の変化を7日間にわたり比較検討することにより、微小循環系反応の加齢による変化を、特に血管径と血管透過性の変化から調べることを目的とした。

### 【材料と方法】

実験には、荷重付与装置を装着した dorsal skinfold chamber を用いた。若齢群(6週齢)、老齢群(12ヶ月齢)の雄性シリアンゴールデンハムスターをそれぞれ、荷重を付与しない対照群、実験期間を通じて持続的に荷重を付与する持続荷重付与群、および12時間周期で荷重の付与と除去を繰り返す間歇荷重付与群の3群、計6群に分け実験を行った。なお、荷重は、顕微鏡下で圧迫部位の血管がすべて閉塞した時の大きさとした。血管径は、直径 $10\mu\text{m}$ 以下の毛細血管および直径 $10\mu\text{m}$ 以上の毛細血管後細静脈の内径を、7日間同一部位を計測し、経時的変化は0日目の血管径を基準とし、変化率にて7日目までを比較検討した。血管透過性は、毛細血管後細静脈中心部の平均輝度(E1)、その血管周囲の平均輝度(E2)の比を漏出度 $E=E2/E1$ として算出し、指標とした。

### 【結果】

#### 1. 毛細血管径の経時的変化

対照群では、若齢群、老齢群ともに観察期間を通じて大きな変化はなく、有意な差も認められなかった。若齢持続荷重付与群では4日目まで漸増し、2日目以降は若齢対照群と比較して有意に大きかった。なお、5日目以降は血管透過性が著しく亢進し、直径の観察は不可能であった。若齢間歇荷重付与群では全期間を通じて増大し、2日目以降は若齢対照群と比較して有意に大きかった。老齢持続荷重付与群では1日目以降経時的に減小を続け、老齢対照群と比較して3日目以降は有意に小さかった。また、若齢持続荷重付与群と比較して2日目以降観察可能な4日目までは有意に小さかった。さらに、若齢間歇荷重付与群と比較しても、全観察期間を通じて有意に小さかった。老齢間歇荷重付与群では全期間を通じて増大し、2日目以降は老齢対照群、老齢持続荷重付与群と比較して有意に大きかった。しかし、若齢間歇荷重付与群と比べ、直径の増大の割合は約1/2程度であり、2日目以降は有意に小さかった。

#### 2. 毛細血管後細静脈径の経時的変化

対照群では、若齢群、老齢群ともに、観察開始時に比べほとんど変化しなかった。若齢持続荷重付与

群、若齡間歇荷重付与群では、全期間を通じて増大し、若齡対照群と比較して有意に大きかった。老齡持続荷重付与群、老齡間歇荷重付与群では、経時的に増大する傾向を示し、4日目以降は老齡対照群に対して有意に大きかった。

### 3. 血管透過性の経時的变化

対照群では、若齡群、老齡群ともに観察開始後からわずかに亢進し、3日目でピークとなりその後、徐々に減少した。両群には有意な差は認められなかった。若齡持続荷重付与群、若齡間歇荷重付与群は、観察期間を通じて亢進し続け、5日目以降は若齡対照群に対して有意に亢進していた。さらに、若齡持続荷重付与群は、6、7日目において若齡間歇荷重付与群に対して有意に亢進していた。老齡持続荷重付与群と老齡間歇荷重付与群で、観察期間を通じて亢進し続け、6日目以降は老齡対照群に対して有意に亢進していた。また、老齡持続荷重付与群は若齡持続荷重付与群に比して、老齡間歇荷重付与群は、若齡間歇荷重付与群に比してそれぞれ小さい傾向を認めた。また、若齡群と異なり、老齡持続荷重付与群と老齡間歇荷重付与群との間に有意差は認めなかった。

#### 【考察】

毛細血管後細静脈径の経時的变化については、すべての群で血管径の増大が認められたが、総じて老齡群では若齡群より増大の程度は小さいことが示された。加齢により、血管拡張能を有する一酸化窒素(NO)の産生が低下するという多くの報告をふまえると、このNO産生能の低下が関係しているとも考えられる。一方、毛細血管では、老齡持続荷重付与群において経時的に毛細血管径が減少するという特徴的な所見がみられた。この原因についてははっきりと言及できないが、老齡持続荷重付与群の毛細血管では毛細血管の閉塞が認められたこと、老齡間歇荷重付与群でも若齡群と比して直径の増大は半分程度であったことから、上流の血管の血流量が加齢により減少したことも一因であったと考え得る。さらに、老齡群では、間歇荷重付与群に対して、持続荷重付与群では刺激が持続的であるために、圧迫部位周囲組織の血流が持続的に遮断されているため、組織が回復する機会を失っていることも一因と考えられる。さらに、この回復力が若齡群に比較して顕著に低下しているものと推察できる。

血管透過性亢進が生じる要因の1つとしては血管新生が考えられる。本実験では、明らかな新生血管の像は認められなかったが、全般に血管透過性は老齡群で少ない傾向にあり、老齡群においては血管新生能が低下している可能性が考えられる。

矯正力による刺激という観点から考えると、老齡間歇荷重付与群において、若齡群に劣るとはいえ血管径の増大や、血管透過性の亢進を惹起したことより、老齡群では間歇荷重付与の方が、組織における血流量の減少が疑われる持続荷重付与よりも比較的若齡群に近い反応を惹起させることができたと考えられることもできる。すなわち、成人・高齢者の歯根膜に、本実験のような強い圧迫力を加える際には、力を間歇的に加えることにより血流を再還流させる方が、より好ましい反応を惹起させうるとも考えられる。従って、成人・高齢者に対する矯正力は血流を止めない程度の弱い矯正力か、もしくは間歇的な矯正力が適切であろうと考えられる。

#### 【結論】

- (1) 対照群では、若齡群、老齡群ともに微小血管の分布や、微小血管径および血管透過性に著しい経時的变化は認められなかった。
- (2) 毛細血管径は若齡群では持続荷重付与群、間歇荷重付与群ともに対照群に対して有意に増大した。また、老齡群では間歇荷重付与群は対照群に対して有意に増大したが、持続荷重付与群では、対照群に対して観察1日目より有意に減少した。
- (3) 毛細血管後細静脈径は全ての荷重付与群で増大傾向を示したが、7日目の若齡持続荷重付与群の直径変化率は、老齡持続荷重付与群と比較して有意に増大していた。

- (4) 血管透過性は若齢群、老齢群ともに、荷重付与群は対照群に対して有意に亢進した。また、いずれの荷重付与条件においても、全観察期間で老齢群より若齢群の血管透過性がより亢進している傾向が認められた。
- (5) 機械的刺激に対する数日間における微小血管系の形態的、機能的反応は若齢群と老齢群の間で異なることが明らかとなった。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 飯 田 順一郎  
副 査 教 授 吉 田 重 光  
副 査 教 授 脇 田 稔

## 学位論文題名

### 機械的刺激による微小血管系の反応における加齢変化

審査は全審査担当者と申請者が一同に会して口頭試問の形式によって行われた。

まず論文の概要の説明を求めるとともに適宜解説を求め、次いでその内容および関連分野について試問した。

申請者から、まず以下のような説明がなされた。

本研究は機械的刺激に対する微小循環系の反応における加齢による変化を、特に血管径と血管透過性の数日間における変化について調べることを目的とした。

実験には、荷重付与装置を装着した dorsal skinfold chamber を用いた。若齢群(6週齢)、老齢群(12ヶ月齢)の雄性シリアンゴールデンハムスターをそれぞれ、荷重を付与しない対照群、実験期間を通じて持続的に荷重を付与する持続荷重付与群、および12時間周期で荷重の付与と除去を繰り返す間歇荷重付与群の3群、計6群に分け実験を行った。なお、荷重は、顕微鏡下で圧迫部位の血管がすべて閉塞した時の大きさとした。

以下の結果が得られた。

- (1) 対照群では、若齢群、老齢群ともに微小血管の分布や、微小血管径および血管透過性に著しい経時的変化は認められなかった。
- (2) 毛細血管径は若齢群では持続荷重付与群、間歇荷重付与群ともに対照群に対して有意に増大した。また、老齢群では間歇荷重付与群は対照群に対して有意に増大したが、持続荷重付与群では、対照群に対して観察1日目より有意に減小した。
- (3) 毛細血管後細静脈径は全ての荷重付与群で増大傾向を示したが、7日目の若齢持続荷重付与群の直径変化率は、老齢持続荷重付与群と比較して有意に増大していた。
- (4) 血管透過性は若齢群、老齢群ともに、荷重付与群は対照群に対して有意に亢進した。また、いずれの荷重付与条件においても、全観察期間で老齢群より若齢群の血管透過性がより亢進している傾向が認められた。

毛細血管後細静脈径の経時的変化については、すべての群で血管径の増大が認められたが、総じて老齢群では若齢群より増大の程度は小さいことが示された。加齢により、血管拡張能を有する一酸化窒素(NO)の産生が低下するという多くの報告をふまえると、このNO産生能の低下が関係しているとも考えられる。一方、毛細血管では、老齢持続荷重付与群において経時的に毛細血管径が減少するという特徴的な所見がみられた。この原因につ

いてはっきりと言及できないが、老齡持続荷重付与群の毛細血管では毛細血管の閉塞が認められたこと、老齡間歇荷重付与群でも若齡群と比して直径の増大は半分程度であったことから、上流の血管の血流量が加齢により減少したことも一因であったと考え得る。さらに、刺激が持続的に加わる場合には、老齡群における圧迫部位周囲組織の回復力は若齡群に比較して低下しているものと推察できる。

一方、血管透過性亢進が生じる要因の1つとしては血管新生が考えられる。本実験では、明らかな新生血管の像は認められなかったが、全般に血管透過性は老齡群で少ない傾向にあり、老齡群においては血管新生能が低下している可能性が考えられる。

矯正力による刺激という観点から考えると、老齡間歇荷重付与群において、若齡群に劣るとはいえ血管径の増大や、血管透過性の亢進を惹起したことより、老齡群では間歇荷重付与の方が、組織における血流量の減少が疑われる持続荷重付与よりも比較的若齡群に近い反応を惹起させることができたと考えることもできる。すなわち、成人・高齢者に対する矯正力は血流を止めない程度の弱い矯正力か、もしくは間歇的な矯正力が適切であろうと考えられる。

以上の論述に引き続き以下の項目を中心に口頭試問を行った。

1. 実験手技、特に加圧方法について
2. 実験期間の設定について
3. 血管透過性の観察方法について
4. 褥瘡の発生機序との関連
5. 今後の研究の展開

これらの試問に対して申請者は明快な回答、説明を行った。

本研究は矯正治療における適切な矯正力を解明するという命題のなかで、歯周組織の反応性における加齢変化に着目し、中でも微小血管の形態変化を7日間にわたり観察したものである。得られた結果から、成人、高齢者における矯正治療において矯正力を賦与する際に強い矯正力で血流を停止させると、若齡者よりも歯根膜において変性組織が拡大しやすい可能性が示されており、成人、高齢者においてはより弱い矯正力か、間歇的な矯正力が適切であることが示唆されている。

本研究から得られた結果は、今後の矯正治療の発展のために重要な情報を与えたものと高く評価できる。更に、試問の内容から、学位申請者は、本研究に直接関係する事項のみならず、関連分野に幅広い学識を有していると認められた。また研究の将来展望に関しても、本研究を基にして今後益々発展して行く可能性が高いものと評価された。よって審査担当者全員は、申請者は博士（歯学）の学位を授与される資格を有するものと認めた。