

糖尿病“う蝕”モデルの確立 – モデル動物研究の落とし穴

尾崎 清和

摂南大学薬学部病理学研究室

歯周病と“う蝕”は、ヒトの歯科領域における 2 大疾患であり、歯の消失原因の 90%を占める。前者が歯周組織の炎症で、後者が歯の炎症という発症部位の違いのみならず、2 つの疾患は異なる病原性細菌の感染であり、病理発生は全く異なる。近年、糖尿病と歯周病ならびに糖尿病と“う蝕”の関連性に関して、多くの臨床研究が報告されている。歯周病が糖尿病合併症の 1 つであるというエビデンスは集積され始めているが、糖尿病患者における“う蝕”解析研究では、その関連性に相反する報告があり、両者の因果関係は不明である。そのため、糖尿病と歯周病ならびに糖尿病と“う蝕”の関連性を検索するための病態モデルの開発が求められる。現在、歯周病モデル動物では、歯周病誘発処置である歯肉への結紮糸装着や歯周病原性細菌の歯肉への接種による方法が確立されている。一方、歯周病誘発処置なしに歯周病が発生するという糖尿病モデル動物の報告も存在する。しかしながら、これらの研究では、“う蝕”の解析は行われていない。そこで、我々は歯周病誘発処置を行わない糖尿病モデルを用いて、歯周病ならびに“う蝕”の発生状況と両者の因果関係を解析した。

まず、薬物（Alloxan）誘発性 1 型糖尿病ラット、自然発症 2 型糖尿病モデル（db/db マウス）および自然発症糖尿病モデル（WBN/kob ラット）を長期間飼育して、歯周および歯牙病変を解析した。その結果、いずれのモデルも“う蝕”および歯周炎症を発症し、病変は対照の非糖尿病動物と比較し著しく増悪した。加えて、“う蝕”歯の周囲の歯周病変は正常歯の周囲と比較すると、明らかに重度であった。以上から、糖尿病モデル動物では“う蝕”および歯周病変が併発している可能性が高いことが明らかとなった。

次に、“う蝕”ならびに歯周病変の発生・進行に糖尿病が直接的に関与すること証明するために、糖尿病モデル動物へのインスリン投与で両病変の発生が抑制されるか否かを調べた。その結果、血糖値のコントロールは糖尿病動物の“う蝕”と歯周病変の発生を抑制することが明らかとなり、糖尿病が“う蝕”と歯周病変の発生に直接的に関与することが示された。

上記の実験結果から、糖尿病モデル動物において“う蝕”と同時に発生する歯周病変は“う蝕”の進行と強い関連性があることが示唆されたが、“う蝕”とは全く関連のない歯周病が糖尿によって直接誘発されているかどうかは依然として不明であった。そこで、1 型および 2 型糖尿病モデルに対し、フッ素投与による“う蝕”抑制を行い、糖尿病性の歯周病が発生しているかどうかを調べた。その結果、う蝕を抑制した糖尿病モデルでは“歯周病”は認められず、糖尿病動物に発症する歯周病変は“歯周病”ではなく、“う蝕”によって誘発された病変であることが明らかとなった。

我々の研究により、糖尿病モデル動物では高血糖により“う蝕”が発生することが明らかとなった。また、当該モデルで見られる歯周病変は“う蝕”に起因する病変であり、糖尿病性の“歯周病”ではないことが示された。本研究を通して、病態モデルの病理発生機序を明確にすることの重要性と、発生機序の明確でないモデルでは誤った解釈をする危険性が高いことを再認識することになった。