

| | |
|-----------|---|
| Title | 疲労と歯周炎の関係性 : 疲労の測定にChalder Fatigue Scale とヒトヘルペスウイルス6 型を用いて |
| Author(s) | 植原, 治; 齊藤, 正人; 古市, 保志; 川上, 智史; 尾立, 達治; 倉重, 圭史; 高井, 理衣; 松岡, 紘史; 永易, 裕樹; 安彦, 善裕; 千葉, 逸朗 |
| Journal | 日本口腔検査学会雑誌, 6(1): 15-22 |
| URL | http://hdl.handle.net/10130/3303 |
| Right | |

原著

疲労と歯周炎の関係性

—疲労の測定に Chalder Fatigue Scale とヒトヘルペスウイルス6型を用いて—

植原 治^{1)*}、齊藤正人²⁾、古市保志³⁾、川上智史⁴⁾、尾立達治⁴⁾、倉重圭史²⁾、高井理衣⁵⁾、
松岡紘史¹⁾、永易裕樹⁶⁾、安彦善裕⁵⁾、千葉逸朗¹⁾

1) 北海道医療大学 歯学部 口腔構造・機能発育学系 保健衛生学分野

2) 北海道医療大学 歯学部 口腔構造・機能発育学系 小児歯科学分野

3) 北海道医療大学 歯学部 口腔機能修復・再建学系 歯周歯内治療学分野

4) 北海道医療大学 歯学部 口腔機能修復・再建学系 高度先進保存学分野

5) 北海道医療大学 歯学部 生体機能・病態学系 臨床口腔病理学分野

6) 北海道医療大学 歯学部 生体機能・病態学系 顎顔面口腔外科学分野

抄 録

これまで、歯周炎と種々の基礎疾患との因果関係について多数の研究がなされているが、疲労と歯周炎に関する報告は少ない。疲労の原因は多様であり、その程度を測定、数値化することは困難であるが、米国疾病予防管理センター（CDC）が疲労の検査において、Chalder Fatigue Scale（CFS）を用いて評価することを推奨している。近年、ヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）と慢性疲労症候群との関連が示唆され、唾液中のHHV-6を疲労のバイオマーカーとして、疲労評価を行った報告がある。本研究では、疲労が歯周炎に与える影響を解明する目的で、CFSとHHV-6による疲労の程度と歯周炎の臨床パラメータおよび歯周病関連細菌数の関係性について検討した。

歯周炎治療後のメンテナンス中の患者において、疲労の程度と唾液中の歯周病関連細菌数とに統計学的な有意差が認められた。

以上の結果より、歯周病関連細菌の影響による口腔内環境の増悪を防ぐためには、疲労の程度を把握することが重要であることが示唆された。

キーワード：Periodontal pathogen, Chronic fatigue, Human herpes virus type 6, Chalder Fatigue Scale

受付：2013年12月26日 受理：2014年1月16日

緒 言

これまで、歯周炎と肺炎、心疾患、糖尿病、高血圧など種々の基礎疾患や歯周炎と低体重児出生、早産の関連について多くの研究がなされている¹⁾⁵⁾。しかし、疲労のような可逆の状態と歯周炎に関する報告は少ない。大きな基礎疾患がなく、同種の歯周病関連細菌に感染していても、歯周炎の進行には個体

差があり、疲労を含むいくつかの間接的な原因が歯周炎の進行を促進させ治癒を阻害している。これには疲労により心身に加えられる過剰なストレスで白血球中の顆粒球が活性化し、歯肉や歯槽骨などの歯周組織破壊が亢進するとの報告がそのメカニズムとして考えられる⁶⁾。また、疲労が蓄積した歯周炎患者は治癒しにくく、再発しやすいことは臨床上周知

*：〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757

TEL 0133-23-2551 FAX 0133-23-2551

e-mail: osamu@hoku-iryo-u.ac.jp

表 1 菌株および培養条件

| Microorganisms | Media | Condition |
|---|--|------------------|
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC 29522 | Hemin, Menadione, BHI Broth Agar, Blood (for plate) | 37 °C *Anaerobic |
| <i>P. gingivalis</i> ATCC 33277 | Hemin, Menadione, BHI Broth Agar, Blood (for plate) | 37 °C *Anaerobic |
| <i>P. intermedia</i> ATCC 25611 | Hemin, Menadione, BHI Broth Agar, Blood (for plate) | 37 °C *Anaerobic |
| <i>T. forsythia</i> ATCC 43037 | Hemin, Menadione, BHI Broth Agar, Blood (for plate) | 37 °C *Anaerobic |
| <i>T. denticola</i> ATCC 35405 | Hemin, Menadione, BHI Broth Agar, Blood (for plate) | 37 °C *Anaerobic |
| <i>F. nucleatum</i> JCM 6328 | Hemin, Menadione, BHI Broth Agar, Blood (for plate) | 37 °C *Anaerobic |

* 80 N₂, 10% H₂, 10% CO₂

表 2 プライマーおよびプローブ

| | Sequence |
|---------------------------------|---|
| Universal | F5' - TCCTACGGGAGGCAGCAGT -3' R5' - GGACTACCAGGTATCTAATCCTGTT -3' P5' - FAM - CGCGCCGAGGCCTTTACGCCAGTTATT - TAMRA -3' |
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> | F5' - TAGCATGCCAAMTTGACGTTAAAT -3' R5' - GATTTACACCTCACTTAAAGGTCC -3' P5' - FAM - CGCGCCGAGGCCTTTACGCCAGTTATT - TAMRA -3' |
| <i>P. gingivalis</i> | F5' - GCGCTCAACGTTTCAGCCT -3' R5' - CACGAATTCGCGCTGCC -3' P5' - FAM - CGCGCCGAGGGCAGTTTCAACGGC - TAMRA -3' |
| <i>P. intermedia</i> | F5' - TCCACCGATGAATCTTTGGTC -3' R5' - ATCCAACCTCCCTCCACTC -3' P5' - FAM - CGTCAGATGCCATATGTGGACAACATCG - TAMRA -3' |
| <i>T. forsythia</i> | F5' - AGCGATGGTAGCAATACCTGTC -3' R5' - TTCGCCGGTTATCCCTC -3' P5' - FAM - TGAGTAACGCGTATGTAACCTGCCCGC - TAMRA -3' |
| <i>T. denticola</i> | F5' - CCGAATGTGCTCATTTACATAAAGGT -3' R5' - GATACCATCGTTGCCTTGGT -3' P5' - FAM - ATGGGCCCGCTCCATTAGC - TAMRA -3' |
| <i>F. nucleatum</i> | F5' - CGCAGAAGGTGAAAGTCTGTAT -3' R5' - TGGTCTCACTGATTACACAGA -3' P5' - FAM - ACTTTGCTCCAATAACATGGAACACGAG - TAMRA -3' |

* F: Forward primer, R: Reverse primer, P: TaqMan probe

されているが、その原因については徐々に解明されつつある⁷⁾。疲労の原因は多様であり、その程度を測定することは困難であるため、米国疾病予防管理センターが疲労の検査において推奨している Chalder Fatigue Scale (CFS) の質問票を用いて主観的な疲労の状態の数値化がなされている⁸⁾。

近年、慢性疲労症候群とヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) の関連が示唆され、唾液中の HHV-6 をマーカーとする疲労評価に関する報告もされている⁹⁾¹⁰⁾。HHV-6 は、8 種のヒトヘルペスウイルス属の 1 つで、DNA をゲノムとして持ち、免疫および中枢神経系の細胞に感染する¹¹⁾。HHV-6 による感染で陽性を示す

人は、世界人口の 95% を超えることが明らかにされている¹²⁾。初感染後、HHV-6 は、血液および他の体内組織の細胞核内に潜伏感染し、突発性発疹の原因となる¹³⁾。また、小児期での再活性化は熱性痙攣の原因となり、成人期における再活性化は、単球増加症候群、自己免疫疾患、神経系疾患、AIDS および慢性疲労症候群と関連性があると報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

本研究では、疲労が歯周炎に与える影響を明らかにする目的で、CFS と HHV-6 で得られた疲労の程度と、歯周炎の臨床パラメーターおよび歯周病関連細菌の関係性について検討した。

表3 Chalder Fatigue Scale (主観的評価)

| 質問項目 (Chalder T et al., J Psychosomatic Res, 1993 を改変) | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|---------|-----------|---------|------------|
| ①疲れに関して問題がありますか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ②もっと休養が必要ですか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ③眠気またはだるさを感じますか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ④何かを始めるのが困難ですか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ⑤問題なく何かを始めても、それを続けているうちに体が弱っていきますか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ⑥行動力にかけていますか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ⑦以前より筋力が衰えていますか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ⑧身体が弱っていると感じますか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ⑨集中するのに苦労しますか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ⑩物事を明確に考えるのが大変ですか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ⑪話しているときに言い間違いをしますか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ⑫的確な言葉を探すのに以前より苦労しますか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |
| ⑬記憶力はどうか? | いつもより良い | いつもと変わらない | いつもより悪い | いつもより非常に悪い |
| ⑭以前は関心があったことに興味を失ってしまいましたか? | ない | あまりない | いつもより多い | 非常に多い |

材料および方法

1. 倫理的配慮

本研究は北海道医療大学個体差医療科学センター倫理委員会の承認後に実施した。対象者へは研究内容および結果の公表、匿名性と秘密の保持、参加による負担が生じないように配慮すること、不参加による不利益がないことについて文章と口頭で説明し、自由意志に基づいて、文書による同意を得た。

2. 対象

同意の得られた、北海道医療大学病院および開業歯科医院に通院する専門医（日本歯周病学会、日本歯科保存学会）による歯周治療が終了しメンテナンス中（SPTを含む）で、非喫煙者、他の基礎疾患がなく、3カ月以上抗菌薬や抗ウイルス薬の服用がない患者45名（男性16名、女性29名、平均年齢54.82 ± 9.77歳）を対象とした。

3. 唾液と歯肉溝滲出液の採取

機械的歯面清掃を行ってから1か月以上経過後、起床時に唾液の採取を行った。ガムベース1gを5分間咀嚼し、唾液を遠沈管に採取した。歯肉溝滲出液は、簡易防湿後、ペーパーポイント（#45）を歯周ポケットに1分間挿入保持し、吸収・採取した。採取した唾液およびペーパーポイントは、DNA抽出時まで-20℃フリーザーで保管した。

4. 歯周病関連細菌の測定

唾液中の歯周病関連細菌の測定は、Kuboniwaら

の方法で検量線を用いたReal-time PCR（TaqMan法、Applied Biosystems 7500）を行った¹⁶⁾。検量線設定のため、歯周病関連細菌である *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*、*Porphyromonas gingivalis*、*Prevotella intermedia*、*Tannerella forsythia*、*Treponema denticola* および *Fusobacterium nucleatum* をそれぞれ嫌気培養（80% N₂、10% H₂、10% CO₂）して用いた（表1）。培養後、各細菌から DNeasy® Blood & Tissue Kit（QIAGEN）を用いてDNAの抽出を行った。抽出したDNAを10² - 10⁷ cells/mlの菌数のDNA量に10倍希釈し検量線用の標準サンプルとした。Real-time PCRに用いたプライマー、プローブは別に示す（表2）。

5. 疲労の評価

1) Chalder Fatigue Scale (主観的評価)

米国疾病予防管理センター（CDC）が慢性疲労症候群など疲労の診療において推奨しているChalder Fatigue Scale法（CFS）を用い、合計スコア（0～42）で疲労程度を評価した（表3）。

2) HHV-6量 (客観的評価)

唾液中および歯肉溝浸出液のHHV-6をバイオマーカーとした。唾液およびペーパーポイントからQIAamp® DNA Blood Mini Kit（QIAGEN）を用いてDNA抽出を行った。HHV-6量は、Real Time PCR Primer/Positive Control Kit HHV6（MBI）およびReal Time PCR FRET Probe Kit HHV6（MBI）を用いてReal-time PCR（TaqMan法、Applied Biosystems 7500）にて定量した。

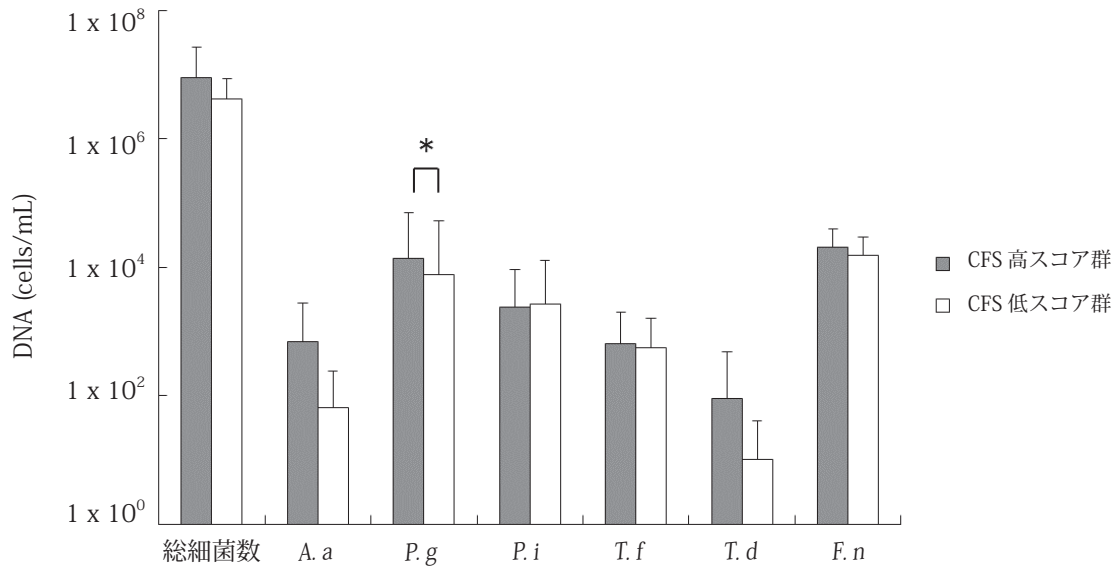


図1 唾液中歯周病関連細菌との比較 (CFS)
CFS 高スコア群と低スコア群間の *P. gingivalis* の菌数の差に統計学的有意差が認められた ($P < 0.05$)。

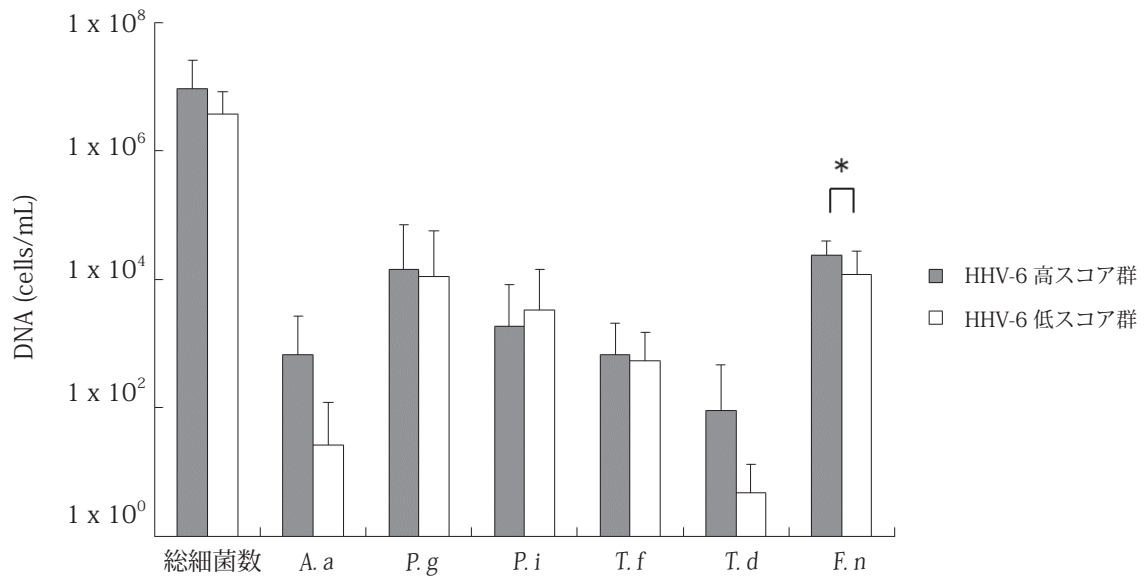


図2 唾液中歯周病関連細菌との比較 (HHV-6)
HHV-6 高検出群と低検出群間の *F. nucleatum* の菌数の差に統計学的有意差が認められた ($P < 0.05$)。

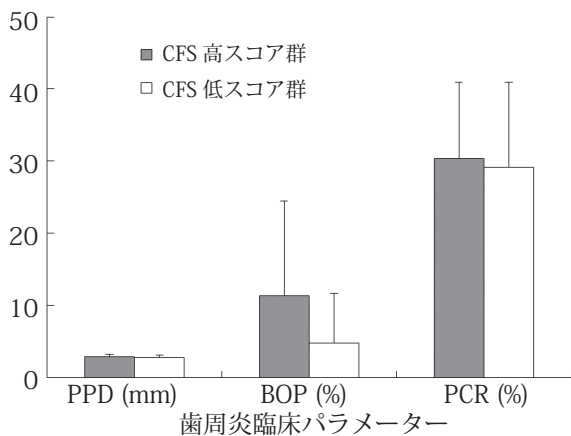


図3 歯周炎臨床パラメーターとの比較 (CFS)
CFS 高スコア群と低スコア群間の歯周炎臨床パラメーターに統計学的有意差は認められなかった ($P < 0.05$)。

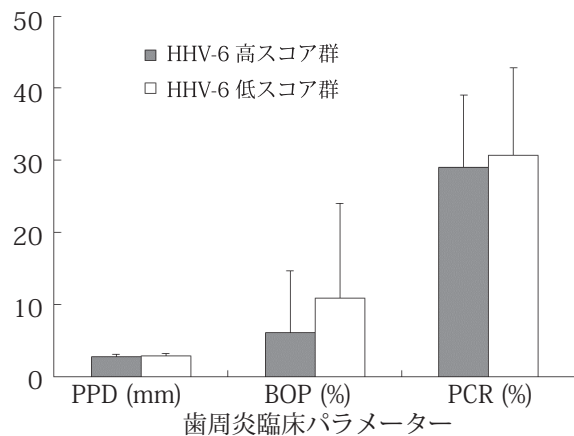


図4 歯周炎臨床パラメーターとの比較 (HHV-6)
HHV-6 高検出群と低検出群間の歯周炎臨床パラメーターに統計学的有意差は認められなかった ($P < 0.05$)。

6. 歯周炎臨床パラメーター

臨床パラメーターとして、歯周ポケットの深さ（6点法、Probing Pocket Depth；PPD）、プロービング時の出血の有無（Bleeding on Probing；BOP）、O'Learyのプラークコントロールレコード（Plaque Control Record；PCR）を使用した。

7. 統計分析

統計分析は、統計ソフト IBM SPSS Statistics 21.0J (IBM) を用いて分析した。CFS の中央値にて CFS 高スコア群と CFS 低スコア群に、HHV-6 の中央値にて HHV-6 高検出群と HHV-6 低検出群に、PPD の中央値にて PPD 高値と PPD 低値に分類した。Mann-Whitney の U 検定を行い、有意水準 $P < 0.05$ を有意差ありとした。CFS と HHV-6 の相関性を Pearson の相関係数で分析した。

結果

1. 歯周病関連細菌との関係性

1) CFS での評価

CFS 高スコア群と低スコア群間の *P. gingivalis* の菌数の差に統計学的有意差が認められた ($P < 0.05$ 、図 1)。

2) HHV-6 での評価

HHV-6 高検出群と低検出群間の *F. nucleatum* の菌数の差に統計学的有意差が認められた ($P < 0.05$ 、図 2)。

2. 歯周炎臨床パラメーターとの関係性

1) CFS での評価

CFS 高スコア群と低スコア群間の歯周炎臨床パラメーターに統計学的有意差は認められなかった(図 3)。

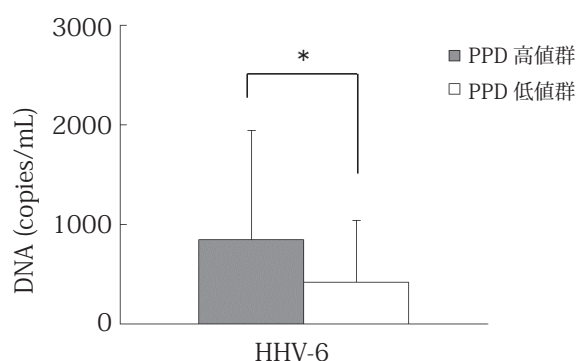


図 5 唾液中 HHV-6 量との比較 (PPD)
PPD 高値群と PPD 低値群間の HHV-6 数の差に統計学的有意差が認められた ($P < 0.05$)

2) HHV-6 での評価

HHV-6 高検出群と低検出群間の歯周炎臨床パラメーターに統計学的有意差は認められなかった (図 4)。

3. HHV-6 と歯周ポケットとの関係性

PPD 高値群と低値群間の HHV-6 量に統計学的有意差が認められた ($P < 0.05$ 、図 5)。

4. 歯肉溝滲出液中の HHV-6

歯肉溝滲出液の HHV-6 は各パラメーターと統計学的な有意差や相関は認められなかった。しかし、採取したペーパーポイントの約 90% から検出され、歯肉溝滲出液にも HHV-6 が存在することが明らかになった (120.5 ± 86.8 copies)。

5. CFS と HHV-6 との関係性

主観的な評価である CFS のスコアと客観的な評価である HHV-6 量には有意な相関は認められなかった(図 6)。

考察

1. 歯周病関連細菌および臨床パラメーターと疲労の関係性について

臨床パラメーターでは、CFS や HHV-6 のスコアによる有意な変化は認められないものの、歯周病関連細菌には有意な変化が認められたことから、メインテナンス中の患者においても疲労の状態によって歯周病関連細菌の変化が起きていると考えられる。このことは歯科治療では直接的な原因である歯周病関連細菌をブラッシング、スケーリングやルートプレーニングでコントロールするとともに、現代社会では多くの人々が疲労やストレスを抱えており、患者固有の間接的な原因を診断し、それらを除去することの重要性を示唆している。これまでに疲労による交感神経系の緊張が顆粒球の過剰反応や活性酸素の放出により歯周組織の破壊を引き起こすとされているが、CFS や HHV-6 を用いた疲労の評価と歯周病関連細菌との関係性については報告がない。また、疲労によって生活習慣（食生活、睡眠など）の乱れが発生し、それが間接的に口腔自己管理に影響を与える可能性もある。これらのことから、歯周病関連細菌による口腔内環境の増悪を防ぐために、疲労を把握することが重要であると推察された。

疲労のメカニズムについては、近年研究が進んで

いるが、解明には至っておらず、いくつかの仮説がある¹⁷⁾。仮説のひとつに「サイトカイン説」がある。悪性腫瘍の末期に起こる悪液質によって全身倦怠感が生じるが、この悪液質の原因物質は、腫瘍壊死因子 (TNF) であることが報告されている¹⁸⁾。また、インフルエンザなどのウイルス感染後の発熱、全身倦怠感や筋肉・関節痛は、TNF、インターフェロンおよびインターロイキンなどのサイトカインが惹起すると考えられている¹⁹⁾。動物の強制水泳モデルを用いた実験においても、免疫抑制サイトカインの TGF- β 3 が上昇する²⁰⁾。この TGF- β 3 は、ストレス状況下で起こる免疫力低下などの現象とも合致する¹⁷⁾。

歯周病関連細菌である *P. gingivalis* などのグラム陰性細菌には、細胞壁外膜に Lipopolysaccharide (LPS) が存在し、ヒトの細胞に作用すると、多彩な反応がみられる²¹⁾²²⁾。LPS は歯肉線維芽細胞やマクロファージにおける TNF- α 、IL-1 などの炎症性サイトカインの発現を強く誘導する²³⁾。これらのことから、歯周炎もサイトカインのレベルを上昇させる疾患のひとつであり、感染性の疲労の原因になり得ると考えられる。

2. HHV-6 を用いた疲労の評価法について

HHV-6 は、体内に潜伏感染しており、頻繁に再活

性化が起こり、唾液中に放出されている。HHV-6 の再活性化は、慢性疲労症候群、肝炎、脳炎などの疾患やこれらとの合併症に関連している²⁴⁾。近藤らは、ストレスの継続による中期的な疲労の影響を検討するため、唾液中に放出される性質がある HHV-6、ヒトヘルペスウイルス 7 型 (HHV-7)、エプスタイン・バール・ウイルス (EBV) およびヒトサイトメガロウイルス (HCMV) の 4 種のヘルペスウイルスを定量した。HHV-6 において就労中は 88% の人でウイルス再活性化が見られるのに対し、休息後では再活性化率は 24% と顕著な減少、ウイルス量も減少した。これらの結果から、HHV-6 は仕事のストレスによる疲労刺激で再活性化する性質を持つと考えられ、唾液 HHV-6 レベルは、疲労の指標として有用であると報告している²⁵⁾。そのため、疲労の評価に HHV-6 を用いた。本実験で、歯肉溝滲出液にも HHV-6 が存在することが明らかになった。唾液中の HHV-6 による疲労の評価法は、歯周ポケットから唾液中に漏出する歯肉溝滲出液中のマクロファージに潜伏感染している HHV-6 も含まれていると考えられる。よって、歯周ポケットの深さや歯肉溝滲出液の量で HHV-6 量に変化する可能性が推察された。このことから、疲労の状態を把握するために唾液中の HHV-6 をバイオマーカーとして用いるには、歯周炎の有無を考慮す

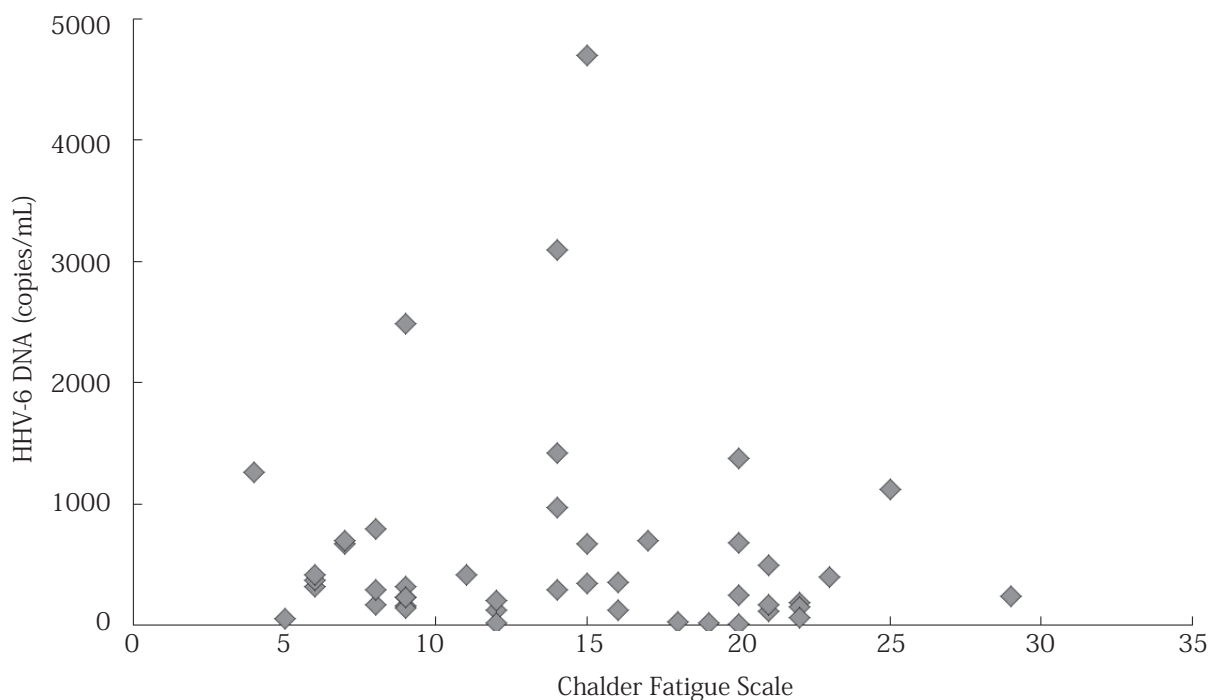


図 6 CFS と唾液中 HHV-6 との相関性
主観的な評価である CFS のスコアと客観的な評価である唾液中 HHV-6 量には相関は認められなかった。

る必要があると思われる。

3. 歯周炎とヘルペスウイルス属との関連について

疲労により、ヘルペスウイルス科に属するウイルスである単純ヘルペスウイルス (HSV) 1 型、2 型水痘帯状疱疹ウイルス、EBV、HCMV および HHV-7 などの HHV-6 以外のウイルスの再活性化や回帰発症も起こる²⁶⁾。

歯周炎とヘルペスウイルス属との関連は、重度の歯周炎患者の歯肉縁下では、HSV-1、HSV-2、EBV、HCMV と歯周病原性細菌 *Porphyromonas gingivalis*、*Prevotella intermedia*、*Tannerella forsythia*、*Campylobacter rectus*、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* が共存していることが明らかにされている²⁷⁾。近年、HHV-6 と口腔疾患との関連においても、根尖性歯周炎の病巣や歯周ポケットから検出が報告されはじめている²⁸⁾。一方、成人性慢性歯周炎患者の歯周ポケットの HHV-6、HHV-7、HHV-8 の検出では HHV-7 が最も多く、HHV-6 や HHV-8 の検出は少ないため、HHV-7 が歯周炎に関与している可能性があるとの報告もある²⁹⁾。歯周炎の病因として細菌の感染のみならず、ヘルペスウイルスの感染がどのような役割をしているかを解明する必要があると考えられる。

結 論

本研究により、疲労によって歯周病関連細菌を増加させている可能性が示唆され、歯周病関連細菌の影響による口腔内環境の増悪を防ぐためには、疲労の程度を把握することが重要であると考えられた。また、HHV-6 は、PPD 値が高値であると唾液中に多く、歯肉溝滲出液中にも存在していることが明らかとなった。

謝 辞

ご協力いただいた北海道医療大学病院および医療法人社団参歯会植原歯科（茨城県つくば市）の日本歯周病学会歯周病専門医、日本歯科保存学会歯科保存治療専門医および関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

参考文献

1) de Melo Neto JP, Melo MS, dos Santos-Pereira SA, Martinez EF, Okajima LS, Saba-Chujfi E: Periodontal infections and community-acquired pneumonia: a case-control study, Eur

J Clin Microbiol Infect Dis, 32: 27-32, 2013

- 2) Flores MF, Montenegro MM, Furtado MV, Polanczyk CA, Rösing CK, Haas AN: Periodontal Status Affects C-Reactive Protein and Lipids in Stable Heart Disease Patients From a Tertiary Care Cardiovascular Clinic, J Periodontol, [Epub ahead of print] 2013
- 3) Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG: Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis, Diabetes Care, 33:421-427, 2010
- 4) Pralhad S, Thomas B, Kushtagi P: Periodontal disease and pregnancy hypertension: a clinical correlation, J Periodontol, 84: 1118-1125, 2013
- 5) Vergnes JN, Sixou M: Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis, Am J Obstet Gynecol, 196:135, 2007
- 6) 小西昭彦: ストレスと歯周病 歯周組織破壊のメカニズム、歯界展望、114: 97-104, 2009
- 7) Dumitrescu AL, Toma C, Lascu V: Associations among sleep disturbance, vitality, fatigue and oral health, Oral Health Prev Dent, 8: 323-330, 2010
- 8) Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, Wallace EP: Development of a fatigue scale, J Psychosom Res, 37: 147-153, 1993
- 9) Kondo K, Sashihara J, Shimada K, Takemoto M, Amo K, Miyagawa H, Yamanishi K: Recognition of a novel stage of beta herpesvirus latency in human herpesvirus 6, J Virol, 77: 2258-2264, 2003
- 10) Kondo K: Chronic fatigue syndrome and herpesvirus reactivation, Nihon Rinsho, 65: 1043-1048, 2007
- 11) Lusso P: Human herpesvirus 6 (HHV-6), Antiviral Res, 31: 1-21, 1996
- 12) Braun DK, Dominguez G, Pellett PE: Human herpesvirus 6, Clin Microbiol Rev, 10: 521-567, 1997
- 13) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum, Lancet, 1: 1065-1067, 1988
- 14) Kondo K, Nagafuji H, Hata A, Tomomori C, Yamanishi K: Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions, J Infect Dis, 167: 1197-1200, 1993
- 15) Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB, Roman MM, Friedman J, Zabriskie JB, Peterson DL, Pearson GR, Whitman JE: Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients, J Clin Virol, 16: 179-191, 2000
- 16) Kuboniwa M, Amano A, Kimura KR, Sekine S, Kato S, Yamamoto Y, Okahashi N, Iida T, Shizukuishi S: Quantitative detection of periodontal pathogens using real-time polymerase chain reaction with TaqMan probes,

- Oral Microbiol Immunol, 19: 168-176, 2004
- 17) 渡辺恭良 (著分担)：疲労のメカニズム—これまでの仮説と現在の仮説、渡辺恭良編集、最新・疲労の科学—日本発：抗疲労・抗過労への提言、10-16、医歯薬出版、東京、2010
 - 18) Beutler B, Cerami A: Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin, *Nature*, 320: 584-588, 1986
 - 19) Ichinohe T, Yamazaki T, Koshihara T, Yanagi Y: Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110: 17963-17968, 2013
 - 20) Inoue K, Yamazaki H, Manabe Y, Fukuda C, Hanai K, Fushiki T: Transforming growth factor-beta activated during exercise in brain depresses spontaneous motor activity of animals, *Relevance To central fatigue*, *Brain Res*, 846: 145-153, 1999
 - 21) Wara-aswapati N, Chayasadam A, Surarit R, Pitiphat W, Boch JA, Nagasawa T, Ishikawa I, Izumi Y: Induction of toll-like receptor expression by *Porphyromonas gingivalis*, *J Periodontol*, 84: 1010-1018, 2013
 - 22) Nebel D, Arvidsson J, Lillqvist J, Holm A, Nilsson BO: Differential effects of LPS from *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* on IL-6 production in human periodontal ligament cells, *Acta Odontol Scand*, 71: 892-898, 2013
 - 23) Wang PL, Ohura K: *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide signaling in gingival fibroblasts-CD14 and Toll-like receptors, *Crit Rev Oral Biol Med*, 13: 132-142, 2002
 - 24) Cohrs RJ, Gilden DH: Human herpesvirus latency, *Brain Pathol*, 11: 465-474, 2001
 - 25) Kondo K, Human herpesvirus latency and fatigue, *Uirusu* 55: 9-17, 2005
 - 26) Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases, Yao K, Crawford JR, Komaroff AL, Ablashi DV, Jacobson S: *J Med Virol*, 82: 1669-1678, 2010
 - 27) Saygun I, Kubar A, Ozdemir A, Yapar M, Slots J: Herpesviral-bacterial interrelationships in aggressive periodontitis, *J Periodontol Res*, 39: 207-212, 2004
 - 28) Hernádi K, Csoma E, Adám B, Szalmás A, Gyöngyösi E, Veress G, Ildikó-Márton, Kónya J: Association of human herpesvirus 6 subtypes with symptomatic apical periodontitis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112: 401-406, 2011
 - 29) Cassai E, Galvan M, Trombelli L, Rotola A: HHV-6, HHV-7, HHV-8 in gingival biopsies from chronic adult periodontitis patients, A case-control study, *J Clin Periodontol*, 30: 184-191, 2003