

新潟歯学会学会抄録

令和2年度 第53回新潟歯学会総会
ならびに第1回例会

日時 令和2年7月4日(土) 午前9時30分～
午後1時50分
場所 新潟医療人育成センター ホール

【一般講演】

1 エナメル形成における NF- κ B の機能解析

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野
²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔解剖学分野
³新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科矯正学分野
⁴新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

○山田 茜^{1,2}, 川崎真依子², 川崎勝盛², 工藤武久^{2,3},
目黒史也^{2,4}, 高木律男¹, 大峯 淳²

【緒言】

低汗型外胚葉異形成症は、毛髪、歯といった器官の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。歯では歯数、咬頭、エナメル質の異常などが報告されている。リガンドである EDA、そのレセプターである EDAR などが原因遺伝子として同定されている。それらは NF- κ B を活性化することで、外胚葉器官の形成を制御していると考えられているが、不明な点も多い。特に、エナメル形成は、EDA/EDAR の欠損マウスがエナメル異常を示さず、それらの過剰マウスも前歯のエナメルのみが欠損するだけで、エナメル形成における NF- κ B の役割は全く明らかでない。そこで我々は、過剰な NF- κ B 経路によるエナメル形成への影響から、エナメル形成における NF- κ B 経路の機能解析を試みた。

【方法】

口腔胎生上皮において NF- κ B 古典的経路が過剰発現するマウス (K5-Ikk β)、NF- κ B 非古典的経路が過剰発現するマウス (K5-Ikk α)、を作成し、エナメル形成への影響を検索した。

【結果】

K5-Ikk α マウスにエナメルの異常は観察されなかった。K5-Ikk β マウスは、生後6ヶ月頃から、正常マウスに比べ著しい臼歯の咬耗が観察された。マイクロCTなどによる解析から、エナメル質の石灰化不全が原因であ

ることが確認されたが、エナメル芽細胞に著しい形態変化は認められなかった。エナメル質の厚さやエナメル小柱の走行パターンは、エナメル蛋白質が分泌される分泌期に決定されるが、K5-Ikk β マウス臼歯のエナメル質の厚さやエナメル小柱の走行に著しい異常は観察されなかった。分泌期に分泌されたエナメル蛋白質は、その後、エナメル芽細胞が分泌する KLK4 などの蛋白分解酵素により脱却され、石灰化が進行する。K5-Ikk β マウスのエナメル芽細胞に KLK4 発現の著しい上昇、分泌されたタンパク中の KLK4 の基質であるアメロジェニンの早期の脱却が認められた。

【考察】

NF- κ B 古典的経路の過剰は、エナメル蛋白質の早期の脱却を促すことで、エナメル質の石灰化不全を引き起こしたと考えられる。NF- κ B 経路は、成熟期のエナメル形成における酵素発現に関与する可能性が示唆された。

2 Occlusal evaluation using Modified Huddart and Bodenham scoring system following two-stage palatoplasty with Hotz plate: The comparison between three different timing of hard palate closure surgery

¹Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

²Division of Orthodontics, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

³Department of Dentistry and Oral Surgery, Nagaoka Red Cross Hospital

⁴Division of Oral Science for Health Promotion, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

○ Andrea Rei Salazar¹, Yasumitsu Kodama¹,
Ryutaro Yuki¹, Rei Ominato¹, Takahiro Nagai¹,
Momoko Watanabe¹, Akane Yamada¹,
Ryota Kobayashi¹, Kaya Ichikawa²,
Jun Nihara², Akihiko Iida³,
Kazuhiro Ono⁴, Isao Saito² and Ritsuo Takagi¹

【Objective】

Our department has used the two-stage palatoplasty with Hotz plate as the treatment protocol for patients with cleft lip and plate to improve its speech. Since 1983, the revision of the surgical protocol was done twice. At first Widmaier technique was changed to modified Furlow method for soft palate repair in 1996.

The second was slightly changing the timing of the vomer flap surgery from 5 ½ to 4 years of age in 2010. The influence of twice revision to improve speech on maxillary growth is not elucidated yet. The aim of this study is to compare the dental arch relationship outcome of the three surgical protocols.

【Materials and Method】

This study is composed of 96 subjects, whose dental arch relationship outcomes were evaluated using modified Huddart and Bodenham scoring system. Two orthodontists made the evaluation twice in different occasions where inter- and intra-examiner agreement was determined and T-test was used for statistical analysis.

【Results and Discussion】

Upon computing for weighted kappa intra- (0.887, 0.848) and inter- (0.817, 0.855) examiner reliability, both results were very good. The occlusal relationship of each tooth was analyzed by percentage which showed that the posterior teeth had a bigger chance of acquiring a normal occlusion. The T-test showed that there is no significant difference in the segmental scores between the three groups after each transition in the surgical protocol.

【Conclusion】

In conclusion, the present results suggest that good dental arch relationship was consistently observed for the three groups.

3 Germ-free マウスにおける歯周病原細菌群および口腔共生細菌群経口投与による全身への影響の解析

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔保健学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

○山崎恭子^{1,2}, 佐藤圭祐², 都野隆博^{1,2}, 山崎和久¹

【目的】

我々は SPF 環境下で歯周炎モデルマウスを用いて、嚥下された *Porphyromonas. gingivalis* が腸内細菌叢を変動させ、腸管透過性が亢進するとともに全身性の炎症とインスリン抵抗性が誘導されることを明らかにした。また Germ-free 環境において *P. gingivalis* の単菌投与は全身性の炎症を惹起しないことを明らかにし、歯周病原細菌と腸内細菌叢の関係が全身疾患に影響することを報告した。そこで複雑な細菌叢を持つ口腔内環境の全身への影響を調べるため、複数菌を混合して経口投与し口腔細菌叢の変化が全身へ与える影響を調べることにした。

【材料と方法】

Germ-free 環境において 5 週齢 C57BL/6 マウスに歯周病原細菌群 (*P. gingivalis*, *Fusobacterium. nucleatum*, *Filifactor. alocis*) あるいは口腔共生菌群 (*Actinomyces. naeslundii*, *Streptococcus. mitis*, *Veillonella. rogosae*) を週 2 回 5 週間経口投与した。顎骨吸収量、血清エンドトキシンレベル、肝臓への細菌の流入及び、肝臓・小腸における遺伝子発現の解析を行い、さらに糞便中 16SrRNA 遺伝子の qPCR 解析により腸管への細菌の定着を解析した。

【結果と考察】

顎骨吸収量および血清エンドトキシンレベルに有意差は認められなかった。しかし歯周病原細菌群において肝臓で糖新生・脂肪合成に関与する遺伝子の上昇が認められ、この変化に ER ストレスが関与していることが示唆された。また小腸では炎症関連遺伝子の有意な上昇が認められた。さらに糞便中 16SrRNA 遺伝子の解析より口腔共生菌群は歯周病原細菌群と比較して腸管に定着しやすいことが明らかとなったが、肝臓では投与した細菌群のうち *F. nucleatum* 遺伝子のみが検出された。以上より、Germ-free 環境において経口投与した歯周病原細菌群が小腸における炎症や肝臓における糖・脂質代謝異常を惹起することが示され、唾液中の細菌群が腸管を介して全身状態に影響することが示唆された。

会員外共同研究者：Benso Sulijaya (インドネシア大学), 眞島いづみ (奥羽大学), 河村好章 (愛知学院大学)

4 コメ由来ペプチドのアミノ酸置換体による歯周病原細菌のバイオフィーム阻害作用の解析

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔保健学分野

³新潟大学大学院医歯学総合研究科 微生物感染症学分野

⁴新潟大学大学院医歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター

○松岸 葵^{1,2}, 野中由香莉¹, 竹内麻衣¹, 原 実生^{1,4}, 土門久哲³, 寺尾 豊³, 山崎和久², 多部田康一¹

【目的】

コメ由来ペプチド Amy I-1-18 は浮遊状態の *Porphyromonas gingivalis* に抗菌活性を示す。本研究では、Amy I-1-18 および同ペプチドのアミノ酸置換体が歯周病原細菌のバイオフィームに及ぼす影響について解析した。

【材料と方法】

P. gingivalis FDC381 株および *Fusobacterium nucleatum* ATCC25586 株 (各 108 CFU/ml) の培養液に、Amy I-1-18 およびその 12 番目のグリシンをアルギニンに置

換したペプチド G12R を添加し、バイオフィーム形成阻害作用および成熟バイオフィームに対する除去作用をクリスタルバイオレット染色にて解析した。続いて、各ペプチドの最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MBC) を測定した。また、propidium iodide 染色を用いて、各ペプチドによる細胞膜傷害性を調べた。

【結果と考察】

両ペプチドは *P. gingivalis* および *F. nucleatum* のバイオフィーム形成を阻害した。また、Amy I-1-18 と比較して G12R は、両菌株に対し、より低濃度でバイオフィーム形成を阻害した。一方、いずれのペプチドも成熟バイオフィームに対して除去作用を示さなかった。MIC および MBC はいずれも、Amy I-1-18 と比較して G12R において低く、G12R は *P. gingivalis* および *F. nucleatum* に対し殺菌的作用を示すことが明らかとなった。さらに、G12R 投与群では propidium iodide による染色像が観察され、膜透過性の亢進が示唆された。

【結論】

Amy I-1-18 および G12R ペプチドは、歯周病原細菌のバイオフィーム形成を阻害した。アミノ酸置換体である G12R は歯周病原細菌に対する細胞膜傷害能の強化により、強い殺菌作用を示すことが明らかとなった。

5 関節リウマチ患者の歯周炎症表面積と生物学的製剤治療反応性との関連

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

²新潟大学医歯学総合病院 歯科総合診療部

○山下 萌¹, 小林哲夫^{1,2}, 金子千尋¹, 多部田康一¹

【目的】

炎症性サイトカインを阻害する生物学的製剤治療により関節リウマチ (RA) は改善する。その治療反応性は、リウマトイド因子 (RF), 抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体), C 反応性蛋白 (CRP) の血清濃度や歯周炎の有無に影響される。近年、歯周炎症表面積を定量評価する PISA 値が注目されている。そこで本研究では、RA 患者を対象に PISA 値が生物学的製剤治療反応性と関連するかを検討した。

【材料と方法】

新潟県立リウマチセンターにてインフォームドコンセントが得られた RA 患者 54 名を対象に生物学的製剤投与前 (ベースライン) と 6 カ月後に以下の検査を行い、比較した。1) RA 検査: 活動性指標 (CDAI), 2) 歯周検査: プラークコントロールレコード (PCR), 歯肉炎症指数 (GI), プロービング時出血 (BOP), プロービング深さ (PD), 臨床的アタッチメントレベル (CAL), PISA 値, 3) 血清検査: RF, 抗 CCP 抗体, CRP 血清濃度。

【結果と考察】

全対象者のベースライン PISA 値の中央値を基準に高値群・低値群各 27 名に分類したところ、ベースライン RA・血清検査値に群間差はなかったものの、PISA 高値群では低値群と比べて治療後の CDAI 改善量は有意に少なかった。また、単変量・多変量解析の結果、ベースライン PISA 値は CDAI 変化量と有意な正の関連を認めた。以上から、RA 患者の PISA 値は生物学的製剤治療反応性と関連することが示唆された。

会員外共同研究者: 石川 肇博士, 村澤 章博士, 伊藤 聡博士 (新潟県立リウマチセンター)

6 小児における口腔周囲筋のトレーニングの効果に及ぼす因子

新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児歯科学分野

○野上有紀子, 齊藤一誠, 岩瀬陽子, 中村由紀, 早崎治明

【目的】

小児期では、口腔の形態的な成長とともに口腔機能も発達していくが、口腔機能の発達の遅れや悪習癖を含む誤った口腔機能の習得は、歯列・咬合異常として顎顔面領域へ不調和をもたらす。小児の口腔機能については「ハビリテーション」の概念が重要であるが、小児における口腔周囲筋のトレーニングの効果に関する報告はほとんどない。そこで本研究では、口腔周囲筋のトレーニングによる口唇閉鎖力の変化およびトレーニングの効果に影響する因子について検討した。

【対象および方法】

対象は、小児歯科を専門とする歯科医院 26 施設にて定期管理を受けている 3-12 歳、平均 7.3 (標準偏差 2.0) 歳の小児 154 名 (男児 74 名, 女児 80 名) とし、年齢群 (3-6 歳, 7-9 歳, 10-12 歳) に分けて比較した。口腔周囲筋のトレーニング器具を用いたトレーニングを家庭にて 3 か月間実施した。口唇閉鎖力は、開始時、期間中月一回、終了時の計 4 回測定し、各時点の測定値の比較を行った。さらに口腔習癖の有無や咬合状態におけるトレーニングの効果の違いについて検討した。重篤な咬合異常、顎顔面領域の疾患を有する者は除外した。

【結果および考察】

トレーニング開始時と各時点の口唇閉鎖力の比較では、いずれの年齢群も経時的に口唇閉鎖力が増加した。また、いずれの年齢群も開始時から 1 か月目までの変化量が最も増加し、その後減弱した。1 か月毎の口唇閉鎖力の変化量の比較では、3-6 歳ではトレーニング期間を通して、7-9 歳ではトレーニング期間前半、10-12 歳では後半で有意に増加した。口腔習癖と不正咬合の有無に

よる口唇閉鎖トレーニング前後の変化量を比較したところ、「舌癖」「反対咬合」「開咬」があると有意に変化量が減弱した。一方、「口唇閉鎖不全」「過蓋咬合」「叢生」「上顎前突」の有無間では有意差は認められなかった。以上より、「舌癖」「反対咬合」「開咬」では口腔習癖の除去や咬合の改善とともに並行してトレーニングを行い、「口唇閉鎖不全」「過蓋咬合」「叢生」「上顎前突」では、トレーニングを先行して実施した場合にも効果が得られる可能性が高いことが考えられた。

7 Nested PCR法を用いた口腔ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) の網羅的検出

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔学分野

○永田量子, 大墨竜也, 竹中彰治, 野村由一郎

【目的】

胃がんの原因である *Helicobacter pylori* (ピロリ菌) は、胃だけでなく口腔からも検出される。*H. pylori* は、口腔では休眠状態にあるため、培養法では検出できない。これまで、口腔 *H. pylori* の検出には、PCR法、抗原抗体反応や、酵素活性測定法等が応用されてきたが、その検出率はばらつきがあり、口腔における *H. pylori* の検出割合は明らかでない。本研究では、Nested PCR法を用いて、口腔バイオフィーム等からの *H. pylori* の検出を試みた。

【材料及び方法】

2018年1月から2020年4月までに新潟大学医歯学総合病院に来院し、本研究の趣旨を説明し同意を得た24-91歳の男女88名(平均52歳)を対象とし、唾液、舌苔およびデンタルバイオフィームを採取した(承認番号2017-0150)。各試料からDNAを抽出後、230bpを標的遺伝子としてNested PCRを行った。増幅産物の有無は、アガロースゲル電気泳動により確認した。参考菌株として *H. pylori* IID 3023株を使用し、増幅産物のDNAシーケンシングを行った。さらに、本Nested PCR法の検出限界は、段階希釈した *H. pylori* 懸濁液の増幅産物より解析した。得られた結果は、ピアソンのカイ二乗もしくはフィッシャーの直接確率検定を行い、統計学的有意水準を5%とした。

【結果と考察】

DNAシーケンシングの結果、Nested PCRで増幅した遺伝子は、参考菌株の遺伝子と100%の同一性があり、その陽性率は36%(32/88)であった。年齢別では、高齢者(65-91歳)、中高年者(35-64歳)、若年者(24-34歳)で各々39, 48, 21%であったが有意差はなかった($p > 0.05$)。胃に *H. pylori* 罹患歴がある人の陽性率は高かったが(80%, $p < 0.05$)、未検査者の27%からも *H.*

pylori が検出された。採取部位別では、下顎前歯(22%)、上顎前歯(16%)が高く、口腔 *H. pylori* の生存は環境依存的であると考えられた。100万菌体細胞中に1菌体の *H. pylori* が存在すれば、本Nested PCR法により検出可能であった。

【結論】

本研究で用いたNested PCR法は、口腔ピロリ菌を高感度に検出可能であった。口腔がピロリ菌の再感染のリザーバーとして機能することが示唆された。

8 メタライズによるジルコニア新規表面処理法の検討

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体歯科補綴学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 予防歯科学分野

³新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体組織再生工学分野

○木村龍弥¹, 青柳裕仁¹, 高昇将², 金谷貢³, 魚島勝美¹

【背景と目的】

近年、ジルコニア製補綴物の装着の際にはサンドブラスト処理が推奨されているが、辺縁のチッピングやクラックの懸念が指摘されている。そこで我々はサンドブラスト処理を回避するため、工業界で用いられているセラミック表面への金属膜化処理(メタライズ)に注目し、接着性プライマーを介しての接着力の向上を試みた。本研究の目的は、ジルコニア表面処理方法としてメタライズの応用の可能性について検討である。

【材料および方法】

部分安定化ジルコニアディスク(PSZ)とステンレス円柱(SUS304)をダイヤモンドディスク(粒度15 μ m)にて流水下で最終研磨後、アセトン中で3分間超音波洗浄した。洗浄後、表面処理条件により以下の4群、(A)未処理のもの(Control)、(B)PSZにType・金合金を1050 $^{\circ}$ C・5分間大気中で加熱しコーティングしたもの、(C)PSZに金をスパッタ後、800 $^{\circ}$ C・15分間大気中で加熱し、冷却後Vプライマーを塗布したもの、(D)PSZにチタンをスパッタし800 $^{\circ}$ C・15分間大気中で加熱したもの、に分類した。PSZとSUS304との接着にはスーパーボンドC&Bを用いた。これらの試験片を37 \pm 1 $^{\circ}$ C水中に24 \pm 1時間浸漬した後、万能試験機(試験条件:クロスヘッドスピード1.0mm/min)で圧縮剪断接着試験をした。EPMAにて破断面観察、元素分析および線分析をした。得られたデータに対し一元配置分散分析後、Tukey's testで解析した($\alpha < 0.05$)。

【結果および考察】

剪断接着強さは、それぞれ(A)12.8 \pm 2.8(B)34.1 \pm 2.8(C)11.6 \pm 2.8(D)21.5 \pm 2.4MPaであった。(B)および(D)は(A)、(C)に対して有意差が認められ

たが、他群間では有意差は認められなかった。破断面観察および元素分析より (C) では Au コーティング層の剥離が認められた。また線分析より、メタライズ層と PSZ の界面で酸素の拡散が確認され、このことがメタライズ層の形成に寄与していると考えられた。以上より、Type・合金と Ti でジルコニア表面へのメタライズ応用の可能性が示唆された。

9 早期舌癌の術前 DOI 計測における CT, MRI, 口腔内 US の比較

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面放射線学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野

³新潟大学医歯学総合病院 歯科病理検査室

○高村真貴¹, 小林太一¹, 新國 農¹, 勝良剛詞¹, 山崎 学², 丸山 智³, 田沼順一^{2,3}, 林 孝文¹

【目的】

2017年に国際対がん連合 (UICC) 第8版および米国がん合同委員会 (AJCC) 第8版の TNM 分類において、T 分類に腫瘍の表面的な広がりに加え深達度 (Depth of invasion: DOI) の概念が加わった。DOI は病理組織学的に腫瘍に隣接する正常粘膜部基底膜を結んだ仮想平面から腫瘍の最深部までの垂直距離と定義され、厚みとは異なるとされている。しかし、画像診断上の DOI の計測手法は未策定である。本研究の目的は T1 または T2 の舌癌の術前 DOI 計測における各種画像検査の有効性について検討することである。

【対象・方法】

新潟大学医歯学総合病院にて歯科放射線専門医の確認のもとで口腔内超音波診断 (US), CT, MR により舌原発巣の画像検査が施行され、外科療法が行われて病理組織学的に扁平上皮癌が確定した症例のうち、UICC および AJCC 第8版で T1 または T2 に分類される症例 48 例を対象とした。T3, T4 に分類される症例および術前化学療法、術前放射線療法の行われた症例、各画像検査前に生検が行われた症例は除外した。術前の DOI 計測は、粘膜上皮層を規定できる口腔内 US においては、正常粘膜部基底膜を結んだ仮想線から腫瘍の浸潤先端までの距離とした。CT, MR では、腫瘍と正常粘膜の境界部を結んだ仮想線から腫瘍の浸潤先端までとした。病理組織学的 DOI を基準として、口腔内 US, CT, MR での DOI の比較検討を Bland-Altman 分析により行った。

【結果】

病理組織学的 DOI は最小 0mm, 最大 10mm, 平均値 3.2mm であった。Bland-Altman 分析にて、病理組織学的 DOI と比較し口腔内 US での DOI は平均 0.2mm の過大評価がみられたが、CT, MR では平均 2~3mm の

過大評価がみられた。CT, MR を比較すると、MR での DOI と病理組織学的 DOI の差および 95% 一致限界は CT より小さかった。MR の造影後 T1 強調画像と T2 強調画像を比較すると、T2 強調画像の方が病変を過大評価していた。

【結論】

病理組織学的 DOI を基準として比較する限り、早期舌癌の術前 DOI 計測では、口腔内 US が CT, MR より正確である。CT, MR は平均 2~3mm の過大評価があることに注意すべきである。

10 異なる二段階口蓋形成手術法を施行した片側性唇顎口蓋裂患児の 5-Year-Olds' Index による咬合評価

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科矯正学分野

³あさひとう矯正&こども歯科クリニック

⁴長岡赤十字病院 歯科口腔外科

⁵新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔保健学分野

○結城龍太郎¹, 児玉泰光¹, Andrea Rei Salazar¹, 大湊 麗¹, 永井孝宏¹, 渡部桃子¹, 山田 茜¹, 小林亮太¹, 市川佳弥², 丹原 惇², 朝日藤寿一³, 飯田明彦⁴, 小野和宏⁵, 齋藤 功², 高木律男¹

【目的】

新潟大学顎顔面口腔外科では、1983年より Hotz 床併用二段階口蓋形成手術法を施行している。顎発育の維持と言語成績の向上を目的に過去に2回の手術プロトコルの変更を行ってきた。変更内容は1996年に軟口蓋形成術式を Perko 法 (Widemaier 変法) から Furlow 変法に、2010年に硬口蓋閉鎖の術期を5歳半から4歳とした。今回、異なる3つの手術プロトコルで治療を行ってきた片側性唇顎口蓋裂患児について、5-Year-Olds' Index を用いた咬合評価を行った。本研究の目的は、3つの手術プロトコルの違いが上下顎の咬合関係に与える影響を比較・検討することである。

【対象・方法】

対象は合併奇形や非完全裂を除外した片側性唇顎口蓋裂患者で、1983~1995年に軟口蓋形成術を1歳半に Perko 法で、硬口蓋閉鎖術を5歳半で施行した患者群と1996~2009年に軟口蓋形成術を1歳半に Furlow 変法で、硬口蓋閉鎖術を5歳半で施行した患者群および2010~2017年に軟口蓋形成術 Furlow 変法で、硬口蓋閉鎖術を4歳で施行した患者群の計97例とした。なお、硬口蓋閉鎖術はいずれも鋤骨弁法であった。評価者は外部評価者を含む矯正科医2名と口腔外科医2名、計4名構成した。評価は5-Year-Olds' Index に倣い、5段階のスコアリングで2度行った。評価結果の統計処理には t

検定を用いた。

【結果・考察】

評価者内一致度と評価者間一致度は、重み付きカッパ検定で共に良好であった。各群の平均スコアは P + 5 歳半群 2.65, F + 5 歳半群 2.77, F + 4 歳群 2.80 であり、3 群間に有意な差はなかった ($p < 0.05$)。最小限の矯正治療で咬合改善が見込まれるとされるスコア 1+2 の割合 (%) は、P + 5 歳半群 39.17%, F + 5 歳半群 39.04%, F + 4 歳群 47.0% で、将来的に顎矯正手術が必要と予想されるスコア 5 はいずれの群にも認めなかった。

【結論】

言語成績の向上のために術式と術期の変更を行ったが、3 群間の乳歯列期の咬合関係に与える影響は少ないことが示唆された。他施設との比較でも、比較的良好な顎発育となっていることが確認された。

11 画像解析による口腔ケラチノサイトの細胞増殖能の非侵襲的評価

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体組織再生工学分野

³新潟大学 研究推進機構超域学術院

⁴新潟大学医歯学総合病院 小児歯科・障がい者歯科

⁵新潟大学大学院医歯学総合研究科 組織再建口腔外科学分野

○千川絵美^{1,2}, 佐藤大祐³, 鈴木絢子⁴, 羽賀健太^{2,5}, 多部田康一¹, 泉 健次²

【目的】

私たちはこれまで、主要な画像解析法の一つである Optical Flow (OF) アルゴリズムを駆使して、ヒト初代培養口腔ケラチノサイトの細胞運動能が細胞増殖能と相関関係があることを報告した。そのプロトコルでは、ランダムに選んだコロニーのタイムラプス撮影を 24 時間行って細胞増殖能評価を行っていたが、将来的に再生医療の現場で実用化するには撮影時間の短縮やプロトコルの簡素化が必要である。今回私たちは、これまで臨床に用いることが多かった継代 1 代目 (p1) の口腔ケラチノサイトを対象に、細胞運動能 / 増殖能の相関性を解析し、これからの再生医療に求められる細胞の非侵襲的評価法として利用可能かどうかを検討した。

【方法】

インフォームドコンセントの得られた患者 39 名から採取した口腔粘膜から単離し、ヒト臨床応用プロトコルに準じて培養した p1 細胞が 35mm 培養皿内で 50% コンフルエントに達した後、タイムラプス撮影を 8 分間隔で 4 時間行った。OF アルゴリズムを用い、ランダムに選択した撮影範囲全体を対象として平均運動速度

(MMS) を算出し、細胞運動能指標とした。また、細胞増殖能指標としては細胞倍加時間 (PDT) (日) を用いた。

【結果と考察】

口腔ケラチノサイトの p1 細胞 (N=39) の MMS と PDT を散布図にプロットしたところ、MMS が大きい細胞の PDT は小さい傾向を示した。エクセルを用いて MMS と PDT の相関関係を分析した結果、右下がりの近似直線が得られた。($r=-0.624$, $p=0.0000257$) このことから、細胞運動能と細胞増殖能の間には、正のやや強い相関関係が有意に認められた。非侵襲的な細胞評価方法は、再生医療における細胞の品質評価方法として注目されている。その実用化を見据え、これまでの私たちの方法より撮影時間の短縮とプロトコルの簡素化を行ったところ、口腔ケラチノサイトの p1 細胞でも細胞運動能と細胞増殖能の相関が有意に認められた。

【結論】

OF アルゴリズムは、細胞増殖能を定量的かつ非侵襲的に予測できる評価法となり得ることが示唆された。

12 抗 *Porphyromonas gingivalis* IgG 血清抗体価と肝機能マーカー値および肥満との関連性—佐渡コホートにおける横断研究—

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔保健学分野

³新潟大学医歯学総合病院 歯科総合診療部

○高見澤圭¹, 杉田典子¹, 葎原明弘², 小林哲夫^{1,3}, 吉江弘正¹, 多部田康一¹

【目的】

歯周炎と肝機能低下との関連性が報告されている。主要な歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* (P. g.) に対する血清 IgG 抗体価は、歯周炎の有無、重症度、P. g. 菌数の増減と相関を示す。しかし抗 P. g. IgG 血清抗体価と肝機能の関係を検討した既存の研究は比較的若い成人を対象としていた。そこで我々は、長期に亘る持続的感染の影響を解明するため、高齢者を含む外来患者を対象として、抗 P. g. IgG 血清抗体価と肝機能マーカーの関連性を男女別に解析する横断研究を行った。併せて歯周炎と肝機能低下の双方に関連すると報告されている肥満による影響も検討した。

【材料と方法】

2008 年から 2010 年の間に新潟県佐渡市佐渡総合病院に来院した外来患者のうち書面による同意が得られた 388 名 (男性 192 名, 女性 196 名, 34-89 歳, 平均年齢 68 歳) を対象とした。P. g. FDC381 超音波破碎抗原に対する血清 IgG 抗体価と肝機能マーカー (AST, ALT および GGT) の関連性を多重ロジスティック回帰にて

解析した。アウトカムは基準値を超える肝機能マーカー値とし抗体価は三分位で群分けした。また肥満の有無により上記の関連性に差があるか否かを検討した。

【結果および考察】

年齢、飲酒習慣、喫煙習慣、血圧およびBMIで調整した多変量解析の結果、男性において有意な関連性は認められなかったが、女性において抗P. g. IgG血清抗体価最高三分位と基準値を超える血清ALT高値との間に有意な関連性が認められた(オッズ比2.8, 95% CI: 1.2-6.4)。なお抗P. g. IgG血清抗体価と肝機能マーカーの関連性に対する肥満の影響は本研究においては統計学的に有意ではなかった。多臓器に分布するASTに対し、ALTは特異性の高い肝機能マーカーであり、GGTと異なり非アルコール性肝疾患でも上昇する。本研究の結果は女性における重度歯周炎と肝機能低下の関連性を示唆している。

【結論】

高齢者を含む外来患者を対象とした横断研究より、女性において抗P. g. 血清抗体価高値と血清ALT高値との間に有意な関連性が認められた。

13 新潟大学医歯学総合病院顎顔面口腔外科における最近15年間の外来および入院患者の臨床統計的検討

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野

²新潟大学医歯学総合病院 高度医療開発センター先進治療開拓部門

○勝見祐二¹, 北村 厚¹, 隅田賢正¹, 新垣元基¹,
齋藤夕子¹, 上野山敦士¹, 黒川 亮¹, 池田順行¹,
児玉泰光¹, 永田昌毅², 高木律男¹

【緒言】

当科(旧:口腔外科第二講座)開設後47年が経過し、昨今の少子高齢化社会や歯科医療の発展を背景に、地域の拠点病院として口腔外科診療を中心とする当科の役割も日々変化しつつある。そこで今回われわれは、最近15年間の動向を把握することを目的に、外来および入院患者の臨床統計的検討を行ったので概要を報告する。

【対象と方法】

対象は2004年12月から2019年11月の15年間における当科外来初診患者20,991名および入院患者6,227名とした。方法は、外来初診患者については、年度別、年齢別、居住地別、紹介元別と紹介率、疾患別について、入院患者については、年度別、年齢別、疾患別に関し、各項目の割合と年度別推移について調査した。

【結果】

外来初診数は増加傾向で2019年度が1,860名と開設後最多となった。年度別では20~30歳代の割合が高く、年度別推移では60歳以降が増加傾向を示した。居住地

別では、新潟地区が全体の8割以上を占め、増加傾向を示した。紹介別については、開業歯科医院の増加を認めた。対象期間の紹介率の平均は87.6%で、2016年以降は90%以上であった。疾患別に関しては、歯・歯周疾患が著明な増加を認め全体の半分を占めた。先天性疾患、顎変形症、悪性腫瘍患者数は横ばいであった。入院に関しては、年度別患者数に増減あるも傾向はなく、年齢別では外来に比べ0~19歳代の割合が多くなった。疾患別に関しては、外来同様に歯疾患が増加傾向を示した。先天性疾患は減少傾向を示したが、顎変形症、悪性腫瘍はわずかに増加傾向を示した。

【考察】

外来初診患者数の増加の要因の一つとして、市内および近郊の開業歯科医院からの抜歯依頼が影響しているものと考えた。入院患者数が増加している点においても、全身疾患を有する高齢患者数の増加や、若年層の困難な埋伏智歯の抜歯依頼などの歯科医療のニーズが変化していることが予測され、今後も診療の中心になっていくものと考えた。少子高齢化社会による悪性腫瘍の増加、一方減少が予測される、先天性疾患、顎変形症に関しても患者数は維持しており、拠点病院としての役割を理解し、今後も研鑽していく必要があると考えた。

14 当科における最近13年間の悪性腫瘍の臨床統計的検討

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野

²新潟大学医歯学総合病院 高度医療開発センター先進治療開拓部門

³青森県立中央病院歯科口腔外科

○新垣元基¹, 勝見祐二¹, 内藤絵里子¹, 笠原 映¹,
木口哲郎¹, 隅田賢正¹, 小玉直樹¹, 小山貴寛¹,
児玉泰光¹, 永田昌毅², 星名秀行³, 高木律男¹

【緒言】

悪性腫瘍罹患率の増加や昨今の口腔癌検診の普及、社会的認知度の影響もあり、当科を受診する悪性腫瘍患者数は変動している。また、過去の症例の分析評価は、今後の適切な治療の選択や、治療成績の向上を図る上で重要である。今回われわれは、最近の動向と治療成績の把握を目的に臨床統計的検討を行ったので報告する。

【対象と方法】

対象は、2007年1月から2019年12月までの13年間に当科を初診した顎口腔領域悪性腫瘍一次症例383例とした。方法は、性別、年齢、年度別患者数、原発部位、組織型、病期分類、一次治療、治療成績、転帰について調査した。尚、治療成績はKaplan-Meier法により5年累積生存率として算出した。

【結果】

性別は男性 221 例, 女性 162 例, 平均年齢は 68.9 歳 (14-97 歳) であった。年度別患者数の平均は 29.4 例で, 2016 年以降は増加傾向を示し 2018 年度は 44 例で当科開設後最多であった。原発部位は舌 148 例, 下顎歯肉 70 例, 上顎歯肉 54 例, 頬粘膜 38 例, 口底 30 例, その他 43 例であった。組織型は扁平上皮癌 267 例, 上皮内癌 62 例, 悪性リンパ腫 17 例, 粘表皮癌 9 例, 腺様嚢胞癌 7 例, その他 21 例であった。分類可能であった 352 例の病期分類は, stage 0 : 62 例 (17.6%), stage I : 51 例 (14.5%), stage II : 73 例 (20.7%), stage III : 37 例 (10.5%), stage IV : 129 例 (36.6%) であった。一次治療は, 手術 258 例, 放射線療法 12 例, 化学放射線療法 11 例, 化学療法 6 例, 治療なし (BSC 含む) 53 例, 転科 43 例であった。5 年累積生存率は, 病期別では stage I : 100%, stage II : 94.6%, stage III : 73.8%, stage IV : 51.7% であった。後発頸部リンパ節転移は 34 例で, 全例に 2 次的な頸部郭清術が施行された。局所再発は 28 例で, 19 例に追加手術が行われた。これらを含め手術症例の累積 5 年生存率は 88.7% であった。

【考察】

近年の患者数増加は, 高齢者数の増加や, 開業歯科医院を中心とした口腔癌の認知度の向上が影響していると考えた。原発部位, 治療成績は他施設の報告とほぼ同様であった。一次治療の手術施行症例の制御率は良好であったが, さらなる治療成績向上のための早期診断, 治療の確立が重要であると考えられた。

15 インプラント周囲歯肉に生じた肉芽腫性エプーリスの 1 例

¹ みやうら歯科医院

² 新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野

³ 新潟大学医歯学総合病院 歯科病理診断室

○宮浦靖司¹, 児玉泰光², 丸山 智³

【緒言】

エプーリスは歯肉に生ずる炎症性あるいは反応性に増殖した限局性腫瘍で, 一般に歯が存在する部位に発生することから歯根膜由来と考えられている。その発育は緩慢で, 形態的な特徴から臨床診断は比較的容易である。しかし, 歯が存在しない部位の歯肉から発生した場合や急速な発育を示す場合には鑑別診断が重要となる。そうした病態の一つにインプラントに関連して生ずるエプーリス様病変があるが, 病因については不明な点が多い。今回, 下顎大臼歯部に植立されたインプラントの周囲歯肉から生じた肉芽腫性エプーリスを経験した。急速に増大した病変に対し切除を行うも 4 度の再発を繰り返し,

最終的にはインプラントを除去することにより治癒が得られた。その概要について報告する。

【症例の概要】

患者は 45 歳の女性で, 2004 年 2 月に初診。同年 4 月に 76[]] 欠損部に HA コーティング 1 ピースインプラント (AQB) を植立し, メタルボンド冠による最終補綴を行った。以後メンテナンスを継続し, 経年的に 76[]] インプラント周囲骨に若干の骨吸収が認められたが, 口腔衛生状態が良好であるため経過観察としていた。ところが, 2015 年 1 月 (56 歳時) の来院時に, 7[]] インプラントの遠心部から頬舌側の歯肉に大きさ 12 × 9mm の境界明瞭な有茎性, 弾性硬の腫瘍を認めた。エプーリスを疑うも 1 週間の経過観察で増大したため, 悪性腫瘍も疑い病院歯科口腔外科に治療を依頼し, 切除生検の結果エプーリスの確定診断が得られた。しかし, 切除後数日で創部に再発がみられ, 急速な増大を示し 3 週間で 20 × 20mm となったため, 当院で補綴冠除去後に腫瘍を切除し, CO2LASER で断端を蒸散した。その後 2 か月半の間に同部に 3 度の再発をきたしたため, 7[]] インプラントが腫瘍の発生に関与していると判断し, 同年 5 月に 5 回目の腫瘍切除に加え, 7[]] インプラント除去と周囲骨面の削除を行った。術後 5 年を経過し再発は認められない。

病理組織学的診断はいずれの切除物も肉芽腫性エプーリスであった。本症の病因について, インプラント体粗面の歯肉への慢性的な物理的刺激と炎症性刺激が誘因となっていると推察された。

16 アンモニアはアストロサイトにおいてアミロイド β の産生を誘導する

¹ 新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命福祉学講座

² 新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生化学分野

○小松彩夏^{1,2}, 飯田和泉², 照沼美穂²

【目的】

アルツハイマー病 (AD) 患者の脳内や血中に高濃度のアンモニアが検出されている。しかしながら, アンモニアと AD の発症や増悪との関係性はこれまで明らかになっていない。そこで本研究では, 脳内でアンモニアの代謝に関わっているアストロサイトに注目し, AD の主な病態であるアミロイド β (Aβ) とその前駆体タンパク質 (APP) へのアンモニアの影響を生化学的・免疫組織化学的・分子生物学的に検討した。

【材料と方法】

胎生 18 日ラットの大脳皮質から分離精製した初代培養アストロサイトを 10mM 塩化アンモニウムで刺激した。APP の発現量はウエスタンブロット法にて定量し

た。APPの合成に重要なメッセンジャーRNA(mRNA)量はPCR法により解析した。APPの細胞内局在は抗体を用いたリソソームや小胞体などの細胞内小器官との共染色にて確認した。A β の産生は抗体を用いた二種類の手技(ELISA法と免疫染色法)を用いて確かめた。

【結果と考察】

アンモニア刺激によってアストロサイトはAPPの発現量を著しく増加させた。PCR法による解析から、APPのmRNA量に変化はなかったことから、APPの合成が促進しているのではないことが確認された。そこで分解が抑制されたと推測して検討したところ、APPは蛋白質分解酵素を貯蔵するリソソームに蓄積していた。このことから、アンモニアはリソソーム分解系を抑制していることが考えられた。加えて、神経細胞ではA β を産生する場所の一つとして小胞体が知られていたことから検討したところ、アンモニア刺激によりアストロサイトの小胞体の肥大化が観察され、APPの蓄積もみられた。そこでAPPの蓄積によりA β の産生が起きているかを検討したところ、細胞内でのA β の増加が認められた。この結果は、APPが小胞体で切断されてA β を産生している可能性を示している。以上の結果から、アンモニアによってA β がアストロサイトで積極的に産生されることがわかった。これは、高濃度のアンモニアが検出されているADの発症や悪化にアストロサイトのA β 産生が関与している可能性を示唆している。

17 HEATR1はPontin/Reptinを安定化させmTORシグナル経路を介してOSCC細胞の増殖を正に制御する

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科薬理学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 組織再建口腔外科学分野

○中村彬彦^{1,2}, 柿原嘉人¹, 船山昭典²,
小林正治², 佐伯万騎男¹

【緒言】

口腔扁平上皮癌(OSCC)は口腔内における悪性腫瘍の90%を占め、舌癌は其中最も主要な疾患である。治療方法および診断技術の進歩にもかかわらず、進行癌の生存率は依然として低いままであり、OSCCの新たな治療標的の探索が求められる。互いに相同性を有するAAA+(ATPases Associated with diverse cellular Activities)ファミリータンパク質であるPontinとReptinからなるPontin/Reptin complexは、転写制御やmTORC1アセンブリなど機能の多様性から腫瘍増悪への関与が示唆されている。近年、Pontin/Reptinを標的にした抗癌薬の開発が進んでいるが、OSCCの進展においてPontin/Reptinがどのような機能を担っているの

かについては未解明のままである。

【目的】

OSCCにおけるPontin/Reptinの結合因子を明らかにし、OSCC悪性化進展への作用機序の解明を行う。

【材料と方法】

本実験では舌癌由来細胞(HSC-3, HSC-4, SAS)を使用した。新規結合因子探索のため、抗Reptin抗体を用いた共免疫沈降法によって、Reptinと共沈した一連のタンパク質群に対して質量分析解析を施行した。Pontin/Reptinおよび新規結合因子の機能解析を目的に、ウェスタンブロット、共免疫沈降、免疫蛍光染色、RT-PCR、細胞増殖試験、siRNA干渉を施行した。

【結果】

質量分析解析の結果、Pontin/Reptinの新規結合因子としてHEAT repeat containing protein1(HEATR1)を見出した。HEATR1はPontin/Reptinと核小体で共局在しており、HEATR1をノックダウンすると、Pontin/ReptinのmRNAレベルに影響を与えずにタンパク質レベルが有意に低下した。これらの3つの各遺伝子のノックダウンは、OSCC細胞の増殖活性を有意に抑制し、さらにmTORのリン酸化レベルと47S pre-ribosomal RNA発現を顕著に低下させた。

【結論】

Pontin/Reptinの新規結合因子としてHEATR1を見出した。さらにHEATR1がPontin/Reptinのタンパク質レベルを維持し、mTORシグナル経路を活性化することが明らかとなった。以上の結果より、HEATR1/Pontin/Reptinの相互作用がOSCCの悪性化進展へ寄与することが示唆された。

18 スプーンを用いた捕食運動における小児期の特徴

新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児歯科学分野

○笹川祐輝, 中村由紀, 中島 努, 築野沙絵子, 朴沢美生,
五月女哲也, 岩瀬陽子, 齊藤一誠, 早崎治明

【目的】

人は離乳食の開始とともに介助によって食品を口腔内に取り込むことを学習し、その後は手掴み食を経て、最終的には食具を用いた摂食動作の獲得にいたる。これら摂食動作の習得を円滑に進めるためには発達段階に合わせて適切な順序で機能を獲得することが重要とされており、自食機能の獲得段階においては手と口の協調運動の発達変化が顕著に表れると考えられている。本研究では、スプーンを用いた捕食動作と口唇圧の同時計測を行い、小児と成人との比較から小児期における特徴を調査し、食具を用いた摂食機能の発達変化を解明することを目的とした。

【方法】

健康な小児 15 名 (平均 6 歳 5 か月) を対象とした。捕食時の動作と口唇圧の同時計測システムを構築し、動作計測には光学三次元動作解析装置を、口唇圧計測には小型圧センサを埋入したステンレス製スプーンをそれぞれ用いた。被験動作はスプーンからの自由摂取とし、被験食品は市販のヨーグルトとクリームチーズ、それぞれ 2, 3, 5g とした。分析区間はスプーン先端が口腔内に挿入されている区間とし、この区間における口唇圧波形とスプーンの挿入動作の解析を行った。成人との比較には、若年成人 20 名 (平均 24 歳 5 か月) を対象に行った先行研究の結果を用いた。

【結果】

捕食時口唇圧およびその積分値は、小児も成人と同様に食品間で有意差を認めヨーグルトよりチーズの方が大きい陽圧を示し、小児と成人の比較では、小児の方が有意に小さい値を認めた。スプーンの内挿時間および口唇圧作用時間は、小児の方が成人より有意に延長し、分析区間における口唇圧オンセットのタイミングは小児の方が早かった。

【考察】

口唇圧の大きさ、積分値、作用時間およびスプーンの内挿時間いずれにおいても、小児と成人との間に有意差を認めた。成人と比較して小児の方が、スプーンの動作時間は延長したが口唇圧の積分値が小さかったことは、今回の対象年齢における小児の口唇運動ならびに食具の操作は成人と同等の能率は有しておらず、捕食に関わる運動器官・上肢との協調運動の発達が途上であることが推察された。

19 特定地域の要介護高齢者の生命予後と口腔機能との関連：3 年間の前向きコホート研究

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命福祉学講座
○森下志穂

【目的および方法】

特定地域の要介護高齢者の生命予後と口腔機能との関連を検討することを目的に 3 年間の前向きコホート研究を実施した。A 県 Y 市の旧 O 町圏域に在住し、2013 年 2 月時点で要支援ないし要介護認定を受けている高齢者のうち、本調査への同意が得られた 396 名をベースライン調査の対象とした。ベースライン調査の結果、非経口摂取者 82 名、体調不良者 11 名、65 歳未満 14 名の計 107 名を除外した 289 名を分析対象とした。対象者の死亡に関する情報は、3 年後に各施設に調査表を送付して収集した。調査項目は、基礎情報、Barthel Index (BI)、Clinical Dementia Rating (CDR)、MNA®-SF、食形態、

現在歯数、リンシング、発音 /TA/、改訂水飲みテスト (MWST)、口腔衛生状態、口腔乾燥の有無とした。対象者を生存群、死亡群に分け、量群間の各調査項目の差を χ^2 検定、Mann-Whitney U-test で分析した。各調査項目が生存率に及ぼす影響を検討する目的で、Kaplan-Meier 法で両群の生存関数を算出し、その有意差を Log-rank 検定にて検討した。その後、各因子の寄与の程度を評価する目的で Cox 比例ハザードモデル分析を行った。本研究は、東京都健康長寿医療センター研究部門倫理委員会 (2009 年第 38 号) の承認を得て実施した。【結果と考察】

単変量解析の結果、死亡群と生存群との間では、年齢、性別、BI、CDR、BMI、MNA®-SF、食形態、リンシング、MWST、発音 /TA/、口腔乾燥の有無に有意差が認められた。Kaplan-Meier 法による生存関数の Log rank 検定の結果、口腔評価項目ではリンシング、MWST、発音 /TA/、口腔乾燥の有無において死亡群と生存群との間で有意な差が認められた。次に Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード率 (HR) を算出し、生命予後との関連を分析した結果、5 項目が有意として選択され、それぞれ、性別 HR:1.07 (95% CI:1.03-1.11)、年齢 0.37 (95% CI:0.23-0.61)、BI 0.98 (95% CI:0.97-1.00)、糖尿病 1.81 (95% CI:1.07-3.06)、口腔乾燥あり 1.83 (95% CI:1.12-2.99) であった。要介護高齢者の生命予後に関連する要因として口腔乾燥の有無が重要であることが示唆された。

20 新潟大学医歯学総合病院歯科における口腔機能低下症の評価と検討

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 摂食嚥下リハビリテーション学分野

²新潟大学医歯学総合病院 摂食嚥下機能回復部

³新潟大学医歯学総合病院 口腔リハビリテーション科

○小貫和佳奈¹、真柄 仁²、辻村恭憲¹、伊藤加代子³、
渡邊賢礼¹、那小屋公太²、船山さおり³、
羽尾直仁^{1,2}、井上 誠^{1,2,3}

【目的】

2016 年に日本老年歯科医学会は、口腔機能障害が生じる前に適切な歯科的介入を行うことで口腔機能の維持、回復を期待できる段階として『口腔機能低下症』を定義し、2018 年には診断のための口腔機能検査および管理が保険収載された。当院では 2019 年 6 月から口腔機能検査室を開設し、口腔機能低下が疑われる外来初診患者を対象とした評価を開始した。本発表では初回評価の結果を報告する。

【方法】

当院歯科外来に初診の 65 歳以上の高齢者、もしくは

65歳未満で脳血管疾患や神経変性疾患の既往のある外来患者148名(平均年齢73.4歳,うち男性57人)を対象に口腔機能検査を実施した。口腔機能低下症は口腔衛生状態不良(Tongue Coating Index),口腔乾燥(口腔水分計ムーカス),咬合力低下(デンタルプレスケール),舌口唇運動機能低下(健口くん),低舌圧(JMS舌圧測定器),咀嚼機能低下(グルコセンサーGS-II),嚥下機能低下(聖隷式嚥下質問紙)の7項目のうち3項目以上が該当した状態と定義した。検査結果を口腔機能低下症該当群と非該当群に分類し,年齢,性別,既往歴,主訴の部位,残存歯数,アイヒナー分類,各検査項目について口腔機能低下症との関連性を分析した。

【結果】

各検査項目で検査基準を満たさなかった患者の割合は,口腔衛生状態不良で14.9%,口腔乾燥で17.6%,咬

合力低下で41.2%,舌口唇運動機能低下で41.9%,低舌圧で42.6%,咀嚼機能低下で12.8%,嚥下機能低下で37.8%であり,口腔機能低下症該当群は全体の31.8%の47名であった。年齢,アイヒナー分類,神経変性疾患の既往で,口腔機能低下症との有意な関連性がみられた。咬合力が低下と判断された患者のうち77.2%は口腔機能低下症に該当していた。

【結論】

検査項目の中で,咬合力低下が口腔機能低下症との最も高い関連性があることが示唆された。口腔機能検査の診断基準は今後も検討が必要とされており,評価と検討の継続が望ましい。また口腔機能低下症の予後や歯科治療の効果を検討するために,再評価も今後の課題と考える。

新潟歯学会学会抄録

令和2年度 新潟歯学会第2回例会

日時 令和2年11月7日(土) 午前9時30分～

午後0時30分

場所 新潟医療人育成センター ホール

[一般講演]

1 BMIに対する咀嚼関連因子の検討

新潟大学大学院医歯学総合研究科 包括歯科補綴学分野

○吉村将悟, 堀 一浩, 上原文子, 堀 頌子,
長谷川陽子, 小野高裕

早食いや咀嚼回数の減少といった食事行動は肥満のリスクであり, 肥満は糖尿病, 高血圧症, 心血管疾患などの全身疾患に影響していることが報告されている。しかし, 肥満と主要な食事行動の一つである咀嚼との関連を客観的に検証した報告は少ない。そこで, 我々は食事行動を阻害することなく咀嚼を客観的に測定することができる耳掛式小型咀嚼回数計測装置 bitescan (シャープ社, 以下, BS とする) を開発した。本研究の目的は, BS を用いて一定量の食品摂取時の咀嚼行動と咀嚼能率の関連性を検証し, BMI と咀嚼因子との関係性を検証することである。

対象は365名(男性203名, 女性162名, 平均年齢36.6歳)の健常成人とした。BMIの測定には体組成計RD-503 (TANITA社)を用いた。定期的運動の有無, 他人より歩行速度が速いかどうか, 朝食摂取の有無, 平均睡眠時間といった生活習慣について, 自己記入式アンケートを行った。

BSを装着させた状態でおにぎり1個(100g)を自由に摂食させ, 咀嚼回数, 咀嚼スピード, 取込回数, 咀嚼時間を計測した。また, 咀嚼能率測定用グミゼリー(UHA味覚糖社)を30回自由咀嚼させ, 咬断片をスマートフォンにて撮影し, 画像解析アプリケーションを用いて咀嚼能率を算出した。単変量解析にはPearsonの相関係数を用い, 多変量解析には重回帰分析を行い, 有意水準は5%とした。

咀嚼回数と, 咀嚼スピード, 取込回数, 咀嚼時間との間には有意な正の相関を認められたが, 咀嚼能率との間には有意な関連性は認められなかった。BMIと, 咀嚼回数, 取込回数, 咀嚼時間, 咀嚼能率の間に負の相関を認められたが, 咀嚼スピードとの間には有意な関連性は認められな

かった。説明変数に性別, 年齢, 咀嚼回数, 咀嚼スピード, 取込回数, 咀嚼時間, 生活習慣を投入した重回帰分析では, BMIの有意な説明変数として, 性別, 年齢, 咀嚼回数, 咀嚼能率, 歩行速度, 取込回数が選択された。以上より, 咀嚼回数, 咀嚼能率, 取込回数はBMIに対して各々が独立した関連を有すると考えられ, 肥満治療のための食事指導において考慮されるべきであることが示唆された。

2 歯科生体材料を用いたラット垂直歯根破折歯修復の組織学的検索

新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体歯科補綴学分野

○浜谷桂佑, 長澤麻沙子, 山本 悠, 魚島勝美

【目的】

近年, 抜歯原因に占める歯根破折の割合が増加傾向にある。MMA系レジンセメントを使用した接着修復治療では, 治療後に破折線に沿って露出する接着材が, 同部位の深いポケット残存の原因となる。本研究の目的は, 既に発売・臨床応用されている歯科材料を用い, 歯根破折モデルラットにおいて材料周囲の治癒を組織学的に観察し, 歯周ポケットを回避するために接着修復後に表層に使用する最適な材料の検索を行うことである。

【方法】

45週齢のオスSDラットの上顎第一臼歯(n=76)を, 対照群(n=16)および実験群(n=60;各群n=12)として4-META/MMA-TBBレジン(SB)群, Mineral Trioxide Aggregateセメント(MTA)群, Resin-modified MTA (RmMTA)群, 光重合型レジン強化型ケイ酸カルシウム覆髄材(LC)群, バイオセラミック系シーラー(BG)群, 計6群に無作為に分けた。実験群は上顎第一臼歯を抜歯後, 近心頬側根に破折線を模した窩洞を付与し, それぞれの材料を充填後, 再植した。対照群は抜歯後, 窩洞を付与せずに再植した。再植後7, 14日後に安楽死させ, 脱灰薄切標本を作成, 組織学的検索を行った。

【結果と考察】

対照群では術後1日では抜歯に伴う歯根膜線維の断裂と炎症性細胞の浸潤が認められ, 3日では毛細血管の新生が認められた。術後7日で炎症性細胞はほとんど認められず, 14日では歯根膜の断裂はほぼ修復されており, 骨芽細胞様細胞と新生骨様組織が歯槽骨表面に認められた。SB群では材料表面に染色性の濃い軟組織の被覆が

認められ、MTA 群においても同じくコラーゲン線維の不規則な走行があった。このことは治療後に歯周ポケットが残存し再度炎症が起こる可能性を示唆していると考えられた。SB 群と MTA 群では炎症性細胞が消失し、高い生体親和性が認められた一方で、他材料では炎症性反応が残存していた。いずれの材料表面にもセメント質の再生は認められず、臨床応用しても歯周ポケットを回避できない可能性があると考えられた。今後は、充填した材料表面にセメント芽細胞の誘導を促す薬剤を塗布するなど工夫することで、セメント質・歯根膜の再生を目指したいと考えている。

3 好中球エラスターゼによる歯周炎重症化メカニズム解析と新規治療法への応用

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 微生物感染症学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

³新潟大学大学院医歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター

⁴新潟大学大学院医歯学総合研究科 福祉学分野

○日吉 巧^{1,2}, 土門久哲^{1,3}, 前川知樹^{1,2,3},
田村 光^{1,2,3}, 米澤大輔^{3,4}, 多部田康一²,
寺尾 豊^{1,3}

【背景と目的】

エラスターゼは好中球に内在するタンパク質分解酵素の一つであり、歯肉溝浸出液中の同酵素活性と歯周炎重症度には相関があると報告されている。しかしながら、本酵素が歯周炎組織中に誘導されるメカニズムおよびその病態に及ぼす作用は不明である。本研究では、歯周病原細菌 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a) の好中球傷害毒素 (ロイコトキシン) が、好中球を傷害しエラスターゼを細胞外へ漏出させるとの仮説を立て、漏出エラスターゼが歯周炎の病態に与える影響も含め解析を行った。

【材料と方法】

ヒト好中球に A.a HK1651 株由来のロイコトキシンを添加し、培養上清中のエラスターゼ活性を測定した。次に、エラスターゼの組織傷害作用について、細胞間接着分子の E-カドヘリンを指標にし、タンパク質ゲル染色法にて調べた。また、ヒト三次元歯肉上皮モデルにエラスターゼを添加し、形態学的変化を観察した。続いて、白歯を結紮した歯周炎モデルマウスを使用し、歯周炎組織におけるエラスターゼ活性を測定した。さらに、同マウス歯肉にエラスターゼ阻害剤もしくはリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を投与し、歯肉中の炎症性サイトカイン転写量および歯槽骨吸収量を比較解析した。

【結果と考察】

ロイコトキシンの添加により、ヒト好中球培養上清中

のエラスターゼ活性は有意に増加した。そして、エラスターゼは細胞間接着分子 E-カドヘリンを分解し、かつヒト三次元歯肉上皮モデルにおいて角質層の剥離を誘導した。続いて行った歯周炎モデルマウスの実験においても、歯周組織中のエラスターゼ活性は非結紮群と比較して有意に高かった。さらに、エラスターゼ阻害剤を歯肉に局所投与した群では、炎症性サイトカイン転写量および歯槽骨吸収量が PBS 投与群に比して有意に小さかった。以上の結果から、A.a のロイコトキシンにより好中球から漏出したエラスターゼは、歯肉上皮組織を傷害することにより、歯周炎を重症化させることが明らかになった。また、エラスターゼ阻害剤が、新規歯周炎治療薬となる可能性が示唆された。

4 Reptin は胎仔上皮における DNA 損傷応答を介して器官形成を制御する

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔解剖学分野

³新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科薬理学分野

⁴新潟大学大学院医歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター

⁵新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科矯正学分野

⁶新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野

○目黒史也^{1,2,3}, 柿原嘉人³, 川崎真依子², 川崎勝盛^{2,4},
丹原 惇^{2,5}, トウラカナン スッパラック²,
工藤武久^{2,5}, 山田 茜^{2,6}, 前田健康⁴,
多部田康一¹, 佐伯万騎男³, 大峽 淳²

【目的】

我々の細胞内の DNA は、紫外線や化学物質などにより日常的に損傷を受けることが知られている。DNA の損傷は細胞の癌化に直結するため、損傷 DNA は、DNA 損傷応答機構により速やかに修復される。Reptin は、DNA 損傷応答機構に関わる分子と考えられているが、その機能の詳細は明らかでない。そこで、Reptin 欠損マウスを使用して、その機能の解析を行った。

【方法】

Cre-loxp システムを用いて、上皮細胞特異的に Reptin が欠損したマウスを作成し、解析を行った。

【結果と考察】

Reptin cKO マウスには、通常胎生 14.5 日齢から引き起こる上皮細胞の重層化が認められず、著しく菲薄な表皮で出生し、体内の水分の喪失により出生直後に致死となった。歯胚、毛包、舌乳頭、口腔粘膜の発生も胎生 14.5 日で停止していた。いずれの上皮細胞にも、DNA 損傷マーカーである γ H2AX が認められた。さらに、p53, p21 の過剰発現、上皮細胞の増殖の低下、アポトーシスの亢進が確認された。これらは、修復不能の損傷が

DNAに生じた際に認められる癌化抑制機構に類似する。そこで、それらを検証するために、Reptinの欠損に加え、癌化抑制機構の重要な分子であるp53も欠損させたReptinとp53のダブルノックアウトマウスを作成した。Reptin;p53ダブルノックアウトマウスでは、細胞増殖、アポトーシスが正常となり、歯胚、毛包、舌乳頭、咀嚼粘膜の発生も著しく改善した。これらのことから、Reptinの欠損により、通常修復されるべきDNA損傷が修復されず残存することにより癌化抑制機構が惹起され、器官形成が停止することが示された。紫外線や化学物質とは無縁の胎仔上皮で、いかなる原因によりDNAが損傷されるか検索した所、高いROSの存在を確認し、酸化ストレスによるDNA損傷が胎児上皮に生じている可能性が示された。

【結論】

胎仔上皮は酸化ストレスによりDNAが損傷し、Reptinがそれを修復していること、その修復が器官形成に必須であることが示唆された。

5 *Porphyromonas gingivalis* 経口投与は腸内細菌の変化を介してNAFLD病態に影響を与える

¹新潟大学大学院歯学総合研究科 口腔保健学分野

²新潟大学大学院歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

³新潟大学大学院歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター

○山崎恭子^{1,2}, 中島麻由佳², 竹内麻衣², 原実生^{2,3}, 都野隆博^{1,2}, 松岸葵^{1,2}, 松川由実², 佐藤圭祐², 高橋直紀², 多部田康一², 山崎和久¹

【目的】

我々はマウスを用いて、嚥下された*Porphyromonas gingivalis*が腸内細菌叢を変動させ、腸管透過性が亢進することで内毒素血症と全身性の炎症およびインスリン抵抗性が誘導されることを明らかにした。そこで、これらの変化が主要な病因であり、歯周炎との関連が注目されている非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) について、歯周病原細菌嚥下による影響を動物モデルにより検証した。

【材料および方法】

6週齢のオスC57BL/6マウスを普通餌(RC)・非感染、高脂肪食(HFD)・非感染、HFD・*Prevotella intermedia*または*P. gingivalis*感染の4群に分けた。細菌感染は週5回計3週間口腔より投与し、投与開始1週後よりNC継続群とHFD転換群にわけ、細菌感染とともに2週間継続した。肝臓・腸の組織学的解析、遺伝子発現解析を行い、血清エンドトキシン量を測定した。さらに病態進行のメカニズムに迫るため糞便を用いた腸内細菌叢の解析および血清メタボローム解析を行った。

【結果および考察】

顎骨吸収量について群間に有意な差は認められなかった。肝臓における遺伝子発現では投与菌種による違いが顕著であり、*P. gingivalis*感染群でNAFLDの病因関連遺伝子の発現が有意に変動した。これらは、*P. gingivalis*感染群でのバリア機能関連遺伝子発現の減少、血清エンドトキシン量の有意な上昇から、血中に流入する腸内細菌由来成分の量的、質的違いに由来すると考えられた。感染群では腸内細菌叢、血清メタボライトの変動が認められ、*P. gingivalis*感染群でより顕著にその傾向がみられた。以上から歯周病原細菌、特に*P. gingivalis*経口投与は腸内細菌叢の変動とそれに伴う血清メタボライトの変動を誘導することで肝遺伝子発現や代謝に影響を及ぼしNAFLD病態を進行させる可能性が示された。

会員外共同研究者：大野博司、菊地淳、加藤完、坪井裕理(理化学研究所)、奥田修二郎、三浦信明(新潟大学)

6 ヒト歯肉上皮細胞における抗酸化ストレス応答を増強する食物由来ペプチドの探索

¹新潟大学大学院歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

²新潟大学大学院歯学総合研究科 口腔保健学分野

○峯尾修平¹, 高橋直紀¹, 都野隆博^{1,2}, 野中由香莉¹, 多部田康一¹

【目的】

酸化ストレス応答は、様々な疾患の増悪因子となることが知られている。これまでの研究において、食物由来ペプチドによる歯周炎の病態形成への関与も示唆されている。しかし、口腔細菌に最初に対峙する歯肉上皮細胞における食品由来ペプチドの作用は不明である。本研究の目的は、ヒト歯肉上皮細胞における抗酸化ストレス応答に注目し、食物由来ペプチドの影響を検討することである。

【材料と方法】

米糠と米胚乳、トウモロコシ、大豆の4種類から等電点電気泳動にて精製された各20分画を食物由来ペプチドとして供した。まず、これらペプチドの抗酸化ストレス応答への関与をスクリーニングする目的で、抗酸化応答配列AREの制御下にルシフェラーゼ遺伝子を有するベクターを組み込んだヒト上皮細胞株HEK293を製作した。各種ペプチド分画(0.5 mg/mL)で単独刺激もしくは既知の抗酸化誘導物質(Sulforaphane; SFN, 5 μM)との共刺激を行い、ルシフェラーゼアッセイにて評価した。有意な変化を認めたペプチド分画においては、ヒト歯肉上皮細胞株Ca 9-22を用いて、抗酸化ストレス応答関連遺伝子発現およびタンパク産生について解析を行っ

た。さらに、ペプチド誘導性の抗酸化能を評価する目的で、活性酸素種 (reactiveoxygen species; ROS) の測定を行った。

【結果】

各ペプチド分画の単独刺激では未刺激群と比較して有意なシフェラーゼ活性上昇は認められなかった。一方、SFN と米糠ペプチド分画のいくつかの共刺激においては、SFN 単独刺激に比較して有意な活性上昇を認めた。Ca 9-22 において、有意な活性がみられた米糠ペプチド分画と SFN の共刺激によって、主要な抗酸化ストレス応答関連因子 HO-1 の有意な発現上昇が遺伝子レベルおよびタンパクレベルで確認された。また ROS 産生を有意に低下させることも確認された。

【結論】

いくつかの米糠ペプチド分画には SFN 誘導性抗酸化ストレス応答における相乗効果があることが示唆された。

【謝辞】

本研究にあたり、食物由来ペプチドを提供していただきました谷口正之先生 (新潟大学工学部) にはこの場を借りて心より感謝申し上げます。

7 骨格性下顎前突症患者における嚥下時舌圧発現様相および舌骨上筋群筋活動の検討

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科矯正学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 包括歯科補綴学分野

³ふくい矯正歯科医院

○長崎 司¹, 丹原 惇¹, 堀 一浩², 高橋功次朗¹, 栗原加奈子¹, 福井忠雄^{1,3}, 小野高裕², 齋藤 功¹

【目的】

これまで当分野では骨格性下顎前突症患者の嚥下時舌圧や顎顔面筋群筋活動が健常者とは異なることを明らかにしてきたが、嚥下時の舌運動と顎顔面筋群筋活動の協調性については不明な点が多い。そこで本研究では、骨格性下顎前突症患者において嚥下時舌圧と舌骨上筋群筋活動の同時測定を行い、嚥下運動の特徴について調べた。

【方法】

対象は、新潟大学医歯学総合病院矯正歯科を受診し、術前矯正治療を終了した骨格性下顎前突症患者 8 名 (男性 5 名, 女性 3 名, 平均年齢 20.9 ± 3.9 歳, 以下, 下突群) とし、個性正常咬合者 25 名 (男性 8 名, 女性 17 名, 平均年齢 25.4 ± 3.5 歳, 以下, 健常群) を対照とした。5 か所の計測部位を持つ舌圧センサシートを口蓋に貼付, 小型生体電極を舌骨上筋群に貼付し, ゼリー嚥下時の舌圧と舌骨上筋群筋活動を同時測定した。舌骨上筋群のピーク時を基準とし, 各パラメータのオン/オフセッ

ト, ピーク時の時系列, 持続時間を算出した。

【結果と考察】

健常群の舌圧は, 全ての計測項目で舌骨上筋群のオンセットから有意に遅れて発現し, 舌骨上筋群のオフセットに対して有意に早期に消失した。これに対し下突群は, 健常群と比較し正中前方部の舌圧オンセット, 口蓋周縁部の舌圧オフセットが有意に遅延した。また, 下突群は健常群と比較して正中前方部の舌圧持続時間が有意に短く, 舌骨上筋群の筋活動持続時間は有意に延長した。健常群, 下突群ともに舌骨上筋群のピーク時とほぼ同時に各測定部位で舌圧のピークが観察された。以上の結果から, 骨格性下顎前突症患者は, 相対的な下顎前方位による上下顎骨の前後的な位置異常のため, 嚥下時に舌骨上筋群の筋活動の開始から舌と口蓋の接触までに時間を要すると推察された。また, 舌周縁部で口腔を封鎖し, 舌骨の挙上を維持し食塊が咽頭へ移送されやすい環境を作ることによって口腔前方部の閉鎖不全や口蓋正中部における舌と口蓋の接触不足を代償し, 食塊の逆流を防いでいる可能性が示唆された。

【結論】

骨格性下顎前突症患者は舌骨上筋活動の延長と特徴的な舌圧発現により, 上下顎間の位置異常を補っている可能性が示唆された。

8 エナメル形成における *Ift88* の機能解析

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科矯正学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔解剖学分野

³新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

⁴新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面口腔外科学分野

⁵新潟大学大学院医歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター

○工藤武久^{1,2}, 丹原 惇^{1,2}, 川崎真依子², 川崎勝盛^{2,5}, トウラカナン スッパラック², 目黒史也^{2,3}, 山田 茜^{2,4}, 前田健康⁵, 齋藤 功¹, 大峽 淳²

【目的】

一次繊毛はほぼ全ての細胞に存在し, シグナル活性の制御など様々な機能を担っている。一次繊毛の機能不全は, 繊毛病と総称される疾患群を誘発する。この繊毛病には, エナメル形成不全を示す疾患があるものの, エナメル形成における一次繊毛の役割は明らかにされていない。*Ift88* は, 一次繊毛に局在するタンパクであり, その欠損により一次繊毛の形成は抑制される。そこで, *Ift88* 欠損マウスを用いて, 一次繊毛のエナメル形成における機能を解析した。

【方法】

上皮細胞特異的に *Ift88* が欠損したマウスを作製し, 解析を行った。

【結果と考察】

2ヶ月齢の *Ift88* 欠損マウスの第一臼歯に軽微な、第二臼歯に著しい咬耗が認められた。第一臼歯のエナメル小柱に大きな乱れは確認されなかったのに対し、第二臼歯のエナメル小柱の走行は大きく乱れていた。これらのことは、*Ift88* 欠損マウスに認められる咬耗が、エナメル形成不全によるものであり、その原因は分泌期における異常である可能性を示している。そこで、第二臼歯の分泌期のエナメル芽細胞に発現するエナメル関連タンパクを確認した所、*Amelogenin*, *Ameloblastin*, *Enamelin*, *Mmp20* の発現量が、*Ift88* 欠損マウスで有意に減少していた。さらに、*Ift88* 欠損マウスのエナメル芽細胞では、Shh シグナルのインヒビターである *Ptch1* の発現量が有意に減少し、シグナル活性を示す *Gli1* が有意に上昇していた。*Ift88* の欠損は、エナメル芽細胞における Shh シグナルの活性を異常に上昇させ、エナメル関連タンパクの発現を阻害したことが示された。一方、正常マウスの第一臼歯と第二臼歯間で、分泌期における *Ift88* の発現量には著しい違いを認めなかったことから、第一臼歯、第二臼歯間での咬耗の違いは、*Ift88* の発現量によるものではないことが確認された。

【結論】 *Ift88* は、Shh シグナルを介して、分泌期におけるエナメル関連タンパクの発現を制御することで、エナメル形成に関与することが示唆された。また、*Ift88* の機能は、第一臼歯と第二臼歯で異なることが明らかとなった。

9 How does ROCK inhibitor enhance osteoblastic differentiation?

¹Division of Orthodontics, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

²Division of Dental Pharmacology, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

○ Lay Thant^{1,2}, Yoshito Kakihara², Juri Nakata¹, Isao Saito¹ and Makio Saeki²

【Objectives】

Recent studies have shown that Rho kinases regulate bone turnover and healing and are possible targets for maintaining proper bone metabolism. However, the exact mechanism and significance of Rho kinases and its down-stream effectors ROCK (Rho associated coiled-coil kinases) in the mineralized tissues are still elusive. In this study, we analyzed the mechanism of the effect of ROCK kinases on osteoblastic differentiation.

【Materials and Method】

MC3T3-E1 cells were cultured in proliferation and mineralization medium with or without Y-27632, a pharmacological inhibitor of ROCK, and the mineralization was detected by Alizarin Red staining. Western Blot analysis was performed to analyze Alkaline Phosphatase (ALP) and Runt-related transcription factor 2 (RUNX2). Matrix vesicles were isolated from osteogenic cell medium using MagCapture™ Exosome Isolation Kit PS. Protein secretion from matrix vesicles was measured by mass spectrometry and confirmed by Western blot analysis.

【Results and Discussion】

Mineralization of MC3T3-E1 cells was enhanced by the inhibition of ROCK activity by Y-27632. Western blot analysis showed increased activity of ALP and RUNX2 proteins in mineralization medium. Intriguingly, we identified that a number of Rab proteins, which belong to the Ras superfamily of monomeric G proteins, were upregulated by mass spectrometry analysis. Western blot analysis has confirmed that the levels of Rab11 and Rab35 were significantly increased, suggesting that ROCK inhibitor could enhance the secretion pathway of the extracellular vesicles for matrix mineralization.

【Conclusion】

Inhibition of Rho kinases enhances osteoblastic differentiation and calcification, and Rab proteins are involved, at least partially, in mineralization process of osteoblastic cells.

10 超平滑チタン基板を用いたチタン結合タンパク質の探索

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体歯科補綴学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生化学分野

○竹内陽香¹, 秋葉陽介¹, 照沼美穂², 魚島勝美¹

【緒言】

デンタルインプラントにおけるオッセオインテグレーションの成立機序には未解明な部分が多い。埋入直後のチタン表面の細胞挙動制御には、インプラント窩洞に満たされた血液中のタンパク質が重要な役割を果たすと考えられるが、チタン表面に接着するタンパク質の探索は十分に行われていない。これまでの研究に使用されていたチタン表面が、接着タンパク質の単離・解析に十分な滑沢さを有していなかったことが原因と考えられる。今回我々は、超平滑チタン基板を用いてチタン接着タンパ

ク質の探索を行ったので報告する。

【方法】

表面粗さ 0.6 nm の超平滑チタン基板上にラット血液を播種、洗浄し、基板上に接着するタンパク質を回収して、質量分析を実施した。得られたタンパク質群を大きさと機能により分類、スクリーニングし、チタン接着に関連するタンパク質を候補タンパク質として選別した。候補タンパク質の骨髄由来細胞接着促進機能、石灰化促進機能を検討した。

【結果と考察】

基板上から回収し、質量分析で得られた 774 種類のタンパク質より、スクリーニングにより Vitronectin, Tubulin α , Profilin 1 を候補タンパク質として選択して解析を行った。チタン基板表面に候補タンパク質をコーティングし骨髄由来の接着性細胞と浮遊細胞の接着促進機能を解析したところ、候補タンパク質は Control と比較して骨髄由来の接着性細胞の接着を有意に促進し、Tubulin α は浮遊性細胞の接着も促進した。一方で遺伝子発現と石灰化能の検討結果から、Vitronectin, Tubulin α , Profilin 1 のいずれにも骨芽細胞分化促進機能は認められなかった。候補タンパク質は細胞接着促進によりインプラント表面の骨形成促進に寄与すると考えられる。

【結論】

超平滑基板を使用して血液より回収したタンパク質を質量分析することで、チタンに接着するタンパク質を同定することができた。チタン接着タンパク質の Vitronectin, Tubulin α , Profilin 1 に骨芽細胞分化促進機能は確認されなかったが、骨髄由来細胞接着を促進することが確認できた。

11 地域在住の後期高齢者における転倒リスク因子としての現在歯数

新潟大学大学院医歯学総合研究科 予防歯科学分野

○渡辺真光, 濃野 要, 星野剛志, 田村浩平, 小川祐司

【背景と目的】

我が国は 28% の高齢化率と世界一の超高齢社会であり、後期高齢者における介護予防は目下の急務である。要介護に至る原因の一つとして「転倒」が挙げられ、転倒の早期発見・早期対応が重要である。先行研究では、口腔機能と運動・平衡機能の関連が示唆されており、口腔内状態が転倒と関連している可能性がある。そこで本研究は、「現在歯数から転倒のリスクを予測できる」の仮説のもと、転倒の既往を縦断的に 1 年間調査した。

【対象と方法】

対象は K 県在住で 75 歳以上の高齢者 150 名である。

ベースライン調査時に口腔内診査、身体機能検査、認知機能検査、日常生活動作の評価を行い、1 年後の追跡調査において「過去 1 年以内の転倒の有無」について調査を行った。口腔内診査では現在歯数を、身体機能検査では歩行速度、握力を測定し、認知機能検査には Mini-Mental State Examination (MMSE) を、日常生活動作の評価には老研式活動能力指標 (TMIG-IC) をそれぞれ用いた。対象者を現在歯数で「健常群 (20 歯以上)」、「歯数減少群 (1-19 歯)」、「無歯顎群 (0 歯)」と群分けした。解析は、転倒の既往を目的変数に、現在歯数を説明変数とし、歩行速度、握力、MMSE、TMIG-IC を交絡因子としてロジスティック回帰分析 (有意水準は 5%) を行った。

【結果と考察】

対象者は男性 53 名、女性 97 名、平均年齢は 81.6 歳であった。健常群、歯数減少群、無歯顎群はそれぞれ 58 名 (38.7%)、58 名 (38.7%)、34 名 (22.6%) であった。また「過去 1 年以内の転倒あり」は、健常群、歯数減少群、無歯顎群で 3 名、12 名、8 名の計 23 名 (15.3%) であった。歯数減少群、無歯顎群は「転倒あり」の割合が有意に高く (P=0.02)、ロジスティック回帰分析から、交絡因子による調整後オッズ比はそれぞれ 5.58 (95% CI=1.40-22.3)、5.34 (95% CI=1.20-23.8) を示した。以上より、後期高齢者において現在歯数から転倒のリスクを予測できることが示唆された。

12 Decreased Masticatory Performance, Salivation, and Number of Teeth in Relation to Lower Micronutrient Intake in Older Adults

¹Division of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry & Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

²Oral Rehabilitation, Niigata University Medical & Dental Hospital

³Department of Community Dentistry, Faculty of Dentistry, Mahidol University

○Raksanan Karawekpanyawong^{1,3}, Kaname Nohno¹, Yu Kubota¹, Kayoko Ito², Saori Funayama² and Hiroshi Ogawa¹

【Aim】

To examine the relationship between oral health and nutritional intake in 90-year-old Japanese people

【Methods】

This cross-sectional study used data from the Niigata Cohort Study in 2018; 84 subjects (39 males and 45 females) aged 90 years old were included in the analysis. We collected demographic data, food frequency, and higher-level functional capacity through

questionnaires. Dental examinations, masticatory performance (MP) tests, stimulated salivary flow (SSF) tests, and body measurements were conducted. Linear regression analyses were performed at $\alpha = .05$. Confounders were gender, education, undernutrition ($BMI \leq 20$), and higher-level functional capacity.

【Results】

Participants had an average MP of 178.56 ± 84.29 mg/dL, SSF of 1.41 ± 0.81 ml/min, and approximately 12.68 ± 9.61 teeth. Multivariate linear regression showed that MP was positively correlated with the intake of folic acid (unstandardized coefficient or $B = .26$; $95\%CI = .03, .49$) and vitamin A (1.5 ; $.33, 2.67$). SSF was positively correlated with the intake of vitamin A (40.45 ; $6.89, 74.01$), vitamin B2 ($.025$; $.004, .05$), γ -tocopherols ($.23$; $.05, .4$), n-6 fatty acids ($.13$; $.02, .23$), but negatively correlated with carbohydrate intake (-1.14 ; $-1.88, -.40$). The number of teeth was positively correlated with the intake of calcium (3.23 ; $.34, 6.13$), folic acid (2.55 ; $.91, 4.19$), iron ($.03$; $.001, .06$), vitamin C ($.86$; $.11, 1.61$), vitamin K (1.95 ; $.1, 3.81$), and β -carotene (39.752 ; $6.03, 73.47$). We failed to identify a correlation between MP, SSF, tooth numbers and the intake of energy, protein, fat, fiber, zinc, vitamin D, B6, and B12.

【Conclusion】

Masticatory performance, salivary flow, and number of teeth are linked to the intake of several micronutrients in oldest-old Japanese people.

13 外科的矯正治療にともなう顎関節症状と下顎頭形態の変化

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 組織再建口腔外科学分野

²新潟大学医歯学総合病院 魚沼地域医療教育センター 歯科口腔外科

³新潟大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面放射線学分野

⁴新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科矯正学分野

○遠藤 諭¹, 加藤祐介², 原 太一¹, 須田大亮¹,
長谷部大地¹, 佐久間英伸¹, 齋藤大輔¹, 齋藤直朗¹,
新美奏恵¹, 西山秀昌³, 片桐 渉¹, 林 孝文³,
齋藤 功⁴, 小林正治¹

【背景と目的】

顎変形症患者では顎関節部にも形態や機能の異常を認めることがあり、外科的矯正治療に伴いその臨床症状や形態に変化を生じることがある。そこで本研究では顎変形症患者における顎関節の形態的特徴や臨床症状と外科的矯正治療による影響を明らかにするため検討を行った。

【対象と方法】

対象は2014年から2019年までに当科で顎矯正手術を施行した顎変形症患者269例のうち下顎枝矢状分割法(上下顎移動術を含む)を施行し、資料の揃った200例(男性64名,女性136名,手術時平均年齢は23.5歳)とした。初診時,顎矯正手術直前ならびに術後6か月時のCT画像ならび診療録を資料とし,顎関節症状とCT画像における下顎頭形態ならびに円板転位の有無を,初診時における側貌顎顔面形態から3群(Class I:30例,Class II:31例,Class III:139例)に分けて調査した。なお,Class Iには開咬症例や非対称症例が含まれている。

【結果】

顎関節雑音は全体で術後に減少傾向を示しClass IIIでは有意な減少を認めた。関節疼痛症状ならびに関節円板所見は経時的に有意な変化を認めなかった。下顎頭形態異常は初診時にClass IIにて38.7%と他群に比べ有意に高かった。術直前から術後6か月までの下顎頭形態変化はClass Iで76.7%,Class IIで80.6%とClass IIIの33.1%と比べ有意に高かった。全体で下顎頭の増生性変化を7.5%,吸収性骨変化を21.5%の顎関節に認め,Class IIでは吸収性骨変化が45.2%と高率に観察された。術前CTにて下顎頭の吸収または円板転位を認めた顎関節では術後に下顎頭の吸収性変化を有意に認めた。

【考察】

Class II, Class Iにおいて術前に下顎頭形態異常と円板転位を高率に認め,術後の下顎頭の吸収性変化に関連のあることが示された。Class IIやClass I開咬症例,非対称症例では顎矯正手術後に下顎骨体に付着する筋の及ぼす力が変化し,特に円板転位を認める症例で下顎頭へかかる負荷がより大きくなり下顎頭の骨吸収が生じやすいと考えられた。

【結論】

外科的矯正治療後の顎関節雑音症状は全体としては改善傾向を示した。Class IIやClass I開咬ならびに非対称症例における顎関節症状や下顎頭骨変化は十分な経過観察が必要と考えられる。

14 オッセオインテグレーション獲得過程へのオステオポンチンコーティングインプラントの効果

新潟大学大学院医歯学総合研究科 硬組織形態学分野

○真喜志佐奈子, 大島勇人

【背景と目的】

歯科インプラント植立後の細胞レベルでのオッセオインテグレーション形成過程には,インプラント体表面から直接骨が形成される直接性骨形成と既存の骨から形成が進行する間接性骨形成の二種類の様式がある。オステ

オポンチン (OPN) はハイドロキシアパタイト (HA) 結合サイトと細胞接着に関与する RGD 配列を含む骨タンパクであり、マウス顎骨への HA プラスティング (HAB) インプラント (HAB-imp) 埋入後にインプラント表面に集積すること、また Opn 遺伝子欠損マウスではその後生じる直接性骨形成が有意に阻害されるが、間接性骨形成には影響が出ないことが我々の研究により明らかになっている。しかしながら、OPN の機能獲得実験における直接性骨形成への効果は未だ明らかになっていない。本研究は、インプラントに HAB, タンパク/ペプチドを導入し、マウス組み換え OPN (rOPN), RGDS の直接性骨形成への効果を検証した。

【材料と方法】

野生型マウスと Opn 遺伝子欠損マウスの上顎第一臼歯を抜去後、窩洞形成を行い、HAB-imp に rOPN, RGD ペプチド, OPN ペプチド, ハイドロキシアパタイト結合ペプチド (HABP)-OPN ペプチド融合体を導入し、同部に埋入した。術後 1~14 日後にサンプリングを行い、HE 染色, OPN・Ki67 免疫染色, TUNEL 染色, TRAP 染色にて解析した。

【結果と考察】

Opn 遺伝子欠損マウスにおいては、タンパク/ペプチドコーティングにより OPN の役割をレスキューする効果は観察されなかった。増殖活性は rOPN 群と HABP-OPN 群がコントロール群よりも初期に生じる傾向が観察された。rOPN 群は術後 1 週と 2 週目において有意に OPN 陽性反応率と直接性骨形成率が増加し、術後 2 週目においてはコントロール群 4 週目と同等の直接性骨形成率を示した。以上より、rOPN-HAB-imp は OPN 陽性反応率と共に直接性骨形成を促進し、オッセオインテグレーションの早期獲得に貢献することが示唆された。なお、本研究は物質材料研究機構 (NIMS) の山崎智彦主幹研究員との共同研究である。

15 脂肪組織由来幹細胞に由来する cell extract のシュワン細胞への効果の検討

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科麻酔学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野

○今井有蔵¹, 岸本直隆¹, 山崎 学², 小山祐平¹, 氏田倫章¹, 沢田詠見¹, 田沼順一², 瀬尾憲司¹

【背景】

骨髄間質細胞, 脂肪組織由来幹細胞 (Adipose-derived Stem Cells: ADSCs) は、多分化能を有していることが報告されている。一方、これらから作製される cell extract (CE) は様々な因子を含有し、心筋および各種の臓器再生を向上させると考えられている。しかし、

ADSCs に由来する CE が末梢神経再生に及ぼす影響を調べた報告はない。そこで、本研究は ADSCs 由来 CE の末梢神経再生におけるシュワン細胞への影響を検討した。

【方法】

C57BL/6J マウス鼠径部の脂肪組織より ADSCs を樹立した。ADSCs の凍結・解凍を繰り返した後、遠心分離操作により ADSCs 由来 CE を獲得した。まず、ADSCs 由来 CE 中に含まれる血管新生関連タンパク, サイトカインの発現を解析した。次いで ADSCs 由来 CE を添加した培地を用いて、シュワン細胞の GFAP および BDNF 発現における影響を評価した。また、ADSCs 由来 CE を添加した培地を用いて、シュワン細胞増殖能に及ぼす影響を評価した。さらに、タンパク質を不活性化させるために、熱および proteinase K で処理し、その不活性化させた ADSCs 由来 CE を用いて、シュワン細胞増殖能への影響を評価した。

【結果】

① ADSCs 由来 CE は b-FGF, HGF, VEGF などの血管新生関連タンパク, および IL-1ra, TIMP-1 などのサイトカインを含んでいた。② ADSCs 由来 CE を培地に添加すると無添加培地と比較して、シュワン細胞内の GFAP や BDNF の発現量, およびシュワン細胞の増殖能を有意に増加させた。③ ADSCs 由来 CE 中のタンパク質を不活性化させると、シュワン細胞の増殖能は促進されなかった。

【結論】

ADSCs 由来 CE に含まれるタンパク質が、シュワン細胞増殖能を有する可能性がある。以上から、ADSCs 由来 CE を末梢神経再生治療に利用することが有用であることが示唆された。

(JSPS 19H03850, 19K10261 の助成を受けて行った。)

16 下歯槽神経損傷モデルにおける脂肪組織由来幹細胞 (ADSCs) 抽出物 (cell extract) の神経再生効果

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯科麻酔学分野

²新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野

○小山祐平¹, 岸本直隆¹, 山崎 学², 今井有蔵¹, 氏田倫章¹, 沢田詠見¹, 田沼順一², 瀬尾憲司¹

【背景】

脂肪組織由来幹細胞 (Adipose-derived Stem Cells: ADSCs) は神経や心筋などの各種の臓器を再生する能力を有しているとされる。この ADSCs より、細胞膜成分を除外した cell extract (CE) は各種の臓器を再生させるが、これによる末梢神経の再生に関する報告はない。本研究では、ラット下歯槽神経損傷モデルに ADSCs 由

来 CE を移植し、CE の末梢神経に対する再生効果を検討した。

【方法】

5 週齢の雄の Crl:CD (SD) ラットを使用した。6 週齢で、神経露出手術のみ (sham 群 : n=3), 生理食塩水投与 (control 群 : n=6) と ADSCs 由来 CE 投与 (CE 群 : n=6) の 3 つの実験群に分けた。全身麻酔下で左頬部に切開を加え、下顎骨表面を露出させた。ラウンドバーで骨表面を除去し、下歯槽神経を露出させ、1.5 mm 幅で切断した。同部に生食または ADSCs 由来 CE と生体吸収性ハイドロゲルを混ぜ、切断部が浸るようにシリンジで移植し、閉創した。切断後 1 週目に、4%PFA にて経心的に灌流固定を行った。下顎骨を摘出後、脱灰した標本をクリオスタットで厚さ 20 μ m で矢状断で薄切した。Protein Gene Product9.5 (PGP9.5), pan neurofilament (pNF), Myelin Protein Zero (MPZ), S100 β を用いて蛍光免疫組織染色を行い、軸索の再生の程度を比較検討した。

【結果】

PGP9.5 陽性神経線維は control 群では切断部近位側断端から遠位に向かって、乱雑に伸長する神経線維を認めたのに対し、CE 群では遠位に向かって並行な神経線維の走行を認めた。軸索のマーカーである pNF とミエリン化シュワン細胞のマーカーである MPZ による二重染色では、近位側切断端まではミエリンが軸索と伴走するのが認められたが、遠位では軸索のみが伸長しているのが認められた。ミエリンを含むシュワン細胞のマーカーである S100 β による染色では、伸長した軸索の部位に沿ってシュワン細胞の存在が認められた。

【考察・結論】

CE-ADSC は ADSCs と同様に、ニューロンの軸索の伸長が認められた。したがって、CE-ADSCs は軸索を伸長させ、シュワン細胞を再生に向けて誘導を促進する効果があることが示唆された。

17 健常若年者における呼吸と嚥下の協調

¹新潟大学大学院医歯学総合研究科 摂食嚥下リハビリテーション学分野

²新潟大学医歯学総合病院 摂食嚥下機能回復部

³新潟大学医歯学総合病院 口腔リハビリテーション科

○羽尾直仁^{1,2}, 笹 杏奈¹, 辻村恭憲¹, 那小屋公太²,
中嶋優太¹, 坂 暢晃¹, 後藤理恵¹,
真柄 仁², 井上 誠^{1,2,3}

【背景】

摂食嚥下障害の主たる病因のひとつとして、呼吸機能の低下に伴う嚥下と呼吸の協調不全があるとされているが、正常な協調運動パターンについては必ずしも明らか

にされていない。本研究では、健常若年者を対象として、生理学的手法を用いて正常な呼吸と嚥下運動の協調について調べることにした。

【方法】

21 名の健常成人 (女性 11 名, 平均年齢 28.4 歳) を対象とした。プロトコル 1 として水 3 ミリリットルの指示嚥下, プロトコル 2 として 100 ミリリットルを一回で飲み切る指示嚥下, プロトコル 3 として固形食品であるコンビーフ 4 グラムの自由摂取を記録した。記録内容は、両側咬筋, 右側舌骨上筋群, 右側舌骨下筋群の表面筋電図, 外鼻孔に留置したサーモセンサを用いた鼻呼吸による温度変化とした。

【結果と考察】

プロトコル 1 : 嚥下前後の呼吸パターンは、呼気—呼気 (EE タイプ) が 15 名 (71.4%), 吸気—呼気 (IE タイプ) が 6 名 (28.6%) であった。嚥下時筋活動量は呼吸タイプに依存していなかった。嚥下前後で呼吸サイクル時間の変化はなく、呼吸パターンは嚥下動作の指示のタイミングに依存していた。プロトコル 2 : 5 名が連続摂取を完了できなかった。16 名の嚥下前後の呼吸パターンは EE タイプが 11 名 (68.8%), 呼気—吸気 (EI タイプ) が 3 名 (18.8%), IE タイプが 2 名 (12.6%) であった。嚥下時筋活動量は呼吸パターンに依存していなかった。嚥下直前には呼気時間の短縮, 嚥下直後には呼気時間の延長が認められ、嚥下前の呼気時間を短縮することにより、嚥下時無呼吸状態を保っていると考えられた。プロトコル 3 : 21 名中 18 名では咀嚼時にも呼吸が継続しており、その全てで呼吸サイクル時間は安静時に比べて短縮し、さらに咀嚼の進行に伴い短縮が進む傾向が認められた。嚥下時呼吸パターンはすべて EE タイプであった。呼吸と嚥下の健常な協調パターンを知ること、摂食嚥下障害患者における嚥下動態評価への一助になると期待される。